

Niwolumab (Opdivo[®]) w leczeniu uzupełniającym czerniaka

Analiza ekonomiczna

Warszawa, listopad 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Perspektywa	12
4 Horyzont czasowy	13
5 Technika analityczna	14
6 Dyskontowanie	15
7 Model.....	16
7.1 Strategia analityczna	16
7.2 Struktura modelu	16
7.2.1 Modele alternatywne.....	16
7.2.2 Wybrany model.....	20
7.3 Dane wejściowe modelu.....	20
7.3.1 Skuteczność leczenia.....	20
7.3.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu	21
7.3.1.1.1 Dane obserwowane dla czasu do wystąpienia zdarzenia.....	21
7.3.1.1.2 Dopasowanie rozkładu parametrycznego	22
7.3.1.1.3 Dopasowanie rozkładu parametrycznego	23
7.3.1.1.4 Porównanie pośrednie	24
7.3.1.1.5 Wyniki.....	25
7.3.1.2 Przeżycie po nawrocie i przeżycie całkowite	32
7.3.1.2.1 Przeżycie po nawrocie.....	32
7.3.1.2.2 Dopasowanie długoterminowego przeżycia.....	35
7.3.1.3 Krzywe OS dla niwolumabu i obserwacji.....	38
7.3.2 Zdarzenia niepożądane	41
7.3.3 Użyteczności stanów zdrowia	42
7.3.4 Dane kosztowe	43
7.3.4.1 Koszty analizowanych leków	44
7.3.4.2 Koszty podania analizowanych leków.....	47
7.3.4.3 Koszty monitorowania leczenia - programy lekowe i chemioterapia	48
7.3.4.4 Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii	48
7.3.4.5 Koszty monitorowania choroby.....	49
7.3.4.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	49

7.4	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	51
7.5	Walidacja modelu	55
7.5.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla nivolumabu.....	55
7.5.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	58
7.6	Analiza wrażliwości	64
7.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	64
7.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	67
7.7	Analiza progowa	67
8	Wyniki analizy ██████████	68
8.1	Analiza podstawowa	68
8.1.1	Wyniki zdrowotne.....	68
8.1.2	Dodatkowe koszty i oszczędności.....	69
8.1.3	Podsumowanie wyników	73
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	74
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	75
8.4	Analiza progowa	77
9	Wyniki analizy ██████████	79
9.1	Analiza podstawowa	79
9.1.1	Wyniki zdrowotne.....	79
9.1.2	Dodatkowe koszty i oszczędności.....	80
9.1.3	Podsumowanie wyników	85
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	85
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	86
9.4	Analiza progowa	88
10	Koszty pośrednie	90
11	Ograniczenia.....	94
12	Dyskusja	96
13	Wyniki końcowe	99
14	Podsumowanie i wnioski	100
15	Aneks	102
15.1	Treść ankiety - cz. 1.....	102
15.1.1	Praktyka kliniczna i spodziewane zmiany	102
15.1.1.1	Aktualna praktyka kliniczna	102
15.1.1.2	Zmiana praktyki klinicznej	106
15.1.1.2.1	Brak zmian w obowiązującym programie lekowym leczenia czerniaka	106
15.1.1.2.2	Zmiany w obowiązującym programie lekowym leczenia czerniaka	109
15.1.2	Oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	112
15.2	Treść ankiety - cz. 2	115

15.2.1	Badanie zużycia zasobów	115
15.2.1.1	<i>Monitorowanie choroby</i>	115
15.2.1.2	Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia 119	
15.2.2	Koszty związane z utratą pracy (koszty pośrednie)	121
15.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	122
15.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	127
15.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	135
Spis rysunków		138
Spis tabel		140
Bibliografia		144

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium informacyjne Akaike
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	kryterium informacyjne Bayesa
CI	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCA	metoda kapitału ludzkiego (ang. <i>human capital approach</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIV	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PRS	przeżycie po nawrocie (ang. <i>post recurrence survival</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>recurrence-free survival</i>)
■	■

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowania nivolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. naturalnym przebiegiem choroby (brakiem aktywnego leczenia).

Strategia analityczna

W analizie wykorzystano model globalny wykonany przez firmę Parexel, który został zaadaptowany do warunków polskich. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi.

Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii stanowią wyniki badań randomizowanych: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie nivolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz CA184-029, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Model ekonomiczny uwzględniał 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon. Dane z badań CheckMate 238 i CA184-029 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy nivolumabem z badania CheckMate 238 i placebo z badania CA184-029.

Zastosowany model pozwala na modelowanie długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego. Mając na uwadze wczesny charakter leczenia i konieczność modelowania, autorzy pierwotnego modelu testowali różne typy modeli. W niniejszej analizie w wariantach podstawowych uwzględniono model Markowa 2a, który jest najbardziej konserwatywnym podejściem analitycznym i który został przyjęty przez NICE w toku prac weryfikacyjnych.

Z powodu braku dostępu do danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szacowania przeżycia po nawrocie choroby. Zachowując podejście konserwatywne, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu pola pod krzywą, uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu choroby (model pierwotnie złożony do NICE i zmodyfikowany w toku prac).

Struktura i parametry analizy

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ. W analizie formalnie nie szacowano kosztów pośrednich, jednak ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wynosiła 53 lata) oraz specyfikę schorzenia, spodziewany jest dodatkowy pozytywny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem chorych z ocenianym wskazaniem.

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 28 dni.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych, opierając się przy tym na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz Obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, koszty leków).

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla chorych bez nawrotu oraz dla chorych po nawrocie. Obserwowane użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie wyników badania CheckMate 238 po przeliczeniu przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

Analiza objęła 2 warianty, [REDACTED]

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu [REDACTED]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto przeprowadzono także analizę progową.

Wyniki

Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

Wnioski

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu do braku stosowania aktywnego leczenia (obserwacja) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji [REDAKTOWANE]

Niezależnie od testowanego wariantu analizy wyniki były spójne i pomimo naturalnej niepewności oszacowania wynikającej z modelowania długofalowych efektów, [REDAKTOWANE] Przy wykorzystaniu modelu pola pod krzywą (pierwotnie złożonego do NICE), uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu, koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na [REDAKTOWANE].

Można wnioskować, że w przypadku leczenia uzupełniającego czerniaka niwolumab jest lekiem, który przynosi **istotne korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia czasu do nawrotu choroby**, co stanowi główny cel terapii adiuwantowej czerniaka. Przeżycie wolne od nawrotu choroby jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do przeżycia całkowitego, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suciū 2018. Co więcej, stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym związane jest z **istotną redukcją kosztów kolejnych linii leczenia czerniaka oraz kosztów monitorowania choroby**. Redukcja kosztów wynika wprost z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się na uniknięcie nawrotu choroby w kolejnych latach (brak nawrotu choroby: u 73% vs 55% po 1 roku, u 63% vs 42% po 2 latach oraz u 48% vs 26% po 5 latach, odpowiednio w grupie niwolumabu i placebo).

Tym samym oszacowane w modelu wyniki wskazują, że **wczesne stosowanie niwolumabu (leczenie uzupełniające) w docelowej populacji chorych może być traktowane jako inwestycja w zdrowie, gdyż pozwala na zapobieganie kosztom, które mogłyby być poniesione w przyszłości, w przypadku wystąpienia nawrotu choroby**.

Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDAKTOWANE]

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. W związku z tym niwolumab, jako nowa, obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez *Food and Drug Administration*, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. naturalnym przebiegiem choroby (brakiem aktywnego leczenia).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza Problemu Decyzyjnego).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym
Komparator (C)	Naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
Horyzont czasowy	Dożywni
Parametry	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych Użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badań klinicznych Koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne ustalone w ramach badania ankietowego
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie lub włączenie analizowanego leku do którejś z istniejących grup limitowych nie będzie konieczne.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań dla niwolumabu w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego o stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji.

Poziom odpłatności

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy) (Ustawa refundacyjna 2011), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego albo lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikuje się do kategorii odpłatności bezpłatny.

W związku z powyższym, niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu

[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]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Ponieważ chory nie ponosi kosztów leczenia niwolumabem (w tym kosztu leku, monitorowania w programie, podawania i wydania leku) perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta łącznie, uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (spodziewane niewielkie różnice wyników w perspektywie wspólnej w porównaniu do perspektywy NFZ będą wynikać ze współpłacenia za leki uzupełniające).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

W analizie formalnie nie szacowano kosztów pośrednich, jednak ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wynosiła 53 lata) oraz specyfikę schorzenia, spodziewany jest dodatkowy pozytywny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem chorych z ocenianym wskazaniem.

4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.”

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania stosowania nivolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka z brakiem stosowania leczenia uzupełniającego ustalono dożywni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem, co jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych.

Zgodnie z danymi GUS na 2016 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata (GUS dalsze trwanie życia). W badaniach CheckMate 238 i CA184-029 wiek chorych wynosił od 18 do 86 lat (CheckMate 238, Eggermont 2016). Z uwagi na duży zakres wieku chorych włączonych do badań, w analizie podstawowej uwzględniono 60-letni horyzont czasowy w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia chorych.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczynania leczenia, a wyłączeni w momencie zgonu lub po upływie 60 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzontie czasowym. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 30-letni horyzont czasowy.

Wyniki modelu wykazały, że do 60 roku horyzontu w modelu zgon wystąpił u ponad 97% pacjentów zarówno w grupie nivolumabu, jak i obserwacji. W związku z tym wybrano 60-letni horyzont czasowy. Można przyjąć, że przyjęty horyzont czasowy odpowiada horyzontowi dożywniemu.

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7 Model

7.1 Strategia analityczna

W analizie wykorzystano model globalny wykonany przez firmę Parexel, który został zaadaptowany następnie do warunków polskich. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów medycznych i koszty związane z zakupem i podaniem leków oraz monitorowaniem choroby i określonymi w modelu stanami chorobowymi.

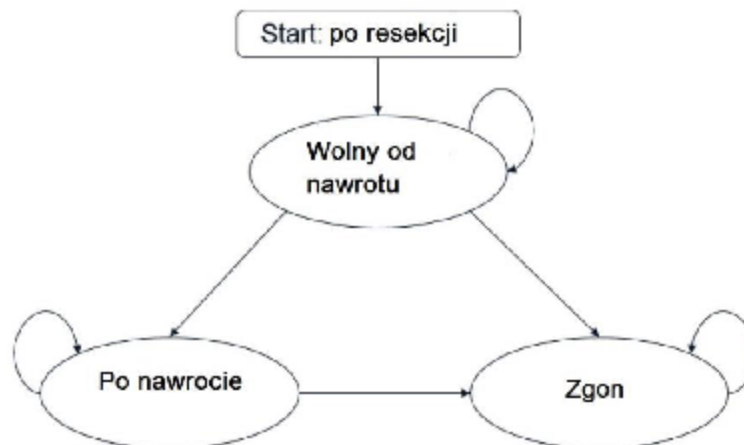
Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystywane w modelu przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

7.2 Struktura modelu

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania, na którym oparto model ekonomiczny (CheckMate 238), było przeżycie wolne od nawrotu choroby. W analizie korzystano z modelu uwzględniającego 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon (patrz poniższy schemat).

Ryc. 1. Struktura modelu.



7.2.1 Modele alternatywne

Markova vs model pola pod krzywą

Po wybraniu struktury modelu, która obejmowała 3 stany zdrowia, rozważano modele Markova i pola pod krzywą w celu modelowania przeżycia. Modele pola pod krzywą pozwalają na określenie odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia przez indywidualne krzywe przeżycia ekstrapolowane na podstawie danych z badań lub współczynników ryzyka. Ta

struktura jest najczęściej stosowana w modelach onkologicznych i stanowi uznaną metodę, prostą do implementacji i wyjaśnienia. Modele pola pod krzywą nie wymagają wyraźnych definicji przejść między stanami zdrowia i automatycznie uwzględniają zależności czasowe w występowaniu zdarzeń. Ograniczenia modeli pola pod krzywą obejmują jednak walidację ekstrapolacji w czasie, która powinna być oceniona pod kątem klinicznej i biologicznej wiarygodności. Istnieją również obawy dotyczące tych modeli, jeśli krzywe RFS (przeżycie wolne od nawrotu; ang. *recurrence-free survival*) i OS (przeżycie całkowite; ang. *overall survival*) krzyżują się, a scenariusze dotyczące założeń do długoterminowych ekstrapolacji są ograniczone.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego chorych (OS) nie były jeszcze dostępne w badaniu CheckMate 238. Biorąc pod uwagę niepewność związaną z przeżyciem po nawrocie choroby (ang. *post-recurrence survival*, PRS) z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szasowania przeżycia po nawrocie (model pola pod krzywą i modele Markowa), w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez uwzględnienia.

1. Model pola pod krzywą

Model pola pod krzywą wykorzystuje bezpośrednio krzywe przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (PFS). Przeżycie po nawrocie (PRS) oblicza się jako różnica OS i RFS.

Kluczowymi danymi wejściowymi modelu są OS i RFS z badania CA184-029 oraz RFS z badania CheckMate 238. Krzywe RFS są stosowane do określenia przejścia pacjentów ze stanu wolnego od nawrotu do stanu po nawrocie. Wykorzystano dane Kaplana-Meiera dla okresu od pierwszych 12 tygodni (7.3.1.1.5). W przypadku niwolumabu i ipilimumabu krzywe Kaplana-Meiera dostępne są z badania CheckMate 238. W celu oszacowania wyników dla placebo (obserwacji) w analizowanej populacji, obliczono hazard względny (HR) między dwoma ramionami ipilimumabu z badań CA184-029 i CheckMate 238, i zastosowano go do krzywej placebo z badania CA184-029.

Krzywa OS określa tempo, z jakim pacjenci umierają, jednak z powodu niedojrzałości danych przeżycia całkowitego w badaniu CheckMate 238 konieczne było wykorzystanie danych z badania CA184-029 do prognozowania OS.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy w obu włączonych do analizy badaniach: CheckMate238 i CA184-029), jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018 (Suci 2018).

Uzyskane krzywe są wykorzystane do podziału pacjentów na 3 grupy, które odpowiadają trzem stanom w modelu.

2. Model Markowa opcja 1

Model Markowa opcja 1 wykorzystuje krzywe OS i RFS jak w przypadku modelu pola pod krzywą. Krzywe RFS są stosowane w celu określenia przejścia ze stanu wolnego od nawrotu do stanu po nawrocie lub do zgonu. Krzywe OS są stosowane w celu określenia przejść ze stanu po nawrocie do zgonu dla niwolumabu. Hazard względny (HR) z badania CA184-029

porównujący OS i RFS wykorzystano w celu określenia przejść ze stanu po nawrocie choroby do zgonu.

3. Model Markowa opcja 2

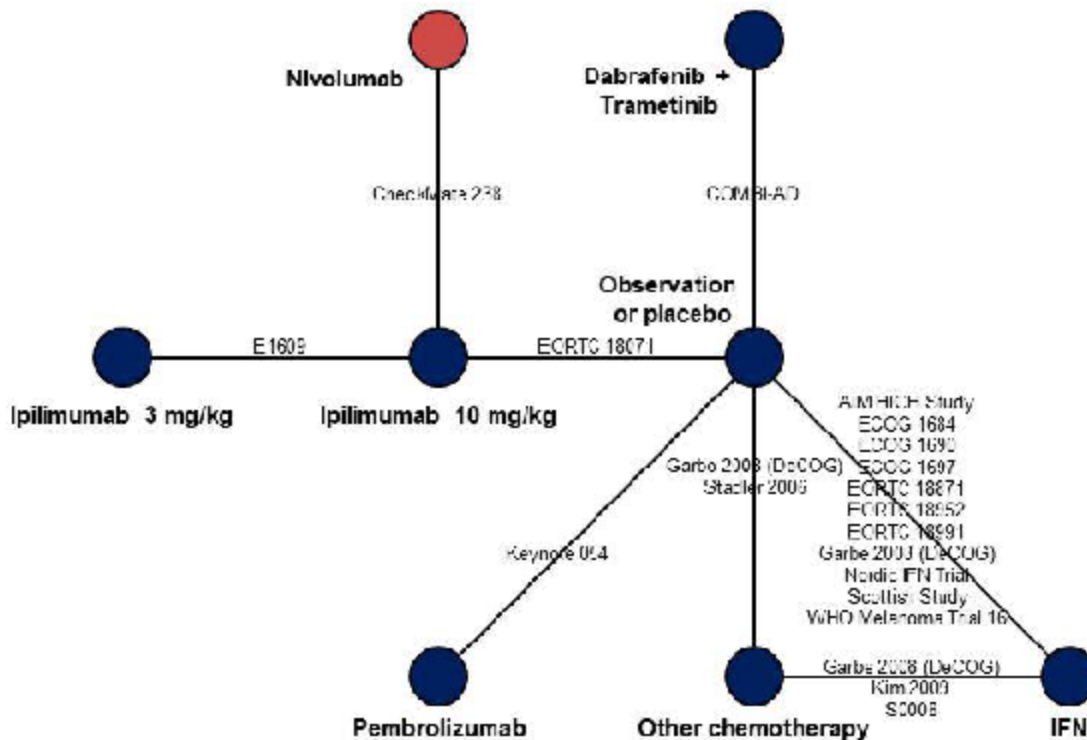
Model Markowa opcja 2 określa przeżycie po nawrocie na podstawie średniej ważonej z krzywych podzielonych na typ nawrotu (wznowa miejscowa/węzłowa, wznowa odległa). Dane dotyczące przeżycia po nawrocie lokalnym lub odległym uzyskano z badania CA184-029. Przeżycie po nawrocie odległym jest określone jako średnia ważona przeżycia dostępnego dla terapii stosowanych w czerniaku nieresekcyjnym/przerzutowym.

W celu oszacowania OS dostępne są 2 opcje (2a i 2b).

2a - krzywe przeżycia ekstrapolowane przy uwzględnieniu stałego hazardu

Dane dotyczące przeżycia całkowitego przyjęto na podstawie wyników modelu Markowa opcja 2b. W ramach analizy wrażliwości testowano dane alternatywne na podstawie literatury (na podstawie danych uwzględnionych w analizach złożonych do NICE). W analizie wyniki dotyczące przeżycia uzyskano na podstawie metaanalizy sieciowej, która obejmowała 19 badań randomizowanych dla interwencji stosowanych w leczeniu uzupełniającym czerniaka (dane Wnioskodawcy). Porównanie pośrednie zostało przeprowadzone przez Precision Xtract. W ramach przeglądu systematycznego badań do metaanalizy sieciowej poszukiwano badań dla niwolumabu, ipilimumabu, pembrolizumabu, leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz interferonu, w których oceniano m.in. przeżycie wolne od nawrotu/przeżycie wolne od choroby, przeżycie wolne od nawrotu odległego i przeżycie całkowite. Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej uzyskano dane dla RFS i OS. Na poniższym schemacie przedstawiono sieć dowodów uwzględnioną w ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Precision Xtract.

Ryc. 2. Sieć dowodów uwzględniona w ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Precision Xtract.



2b - krzywe przeżycia ekstrapolowane przy użyciu modeli parametrycznych i hazardu względnego.

Krzywe PRS zostały oszacowane na podstawie badania CA184-029. W analizie podstawowej wybrano rozkład uogólniony gamma, który charakteryzuje się wiarygodnym długoterminowym przeżyciem. Ostateczny model parametryczny został zważony w celu dopasowania do docelowej populacji chorych przez dodanie współzmiennnej dla czerniaka stopnia IV (w badaniu CA184-029 nie analizowano chorych z chorobą stopnia IV).

4. Model Markowa opcja 3

Model Markowa opcja 3 wykorzystuje dane dotyczące przeżycia po nawrocie z badania CA184-029 w celu ustalenia przejść od nawrotu do zgonu.

Szczegółowy opis modeli alternatywnych, wraz z przedstawieniem zalet i wad, przedstawiono w rozdz. 7.3.1.2.1.

W modelu niezależnie od typu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla chorych bez nawrotu oraz dla chorych po nawrocie. Uwzględniono także utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty leków (uzupełniającego stosowania niwolumabu i kolejnych linii po nawrocie), podania, monitorowania w ramach chemioterapii i programów lekowych, koszty kolejnych zabiegów

chirurgicznych i radioterapii, koszty monitorowania choroby związanego z rutynową opieką oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Model pozwala na przypisanie kosztów monitorowania choroby dla różnych typów nawrotu (brak nawrotu, wznowa miejscowa/węzłowa [resekcyjna i nieresekcyjna], przerzuty odległe) bez śledzenia typu nawrotu w czasie, co pozwala na dokładne oszacowanie kolejnych linii leczenia.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 28 dni.

7.2.2 Wybrany model

Pomimo wykazanej zależności OS/RFS (Suciu 2018), przy wyborze finalnego modelu przyjęto konserwatywne podejście analityczne. W wariancie podstawowym analizy uwzględniono model Markowa 2a, który jest najbardziej konserwatywnym podejściem analitycznym i który został przyjęty przez NICE w toku prac weryfikacyjnych. Jest to podejście nieuzależnione od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym.

Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki modelu pola pod krzywą, uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu (model pierwotnie złożony do NICE i zmodyfikowany w toku prac; patrz rozdz. 7.5.1).

7.3 Dane wejściowe modelu

W ramach danych wejściowych uwzględniono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii, dane dotyczące użyteczności oraz dane kosztowe.

7.3.1 Skuteczność leczenia

W modelu ekonomicznym dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano kilka źródeł danych. Głównym źródłem skuteczności nivolumabu jest badanie CheckMate 238 (NCT02388906) (CheckMate 238). CheckMate 238 to trwające badanie randomizowane fazy III, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena stosowania nivolumabu w porównaniu z ipilimumabem w leczeniu adiuwantowym u chorych po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIB-IV. Do badania włączono łącznie 906 chorych. Dane dotyczące przeżycia całkowitego chorych (OS) nie były jeszcze dostępne w ramach badania CheckMate 238. Dodatkowo do badania CheckMate 238 nie zostali włączeni chorzy z czerniakiem stopnia IIIA.

Kluczowym źródłem dowodów w modelu ekonomicznym jest także badanie CA184-029 (Eggermont 2016). Badanie CA184-029 jest badaniem randomizowanym fazy III,

przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była ocena stosowania ipilimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu adiuwantowym u chorych po całkowitej resekcji czerniaka stopnia IIIA-IIIIC. Do badania włączono łącznie 951 chorych.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących niwolumab z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja), w analizie wykorzystano kilka źródeł danych w celu porównania skuteczności i oszacowania długoterminowego przeżycia dla analizowanych terapii:

- badanie CheckMate 238 (dane dla 24-miesięcznej obserwacji) - źródło danych dotyczących RFS dla niwolumabu i ipilimumabu;
- badanie CA184-029 - źródło danych dotyczących RFS, OS i PRS dla ipilimumabu i placebo (obserwacja, brak aktywnego leczenia);
- porównanie pośrednie (na podstawie danych indywidualnych pacjentów) - źródło danych hazardu względnego (HR) dla porównań pomiędzy badaniami CheckMate 238 i CA184-029.

7.3.1.1 Przeżycie wolne od nawrotu

Charakterystykę chorych w populacji ITT przedstawiono łącznie dla badań CheckMate 238 i CA184-019 oraz osobno dla każdego badania. Uwzględniono następujące dane:

- liczba chorych;
- płeć (mężczyźni/kobiety);
- grupa wiekowa (<65/≥65 lat)
- stopień czerniaka (IIIA/IIIB/IIIIC/IV);
- zajęcie węzłów chłonnych w stopniu III (makroskopowe/mikroskopowe);
- liczba zajętych węzłów chłonnych na podstawie badania patologicznego (0/1/2-3/≥4);
- owrzodzenie guza stopnia III (tak/nie);
- podtyp czerniaka (plam soczewicowych/skóry/błony śluzowej/inny).

7.3.1.1.1 Dane obserwowane dla czasu do wystąpienia zdarzenia

Dane dotyczące przeżycia wolnego od nawrotu z badania CheckMate 238 zostały zebrane w postaci krzywych Kaplana-Meiera dla obu ramion. Dane z badania CheckMate 238 od 12 tygodnia również zostały zebrane w postaci krzywych Kaplana-Meiera.

Przedstawiono dodatkowe dane dla RFS jedynie dla pierwszego 12-tygodniowego okresu (84 dni), który był wybranym okresem dopasowania danych.

Różnica między badaniami CA184-029 i CheckMate 238 podczas początkowego 12-tygodniowego okresu została oszacowana przy użyciu semi-parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu Cox dla ramienia ipilimumabu z każdego z dwóch badań i pojedynczej zmiennej "badanie".

7.3.1.1.2 Dopasowanie rozkładu parametrycznego

Parametryczne krzywe przeżycia zostały dopasowane do danych z badań klinicznych zgodnie z wytycznymi NICE Decision Support Unit (Latimer 2013). Dane dotyczące OS, RFS i przeżycia po nawrocie (ang. *post recurrence survival*; PRS) z badania CA184-029 oraz dane dotyczące RFS z badania CheckMate 238 stanowiły kluczowe dane wejściowe do modelu.

W przypadku parametrycznego modelu przeżycia krzywe RFS określają tempo, z jakim pacjenci przechodzą ze stanu bez nawrotu choroby do stanu po nawrocie w czasie, natomiast krzywe OS - szybkość, z jaką pacjenci umierają.

W przypadku modelu Markowa krzywa RFS informuje o przejściu ze stanu bez nawrotu choroby do stanu po nawrocie lub do zgonu. Krzywe OS lub PRS informują o przejściu ze stanu bez nawrotu choroby do zgonu.

Parametryczne krzywe przeżycia zostały wykorzystane do oceny dopasowania/wiarygodności modelu w celu ułatwienia wyboru krzywych przeżycia w scenariuszu podstawowym. Wyboru parametrycznych krzywych przeżycia dokonano po uwzględnieniu następujących kryteriów:

- Kryterium informacyjne Akaike (AIC) i kryterium informacyjne Bayesa (BIC)
 - Im niższy AIC lub BIC, tym lepiej model jest dopasowany do obserwowanych danych. Należy zauważyć, że nominalna różnica co najmniej 5 w wynikach AIC i/lub BIC jest uważana za różnicę znaczącą w dopasowaniu parametrycznych modeli przeżycia do obserwowanych danych.
- Ocena wzrokowa
 - Parametryczne krzywe przeżycia zostały nałożone na dane Kaplana-Meyera w celu wizualnej oceny dopasowania.
- Walidacja kliniczna
 - Oceniano kliniczną wiarygodność ekstrapolacji danych.
- Dane długoterminowe
 - Dane długoterminowe dotyczące czerniaka opisane w rozdz. 7.3.1.2.2 zostały wykorzystane do potwierdzenia dopasowania w okresie długoterminowym.
 - Wyniki analizy dla OS zostały nałożone na dane Kaplana-Meyera w celu oceny dopasowania do zewnętrznych źródeł danych i określenia wiarygodności klinicznej różnic w przypadku braku dostępności odpowiednich danych długoterminowych.

Wybór zmiennych towarzyszących

Zbadano różnice w charakterystykach chorych włączonych do badań CheckMate 238 i CA184-029 w celu kontroli rozkładu czynników modyfikujących efekt leczenia. W obu badaniach nie stwierdzono występowania żadnych wyraźnych czynników modyfikujących efekt leczenia.

Ponieważ model zaprojektowano w celu oszacowania przeżycia w różnych populacjach chorych, uwzględniono korektę o zmienne towarzyszące dla czynników prognostycznych. Wyniki badania CheckMate 238 wskazują, że płeć, stopień zaawansowania choroby i status

PD-L1 stanowią kluczowe zmienne prognostyczne dla RFS, natomiast w badaniu CA184-029 w ramach kluczowych zmiennych prognostycznych wskazano zajęcie węzłów chłonnych i owrzodzenie guza pierwotnego. Ponieważ stopień zaawansowania choroby pacjenta jest częściowo określany na podstawie zajęcia węzłów chłonnych i stanu owrzodzenia, przyjęto, że dopasowanie zmiennych towarzyszących będzie obejmowało stopień zaawansowania choroby, a nie zajęcie węzłów chłonnych lub stan owrzodzenia. Status PD-L1 nie był raportowany w badaniu CA184-029. W związku z tym, w celu uzyskania spójności analiz przyjęto, że dopasowanie zmiennych towarzyszących nie będzie obejmowało statusu PD-L1. Dodatkowo do uwzględnionych współzmiennych zidentyfikowanych dla RFS, w analizie uwzględniono także wiek (<65 lat lub ≥65 lat), który jest czynnikiem prognostycznym dla OS.

Podsumowując, do analizy włączono następujące zmienne towarzyszące:

- badanie (analiza RFS);
- stosowane leczenie (analiza OS, RFS, PRS);
- płeć (mężczyzna lub kobieta);
- wiek (<65 lat lub ≥65 lat);
- stopień zaawansowania choroby (IIIA-C, IV; w badaniu CheckMate 238 nie określono stopnia zaawansowania choroby u 4 chorych i zostali oni wykluczeni z analizy).

7.3.1.1.3 Dopasowanie rozkładu parametrycznego

Krzywe RFS (dopasowane pod względem pierwszych 12 tygodni) zostały dopasowane do następujących rozkładów parametrycznych:

- wykładniczy;
- uogólniony gamma;
- Gompertza;
- log-logistyczny;
- log-normalny;
- Weibulla.

W każdym modelu zastosowano następujące współzmiennie:

- stopień (referencja: stopień IIIB);
- płeć (referencja: mężczyzna);
- grupa wiekowa (referencja: <65).

Dodatkowo zmienną towarzyszącą ramienia leczenia (referencja: ipilimumab) zastosowano zarówno do parametru głównego, jak i, w razie potrzeby, do parametrów kształtu, w celu usunięcia założeń proporcjonalnego hazardu i przyspieszenia czasu (*accelerated failure time*).

Dopasowanie modelu parametrycznego zostało określone przy użyciu kryteriów AIC i BIC.

7.3.1.1.4 Porównanie pośrednie

Dane z badań CheckMate 238 i CA184-029 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy nivolumabem z badania CheckMate 238 i placebo z badania CA184-029. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania HR-ów metodą Buchera i zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Porównanie pośrednie na podstawie modelu parametrycznego

Modele parametryczne dopasowano do zbiorczych danych z badań CheckMate 238 i CA184-029.

Porównanie pośrednie metodą Buchera

Porównanie pośrednie metodą Buchera opiera się na wynikach oddzielnych modeli proporcjonalnego hazardu Coxa dla obu badań. HR dla każdego badania dostarcza informacji o porównaniu bezpośrednim odpowiednio nivolumabu i ipilimumabu ($HR_{Nivo\ Ipi}^{direct}$) w badaniu CheckMate 238 oraz ipilimumabu i placebo ($HR_{PBO\ Ipi}^{direct}$) w badaniu CA184-029. Na podstawie porównania pośredniego określono HR dla porównania nivolumabu z placebo ($HR_{Nivo\ PBO}^{indirect}$) na podstawie poniższego równania:

$$\log(HR_{Nivo\ PBO}^{indirect}) = \log(HR_{Nivo\ Ipi}^{direct}) - \log(HR_{PBO\ Ipi}^{direct})$$

Przedziały ufności uzyskano przy użyciu normalnego przybliżenia, natomiast oszacowanie log-HR na podstawie równania:

$$Var(\log(HR_{Nivo\ PBO}^{indirect})) = Var(\log(HR_{Nivo\ Ipi}^{direct})) + Var(\log(HR_{PBO\ Ipi}^{direct}))$$

Przeprowadzono cztery porównania pośrednie w celu zbadania wrażliwości oszacowań na różne założenia, stosując HR obliczone dla każdego badania w następujących przypadkach:

- populacja ITT, nieskorygowana;
- populacja ITT, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, nieskorygowana;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek.

Te alternatywne oszacowania wykonano w celu korekty w zakresie heterogeniczności badań i ramion leczenia. Wyniki każdej analizy przedstawiono jako oszacowanie punktowe HR i odpowiadający 95% przedział ufności.

Ponieważ metoda Buchera jest oparta na założeniu proporcjonalnego ryzyka Coxa, zakłada proporcjonalne ryzyko pomiędzy ramionami leczenia w każdym badaniu.

Porównanie pośrednie na podstawie zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa

Jako alternatywny sposób porównania pośredniego pojedynczy model proporcjonalnego hazardu Coxa został dopasowany do zbiorczych danych z badań CheckMate 238 i CA184-029,

które obejmowały zarówno główny efekt badania, jak i efekt leczenia. Efekt badania uwzględnia pewne formy heterogeniczności pomiędzy badaniami, szczególnie w przypadku, kiedy może się to objawiać korektą współczynnika proporcjonalnego hazardu.

Zgodnie z podejściem dla metody Buchera, przeprowadzono cztery analizy w celu zbadania wrażliwości oszacowań na heterogeniczność pomiędzy badaniami i ramionami leczenia:

- populacja ITT, nieskorygowana;
- populacja ITT, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, nieskorygowana;
- populacja pacjentów z czerniakiem stopnia IIIB/C, skorygowana o stopień choroby, płeć i wiek.

Wyniki każdej analizy przedstawiono jako oszacowanie punktowe HR i odpowiadający 95% przedział ufności.

Podobnie jak w przypadku metody Buchera, zastosowanie modelu Coxa zakłada proporcjonalność hazardu między różnymi terapiami.

7.3.1.1.5 Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analiz opartych na 24-miesięcznych danych z badania CheckMate 238, w tym danych obserwowanych (czas do wystąpienia zdarzenia), dopasowania parametrycznego modelu do RFS, a także porównania pośredniego. Podsumowanie głównych wyników analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Metody przeprowadzenia porównania pośredniego przez Wnioskodawcę w oparciu o dane indywidualne chorych.

Punkt końcowy	Metoda	Preferowany rozkład	Alternatywny rozkład	Efekt leczenia na podstawie preferowanych rozkładów
RFS	Model parametryczny dopasowany do CheckMate 238	Log-logistyczny	Weibulla, uogólniony gamma lub log-normalny	na
RFS	Model parametryczny dopasowany do CA184-029 i CheckMate 238	Log-logistyczny	Uogólniony gamma, log-normalny lub Weibulla	na
RFS	Metoda Buchera	na	na	Niwolumab/placebo HR=0,5316 (ITT, skorygowane)
RFS	Model proporcjonalnych hazardów Coxa	na	na	Niwolumab/placebo HR=0,5301 (ITT, skorygowane)

Porównanie charakterystyk pacjentów z badań CheckMate 238 i CA184-029 wykazało, że populacje były podobne w obu badaniach i że ramiona leczenia były dobrze zrównoważone

w każdym badaniu. Różnice między badaniami były związane z kryteriami włączenia, w których pacjenci z czerniakiem w stadium IIIA byli włączeni tylko do badania CA184-029, natomiast pacjenci z czerniakiem w stopniu IV byli włączeni tylko do badania CheckMate 238. Dodatkowo, w badaniu CA184-029 wszyscy chorzy mieli skórną postać czerniaka i większość chorych miała nieraportowany status BRAF.

Dane obserwowane dla czasu do wystąpienia zdarzenia

Na poniższym wykresie przedstawiono dane Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu CheckMate 238.



Dla pierwszych 12 tygodni leczenia (okres do pierwszej wizyty) w obu ramionach obserwowano zbliżone przeżycie wolne od nawrotu. Po tym okresie obserwuje się różnice w RFS na korzyść niwolumabu. W związku z tym w analizie dane zostały przeanalizowane z opóźnionym momentem rozpoczęcia (od 12 tygodnia), a wszyscy chorzy, u których obserwowano nawrót choroby lub którzy zostali cenzurowani przed pierwszą wizytą, zostali wykluczeni z analizy. Dane uwzględnione w analizie przedstawiono na wykresie poniżej.



Różnice pomiędzy badaniami CA184-029 i CheckMate 238 podczas 12-tygodniowego okresu początkowego oszacowano przy pomocy semi-parametrycznego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla ipilimumabu w obu badaniach. HR oszacowane dla ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 w porównaniu do badania CA184-029 na podstawie zastosowanego modelu Coxa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Wyniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 w porównaniu do badania CA184-029 w tygodniach 0-12.

Parametr	Wartość
HR	0,9033
95% CI	(0,6271; 1,301)
log(HR)	-0,1018
SE(log(HR))	0,1861
p-value	0,585

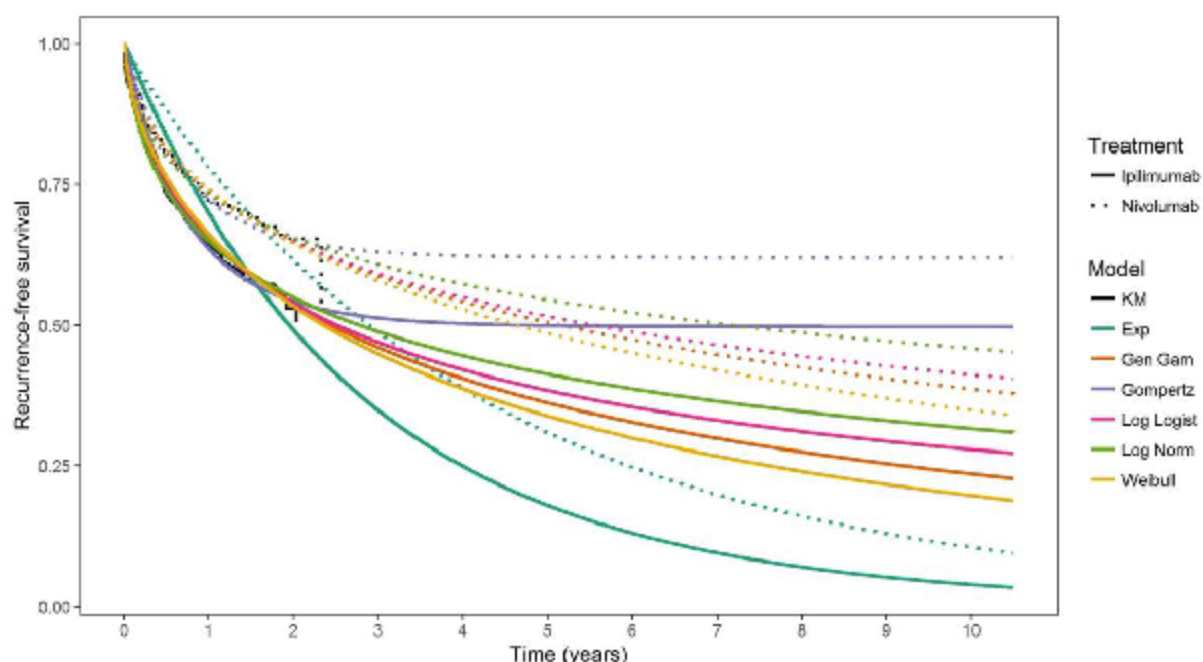
Dopasowanie rozkładu parametrycznego

Szereg parametrycznych modeli przeżycia dopasowano do 24-miesięcznych danych RFS z badania CheckMate 238 (od 12 tygodnia). Statystyki dopasowania modelu (AIC i BIC) podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 7. Statystyka dopasowania modelu dla RFS dla danych z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.).

Model	AIC	Ranga AIC	BIC	Ranga BIC
Wykładniczy	4 903,20	6	4 931,29	6
Uogólniony gamma	4 787,54	3	4 829,68	4
Gompertza	4 820,23	5	4 857,69	5
Log-logistyczny	4 785,49	1	4 822,94	1
Log-normalny	4 792,06	4	4 829,51	3
Weibulla	4 786,56	2	4 824,01	2

Rozkłady parametryczne dopasowane dla danych RFS z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.) przedstawiono na poniższym wykresie. Zastosowanie modelu Gompertza generuje wyniki znacznie wyższe od zera w długim horyzoncie czasowym i nie jest uważane za odpowiednie dla analizowanego problemu decyzyjnego.



W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.).

Tab. 8. Współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.).

Zmienna	Model wykładniczy	Model uogólniony gamma	Model Gompertza	Model log-logistyczny	Model log-normalny	Model Weibulla
Treatment: nivolumab	-0,394	0,804	-0,311	0,795	0,952	0,730
Stage: stage IIIC	0,339	-0,585	0,314	-0,607	-0,744	-0,532
Stage: stage IV	0,297	-0,507	0,287	-0,535	-0,573	-0,469

Zmienna	Model wykładniczy	Model uogólniony gamma	Model Gompertza	Model log-logistyczny	Model log-normalny	Model Weibulla
Gender: female	-0,322	0,545	-0,300	0,576	0,620	0,505
Age group: ≥ 65	0,284	-0,440	0,261	-0,409	-0,354	-0,454
shape (treatment: nivolumab)	-	-	0,000	-0,126	-	-0,082
sigma (treatment: nivolumab)	-	0,111	-	-	-	-
sdlog (treatment: nivolumab)	-	-	-	-	0,171	-
shape	-	-	-0,003	-0,352	-	-0,495
rate	-7,093	-	-6,372	-	-	-
scale	-	-	-	7,065	-	7,612
meanlog	-	-	-	-	7,205	-
sdlog	-	-	-	-	0,966	-
mu	-	7,523	-	-	-	-
sigma	-	0,661	-	-	-	-
Q	-	0,696	-	-	-	-

Porównanie pośrednie na podstawie modelu parametrycznego

Połączone dane z badania CheckMate 238 zostały dopasowane do parametrycznych modeli przeżycia. Statystyki dopasowania modelu (AIC i BIC) przedstawiono w poniższej tabeli. Model log-logistyczny zapewnia najlepsze dopasowanie na podstawie kryteriów zarówno AIC, jak i BIC.

Tab. 9. Statystyka dopasowania modelu dla RFS dla połączonych danych z badań CA184-029 i CheckMate 238.

Model	AIC	Ranga AIC	BIC	Ranga BIC
Wykładniczy	12 128,65	6	12 177,02	6
Uogólniony gamma	11 827,33	2	11 897,18	3
Gompertza	11 879,27	5	11 943,75	5
Log-logistyczny	11 819,06	1	11 883,54	1
Log-normalny	11 832,21	3	11 896,69	2
Weibulla	11 845,56	4	11 910,04	4

W poniższej tabeli przedstawiono współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS dla połączonych danych z badań CA184-029 i CheckMate 238.

Tab. 10. Współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS dla połączonych danych z badań CA184-029 i CheckMate 238.

Zmienna	Model wykładniczy	Model uogólniony gamma	Model Gompertza	Model log-logistyczny	Model log-normalny	Model Weibulla
Study: CA184-029	-0,401	0,100	0,027	0,054	0,099	0,173
Treatment: placebo	0,284	-0,499	0,238	-0,484	-0,552	-0,406
Treatment: nivolumab	-0,393	0,954	-0,025	0,843	1,052	0,740
Stage: stage IIIA	-0,313	0,618	-0,305	0,659	0,675	0,473
Stage: stage IIIC	0,447	-0,739	0,376	-0,711	-0,796	-0,641
Stage: stage IV	0,365	-0,583	0,325	-0,585	-0,590	-0,536
Gender: female	-0,117	0,191	-0,096	0,185	0,210	0,162
Age group: ≥ 65	0,184	-0,270	0,167	-0,278	-0,245	-0,286
shape (treatment: placebo)	-	-	0,000	0,040	-	-0,027
shape (treatment: nivolumab)	-	-	-0,002	-0,171	-	-0,091
sigma (treatment: placebo)	-	-0,029	-	-	-	-
sigma (treatment: nivolumab)	-	0,192	-	-	-	-
sdlog (treatment: placebo)	-	-	-	-	-0,049	-
sdlog (treatment: nivolumab)	-	-	-	-	0,236	-
shape	-	-	-0,002	-0,309	-	-0,485
rate	-7,210	-	-6,745	-	-	-
scale	-	-	-	7,200	-	7,749
meanlog	-	-	-	-	7,270	-
sdlog	-	-	-	-	0,903	-
mu	-	7,492	-	-	-	-
sigma	-	0,775	-	-	-	-
Q	-	0,361	-	-	-	-

Porównanie pośrednie metodą Buchera

Porównanie pośrednie metodą Buchera określa HR dla porównywanych terapii przy pomocy modelu proporcjonalnego hazardu Coxa i szacuje HR dla porównania nivolumabu i placebo. HR oszacowano zarówno bez korekty, jak i po uwzględnieniu wpływu współzmiennych (stopień, płeć, wiek), zarówno dla populacji ITT, jak i dla podgrupy chorych z czerniakiem stopnia IIIB/C. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki porównania pośredniego na podstawie danych indywidualnych pacjentów są spójne z wynikami porównania metodą Buchera oszacowanymi w Analizie klinicznej (HR=0,53 na podstawie danych indywidualnych pacjentów vs HR=0,50 na podstawie porównania metodą Buchera) (Analiza kliniczna).

Tab. 11. Wyniki HR dla porównania pośredniego metodą Buchera dla nivolumabu vs placebo.

Metoda	Populacja	Terapia 1	Terapia 2	HR (95%CI)
Bucher ITC - nieskorygowana	ITT	Nivolumab	Placebo	0,5258 (0,4059; 0,6810)
Bucher ITC - skorygowana	ITT	Nivolumab	Placebo	0,5316 (0,4102; 0,6889)
Bucher ITC - nieskorygowana	Stopień IIIB/C	Nivolumab	Placebo	0,5156 (0,3869; 0,6873)
Bucher ITC - skorygowana	Stopień IIIB/C	Nivolumab	Placebo	0,5109 (0,3831; 0,6813)

ITC - porównanie pośrednie (ang. *indirect treatment comparison*).

Porównanie pośrednie na podstawie zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa

Dodatkowe porównanie pośrednie przeprowadzono na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla połączonych wyników badań CA184-029 i CheckMate 238, po uwzględnieniu głównego efektu badania w celu oszacowania różnic pomiędzy dwoma badaniami. Podobnie jak w przypadku metody Buchera, HR oszacowano zarówno bez korekty, jak i po uwzględnieniu wpływu współzmiennych (stopień, płeć, wiek), zarówno dla populacji ITT, jak i dla podgrupy chorych z czerniakiem stopnia IIIB/C. Wyniki porównania pośredniego na podstawie zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Wyniki HR dla porównania pośredniego na podstawie zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla nivolumabu vs placebo.

Metoda	Populacja	Terapia 1	Terapia 2	HR (95%CI)
Zbiorczy model Coxa - nieskorygowana	ITT	Nivolumab	Placebo	0,5255 (0,4057; 0,6807)
Zbiorczy model Coxa - skorygowana	ITT	Nivolumab	Placebo	0,5301 (0,4091; 0,6868)
Zbiorczy model Coxa - nieskorygowana	Stopień IIIB/C	Nivolumab	Placebo	0,5156 (0,3868; 0,6872)
Zbiorczy model Coxa - skorygowana	Stopień IIIB/C	Nivolumab	Placebo	0,5168 (0,3877; 0,6889)

7.3.1.2 Przeżycie po nawrocie i przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były dostępne w badaniu CheckMate 238 i z tego względu model zawiera kilka opcji dotyczących szacowania przeżycia całkowitego:

- dopasowanie długoterminowego przeżycia całkowitego do danych dla stanu zdrowia wolnego od nawrotu;
- analiza pola pod krzywą;
- trzy opcje Markowa:
 - opcja 1: uwzględnienie korelacji OS/RFS;
 - opcja 2: PRS na podstawie średniej ważonej dla przeżycia w przypadku wznowy odległej i przeżycia w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej;
 - opcja 3: dopasowanie krzywej parametrycznej dla przeżycia po nawrocie z badania CA184-029.

7.3.1.2.1 Przeżycie po nawrocie

Podsumowanie opcji dostępnych dla oszacowania przeżycia po nawrocie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Podsumowanie opcji dla szacowania przeżycia po nawrocie.

Opcja modelu	Opis	Zalety	Wady
Model pola pod krzywą	<p>Opcja ta wykorzystuje dane RFS opisane w rozdz. 7.3.1.1 oraz informacje z równania predykcyjnego dla wpływu leczenia na OS przy danym wpływie leczenia na RFS na podstawie dostępnej opublikowanej literatury.</p> <p>OS dla obserwacji i ipilimumabu są szacowane na podstawie krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania CA184-029.</p> <p>Przeżycie po nawrocie oblicza się na podstawie różnicy między OS a RFS.</p> $PRS = OS - RFS$	<ul style="list-style-type: none"> Niektóre agencje HTA mogą preferować model pola pod krzywą w porównaniu z modelem Markowa. Najbardziej uproszczone podejście. Najnowsze dostępne równanie korelacji oparte na zagregowanych wynikach z najnowszych badań dotyczących leczenia adiuwantowego czerniaka, w tym badania CA184-029, które dobrze prognozuje wyniki badań. 	<ul style="list-style-type: none"> Większość badań wykorzystanych do uzyskania korelacji OS/ RFS obejmowała chorych z czerniakiem stopnia II i chorych bez stopnia IV, którzy ukończyli 10 lat. Jednak równanie korelacji wykorzystuje najnowsze badania przeprowadzone dla leczenia adiuwantowego czerniaka (CA184-029 i COMBI-AD). Duża niepewność związana ze stosowaniem korelacji OS/ RFS
Model Markowa - opcja 1: Korelacja OS/ RFS	<p>Wykorzystanie krzywych RFS i OS jak w przypadku modelu pola pod krzywą. Parametr HR z badania CA184-029 dla porównania OS i PRS został zastosowany do krzywych OS w celu oszacowania przejść ze stanu po nawrocie do zgonu.</p> <p>Ta opcja została uwzględniona w celu przetestowania niepewności strukturalnej modelu pola pod krzywą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Uproszczone podejście. Umożliwia testowanie niepewności strukturalnej modelu pola pod krzywą. 	<ul style="list-style-type: none"> Wady jak powyżej. Przejścia ze stanu po nawrocie do zgonu oszacowane na podstawie krzywych OS.
Model Markowa - opcja 2: PRS na podstawie ważonego przeżycia u chorych z czerniakiem przerzutowym	<p>Dane na temat przejść ze stanu po nawrocie zostały określone na podstawie średniej ważonej z krzywych podzielonych na typ nawrotu (wznowa miejscowa/węzłowa, wznowa odległa) z badania CA184-029 i opublikowanych danych dotyczących leczenia przerzutowego czerniaka.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Podejście niezależne od korelacji OS/ RFS. Bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. 	<ul style="list-style-type: none"> Dodaje złożoność do modelu. Wymaga przyjęcia założenia, że leczenie adiuwantowe nie wpływa na przeżycie po nawrocie. Dane pochodzą z różnych źródeł dotyczących czerniaka przerzutowego.

Opcja modelu	Opis	Zalety	Wady
i lokalnym/węzłowym			
Model Markowa - opcja 3: Krzywe parametryczne dopasowane do przeżycia po nawrocie z badania CA184-029	Dane PRS z badania CA184-029 są wykorzystane w celu określenia przejść ze stanu po nawrocie.	<ul style="list-style-type: none"> • Podejście niezależne od korelacji OS/RFS. • Wykorzystuje dane z poziomu pacjenta. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sposoby leczenia uległy zmianie od czasu opracowania badania CA184-029, a zatem przeżycie po nawrocie nie odzwierciedla obecnych opcji leczenia. • Dane Kaplana-Meiera w badaniu CA184-029 wykazują niewielką różnicę w przeżyciu między ipilimumabem a placebo. Przyjmuje się, że inne immunoterapie będą miały takie samo przeżycie po nawrocie jak ipilimumab. Nie jest pewne, czy leczenie nieimmunoterapeutyczne będzie miało ten sam wpływ na przeżycie, dlatego też dla wszystkich terapii przyjmuje się konserwatywne założenie identycznego przeżycia jak obserwowane dla ipilimumabu w badaniu CA184-029. Dla obserwacji przyjmuje się przeżycie jak w ramieniu placebo w badaniu CA184-029.

W wariancie podstawowym analizy przyjęto konserwatywnie model Markowa 2a (patrz rozdz. 7.2). Jest to podejście niezależne od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono model pola pod krzywą, co jest zgodne z analizą złożoną do NICE (NICE 2018) (patrz rozdz. 7.5.1) i uzasadnione wykazaną silną korelacją OS/RFS (Suciuciu 2018).

7.3.1.2.2 Dopasowanie długoterminowego przeżycia

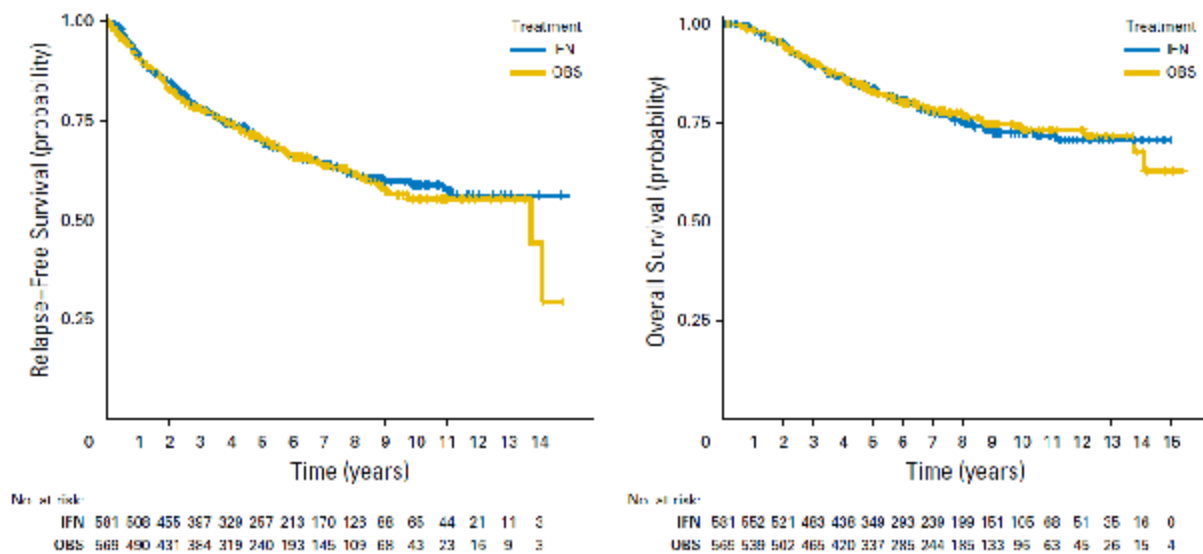
Jedną z kluczowych kwestii związanych z długoterminową ekstrapolacją wyników w przypadku leczenia uzupełniającego czerniaka jest konflikt między długoterminowym charakterem danych a jego dopasowaniem do bieżącej praktyki. W ramach bieżącej praktyki w ostatnim czasie nastąpiły zmiany w leczeniu chirurgicznym czerniaka. Ponadto dostępnych jest wiele nowych aktywnych kolejnych linii leczenia przerzutów (w tym nivolumab). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych stosowanie danych starszych niż 5 lat może być związane z problemami w odniesieniu do ich przydatności w ramach bieżącej praktyki. Z uwagi na ograniczenia dotyczące wykorzystania danych długoterminowych do analizowanego problemu decyzyjnego konieczne jest uważne rozważenie możliwego kierunku błędu (wykorzystanie starszych danych może być związane z niedoszacowaniem przeżycia całkowitego).

Dane długoterminowe dostępne w przypadku leczenia adiuwantowego czerniaka są ograniczone do danych z rejestrów i badań dla interferonu.

Badania dla interferonu

Większość dostępnych badań dla interferonu zostało opublikowanych ponad 10 lat temu i obejmuje pacjentów z czerniakiem stopnia II w prognozach przeżycia. Najdłuższym zestawem danych, zawierającym wyniki OS i RFS w leczeniu adiuwantowym, było badanie E1697, które było badaniem fazy III porównującym interferon w dużych dawkach z obserwacją u pacjentów z czerniakiem w stopniu T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO i T1-4N1a-2a (Agarwala 2017). Na poniższych wykresach przedstawiono dane dotyczące OS i RFS w badaniu E1697.

Ryc. 5. Dane dotyczące OS i RFS w badaniu E1697 (Agarwala 2017).



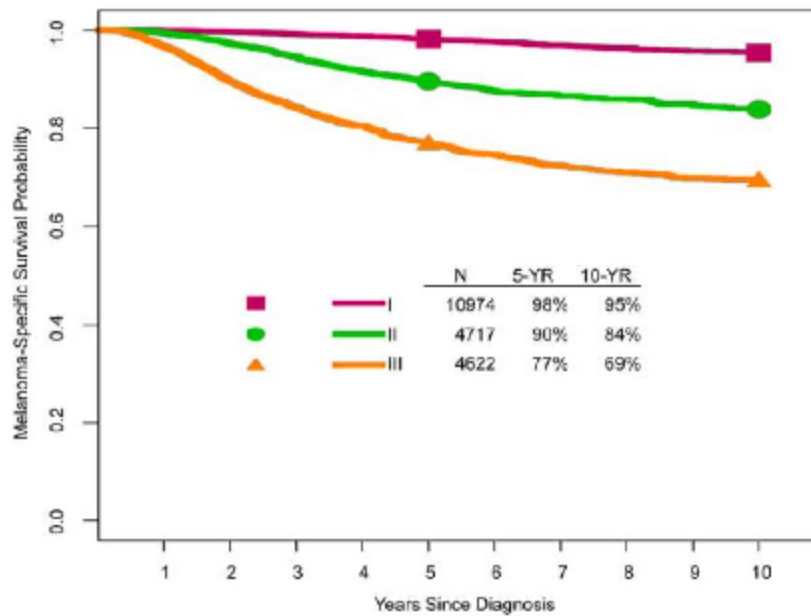
IFN - interferon; KM - Kaplan-Meier; OBS - obserwacja; OS - overall survival; RFS - relapse-free survival

W badaniu E1697 jedynie 19% chorych miało przerzuty do węzłów chłonnych, co nie w pełni odzwierciedlało analizowaną populację chorych. Ponadto badanie rozpoczęło się w 1998 r. i zakończyło w 2010 r. W związku z tym badanie nie odzwierciedla opcji terapeutycznych dostępnych obecnie w praktyce klinicznej po nawrocie, a zatem nie odzwierciedla oszacowań dotyczących przeżycia odpowiednich dla chorych leczonych obecnie. Niemniej jednak, dane z badania E1697 dostarczają długoterminowych oszacowań RFS dla adiuwantowego leczenia czerniaka, i pomimo większego ryzyka wystąpienia nawrotu w populacji docelowej, dane te powinny stanowić górną granicę oszacowań w ramieniu obserwacji w okresie 15 lat.

Dane z rejestru

Niedawno opublikowana ósma edycja bazy danych *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Gersherwald 2017) pokazuje wyniki przeżycia w okresie do 10 lat u chorych z czerniakiem o różnym stopniu zaawansowania dla ośrodków w Australii, Europie i Ameryce Północnej. Ponieważ dane te wykorzystują nową definicję stopni IIIA, B i C w porównaniu z siódmą edycją zastosowaną w badaniu CheckMate 238, najbardziej istotna jest łączna krzywa dla stopnia III, ponieważ ogólna definicja stopnia III nie uległa zmianie. Należy zauważyć, że dane z rejestru AJCC mogą obejmować niewielki odsetek pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania, którzy nie są leczeni chirurgicznie, jednak reprezentują one najbardziej aktualne długoterminowe źródło danych na temat przeżycia dla analizowanej populacji pacjentów.

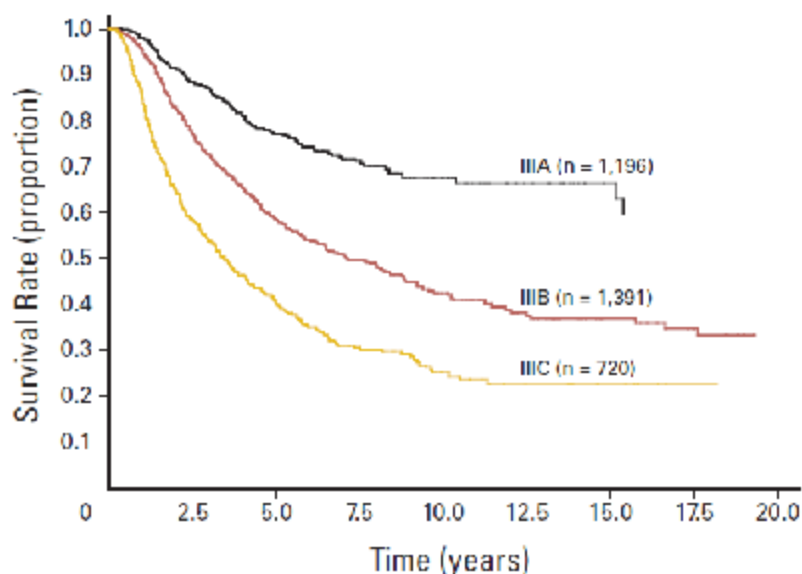
Ryc. 6. Dane dotyczące OS dla czerniaka stopnia III na podstawie ósmej edycji bazy danych AJCC (Gershenwald 2017).



Dane te sugerują, że po 10 latach przeżycie całkowite wynosi 69% w przypadku chorych z czerniakiem stopnia III (patrz wykres powyżej). Poprzednie dane AJCC wskazują, że 10-letnie przeżycie całkowite wynosiło około 68%, 43% i 25% odpowiednio w przypadku chorych z czerniakiem stopnia IIIA, IIIB i IIIC (patrz wykres poniżej). Wyższe wskaźniki przeżycia w 8. edycji rejestru mogą być spowodowane zmianami w praktyce klinicznej u chorych z czerniakiem.

W siódmej edycji bazy danych AJCC przedstawiono wyniki przeżycia w okresie do 20 lat dla chorych z czerniakiem o różnym stopniu zaawansowania (IIIA, IIIB i IIIC) (Balch 2009). Dane te zostały opublikowane w 2009 roku, a zatem jest mniej prawdopodobne, że będą odzwierciedlać aktualną praktykę kliniczną w przypadku nowotworów nieresekcyjnych. Jednak dane te zapewniają długoterminowe wyniki dla chorych z czerniakiem o różnym stopniu zaawansowania (patrz wykres poniżej).

Ryc. 7. Dane dotyczące OS dla czerniaka stopnia III na podstawie siódmej edycji bazy danych AJCC (Balch 2009).



Nie odnaleziono dostępnych długoterminowych danych dotyczących przeżycia u chorych z czerniakiem stopnia IV, w związku z tym przyjmuje się, że dane te będą zbliżone do obserwowanych dla chorych z czerniakiem stopnia III C.

Dostępne są 3 opcje dla długoterminowego przeżycia po przyjęciu określonej daty odcięcia:

- brak dopasowania;
- dopasowanie po uwzględnieniu zaktualizowanych danych AJCC (wersja 8; Gershenwald 2017);
- dopasowanie po uwzględnieniu poprzednich danych AJCC (wersja 2009; Balch 2009).

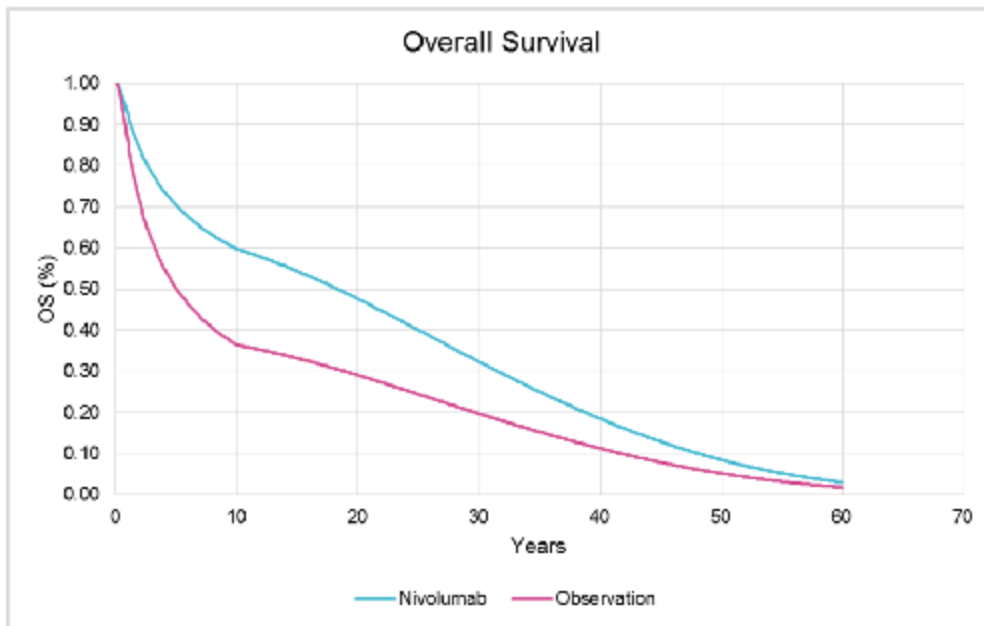
W analizie podstawowej wykorzystano najnowsze, najbardziej wiarygodne dane AJCC (wersja 8) (Gershenwald 2017). W ramach analizy wrażliwości przyjęto brak dopasowania długoterminowego przeżycia do badań długoterminowych.

Data odcięcia w przypadku dopasowania długoterminowego przeżycia całkowitego wynosi 10 lat.

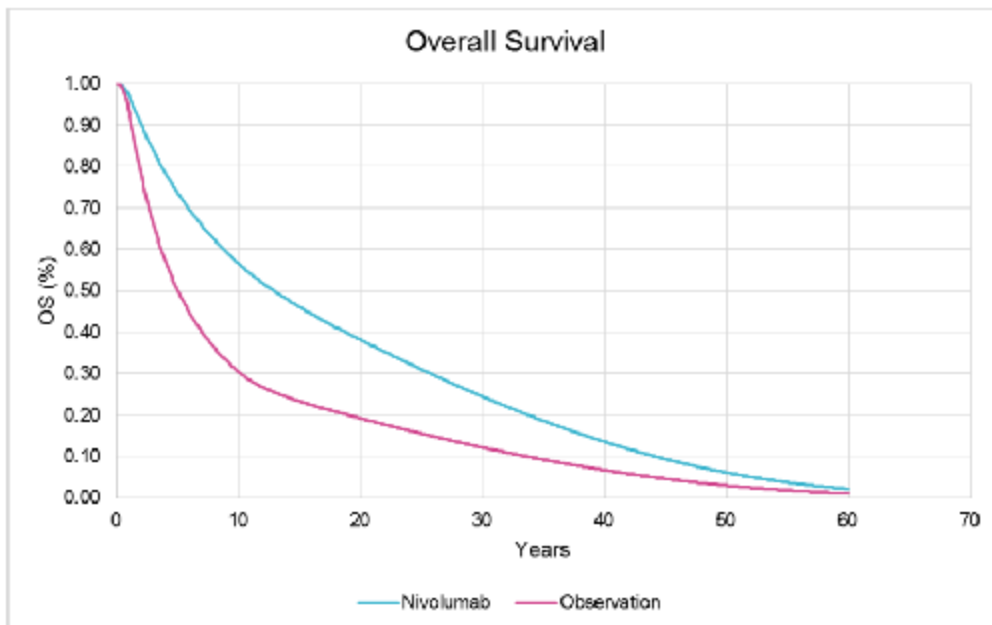
7.3.1.3 Krzywe OS dla niwolumabu i obserwacji

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe OS dla niwolumabu i obserwacji dla każdej z analizowanych opcji (model mola pod krzywą i modele Markowa; patrz rozdz. 7.2).

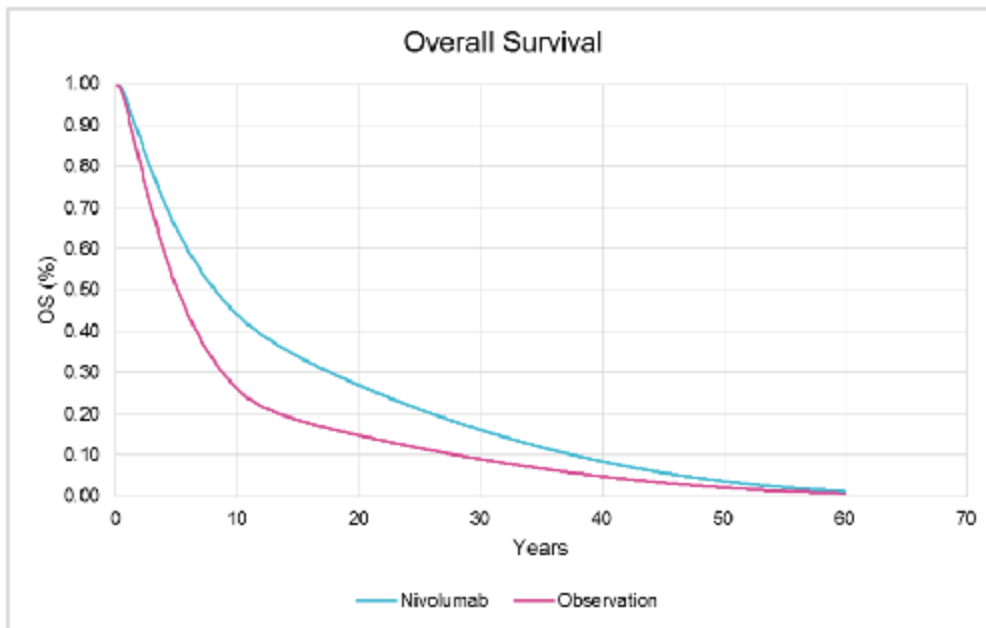
Ryc. 8. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model pola pod krzywą.



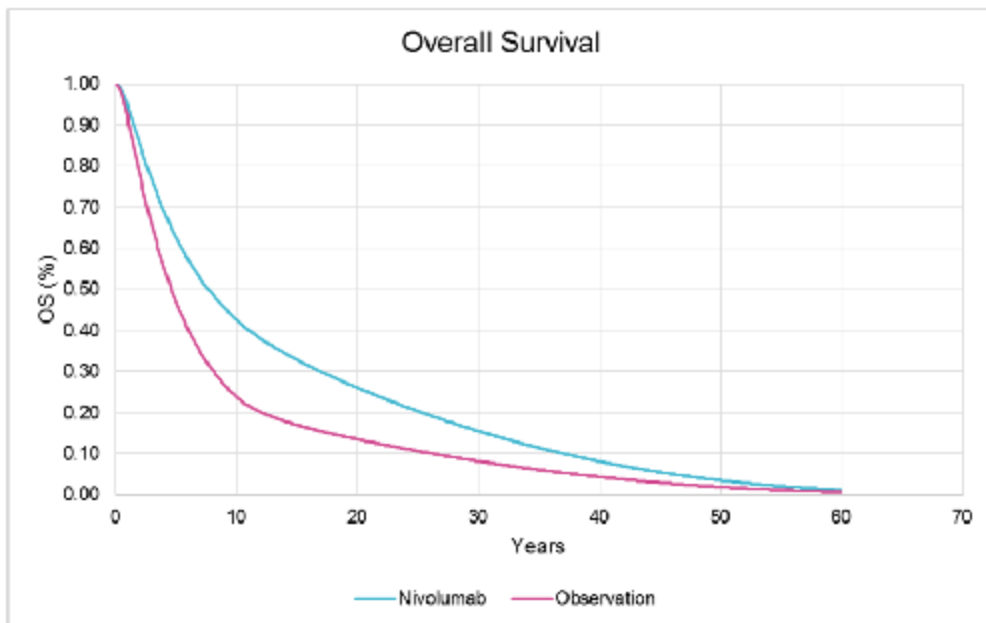
Ryc. 9. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 1.



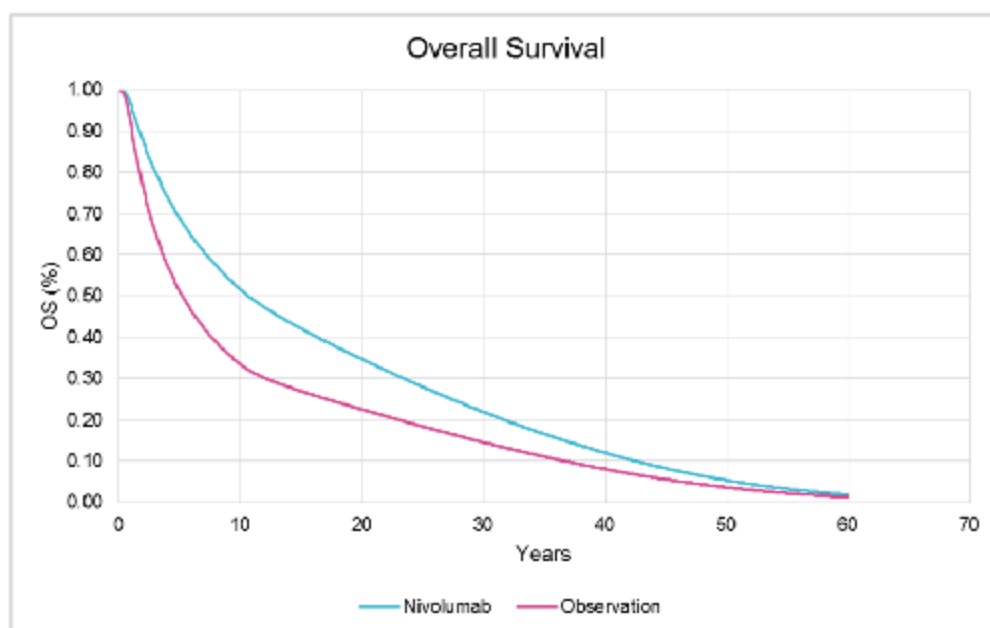
Ryc. 10. OS dla nivolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 2a.



Ryc. 11. OS dla nivolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 2b.



Ryc. 12. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 3.



7.3.2 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238, a więc:

- zmęczenie
- biegunka
- wysypka
- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej
- podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej
- zapalenie przysadki.

Częstości występowania tych zdarzeń w grupie ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 przyjęto na równe częstościom obserwowanym dla niwolumabu, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu (na podstawie wyników badań CA184-029 i CheckMate 238) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 14. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.

Badanie	CA184-029		CheckMate 238	
	Placebo, N=474	Ipilimumab, N=471	Niwolumab, N=452	Ipilimumab, N=453
Zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 , N (%)				
Zmęczenie	7 (1,5)	10 (2,1)	2 (0,4)	2 (0,4)

Badanie	CA184-029		CheckMate 238	
	Placebo, N=474	Ipilimumab, N=471	Niwolumab, N=452	Ipilimumab, N=453
Zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 , N (%)				
Biegunka	9 (1,9)	46 (9,8)	7 (1,5)	7 (1,5)
Wysypka	0 (0,0)	6 (1,3)	5 (1,1)	5 (1,1)
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	0 (0,0)	25 (5,3)	5 (1,1)	5 (1,1)
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	0 (0,0)	20 (4,2)	2 (0,4)	2 (0,4)
Zapalenie przysadki	0 (0,0)	25 (5,3)	2 (0,4)	2 (0,4)

7.3.3 Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla chorych bez nawrotu oraz dla chorych po nawrocie. Obserwowane użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie wyników badania CheckMate 238 (wartości obserwowane EQ-5D), po uwzględnieniu taryf dla Polski (Golicki 2010). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości mapowane EQ-5D oraz wyniki badania Middleton 2017. Przyjęto te same użyteczności dla obu porównywanych terapii (użyteczności różne dla niwolumabu i obserwacji uwzględniono w analizie wrażliwości).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza podstawowa (obserwowane EQ-5D).

	Niwolumab	Obserwacja
Przed nawrotem	0,939	0,939
Po nawrocie	0,884	0,884

Tab. 16. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza wrażliwości (mapowane EQ-5D).

	Niwolumab	Obserwacja
Przed nawrotem	0,943	0,943
Po nawrocie	0,885	0,885

Tab. 17. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza wrażliwości (Middleton 2017).

	Niwolumab	Obserwacja
Przed nawrotem	0,890	0,890
Po nawrocie	0,620	0,620

Utraty użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie publikacji Middleton 2017 (Middleton 2017) (patrz rozdz. 7.5.2).

Tab. 18. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (Middleton 2017).

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności
Zmęczenie	-0,06
Biegunka	-0,09
Wysypka	-0,08
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	-0,00
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	-0,00
Zapalenie przysadki	-0,13

W modelu uwzględniono średnią (ważoną liczbą wystąpień) utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych dla niwolumabu i obserwacji.

Tab. 19. Średnia utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniona w modelu.

	Niwolumab	Obserwacja
Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	-0,003119	-0,000455

7.3.4 Dane kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety (patrz rozdz. 15.1).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.) (zgodnych z ceną wnioskowaną) oraz danych [redacted] Wnioskodawcy;
 - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (w przypadku niższych kosztów wynikających z Obwieszczenia MZ brano pod

uwagę cenę z Obwieszczenia) (Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ (dopłata pacjenta);

- koszty procedur medycznych:
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Nr 64/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.;
 - leczenie szpitalne oraz świadczenia wysokospecjalistyczne - Zarządzenie Nr 66/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. oraz Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenie Nr 98/2018/DGL DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r.;
 - hospitalizacje - statystyka JGP 2016 r.

W przypadku nowych wycen obowiązujących od 1 października 2017 r. wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.3.4.1 Koszty analizowanych leków

Koszt zakupu niwolumabu w leczeniu adiuwantowym oszacowano na [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszt niwolumabu stosowanego jako kolejna terapia (w ramach istniejącego programu lekowego) oszacowano na 40,25 PLN/mg. Koszty pozostałych leków stosowanych jako kolejne terapie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 20. Koszty zakupu leków, PLN/mg.

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Niwolumab w ramach istniejącego programu lekowego	40,25	40,25
Ipilimumab	136,16	136,16
Pembrolizumab	32,01	32,01
Wemurafenib	0,17	0,17
Kobimetynib	6,47	6,47
Dabrafenib	1,40	1,40
Trametinib	52,42	52,42
Dakarbazyne	0,11	0,11
Paklitaksel	0,27	0,27
Karboplatyna	0,18	0,18

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Interferon*	11,38	11,38

* PLN/mln j.m

Odsetki chorych stosujących poszczególne kolejne linie leczenia w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej lub w przypadku wznowy odległej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Obecnie, w ramach dostępnego programu lekowego leczenia czerniaka niwolumabem i pembrolizumabem, nie ma możliwości stosowania tych leków po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Procedowana jest zmiana obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka, dzięki której możliwe byłoby stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (niwolumabu lub pembrolizumabu) po leczeniu uzupełniającym. W analizie podstawowej uwzględniono sytuację obecną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany obowiązującego programu lekowego na wyniki analizy.

Długość leczenia określono na podstawie badań klinicznych dla poszczególnych terapii.

Leczenie	NFZ		NFZ+ pacjent	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Leczenie	NFZ		NFZ+ pacjent	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

|--|--|--|--|--|

Długość leczenia określono na podstawie literatury (badań klinicznych; patrz poniższe tabele). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono długość leczenia na podstawie badania CheckMate 238.

Tab. 24. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa miejscowa/węzłowa.

	Liczba dni terapii na podstawie badania CheckMate 238	Liczba dni terapii na podstawie literatury	Literatura
Dakarbazyne		78	Kim 2009
Interferon - dawka początkowa		19	Kirkwood 1996
Interferon - dawka podtrzymująca		6	Kirkwood 1996
Paklitaksel		56	Jak dla wznowy odległej
Ipilimumab		58	CheckMate 238
Dabrafenib		228	Long 2017
Trametinib		233	Long 2017
Pembrolizumab		275	Jak dla NIVO
Nivolumab		275	CheckMate 238
Wemurafenib		280	Jak dla wznowy odległej
Kobimetynib		274	Jak dla wznowy odległej

	Liczba dni terapii na podstawie badania CheckMate 238	Liczba dni terapii na podstawie literatury	Literatura
Leczenie paliatywne	■	78	Jak dla dakarbazyiny

Tab. 25. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa odległa.

	Liczba dni terapii na podstawie badania CheckMate 238	Liczba dni terapii na podstawie literatury	Literatura
Dakarbazyina	■	97	Badanie CA184-024
Interferon	■	48	Atkins 1999
Paklitaksel	■	56	Walker 2005
Paklitaksel + karboplatyna	■	56	Jak dla paklitakselu
Ipilimumab	■	■	Model globalny BMS
Dabrafenib + trametinib	■	304	COMBI-v
Pembrolizumab	■	168	Schachter 2017
Nivolumab	■	■	Model globalny BMS
Wemurafenib	■	280	Ascierto 2016
Kobimetynib	■	274	Ascierto 2016
Leczenie paliatywne	■	97	Jak dla dakarbazyiny

7.3.4.2 Koszty podania analizowanych leków

Sposób podania analizowanych leków przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 26. Sposób podania analizowanych leków.

Dostępność leku	Sposób podania	% chorych
Program lekowy	Wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu	50%
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	50%
Chemioterapia	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część	100%

Koszt podania leków dostępnych w ramach programów lekowych oszacowano na 297,44 PLN/podanie, natomiast koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii - na 378,56 PLN/podanie. Koszty podania leków są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 27. Koszty po daniu leków, PLN/po danie.

Dostępność leku	Koszt, PLN/po danie
Program lekowy	297,44
Chemioterapia	378,56

7.3.4.3 Koszty monitorowania leczenia - programy lekowe i chemioterapia

Koszt diagnostyki w ramach programów lekowych przyjęto zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 28. Koszty diagnostyki w ramach programów lekowych, PLN/rok.

Program lekowy	Koszt, PLN/rok
Niwolumab	3 656,96
Ipilimumab	1 337,00
Pembrolizumab	3 656,96
Wemurafenib + kobimetynib	4 337,00
Dabrafenib + trametinib	5 757,00

Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii przyjęto na poziomie 270,40 PLN/miesiąc.

Koszty monitorowania leczenia dostępnego w ramach programów są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

7.3.4.4 Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii

Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 29. Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, PLN.

Terapia	Koszt, PLN
Chirurgia	■
Radioterapia	■

Odsetki chorych stosujących poszczególne kolejne terapie w przypadku wznowy miejscowej/węzłowej lub w przypadku wznowy odległej oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

■		
■	■	■
■	■	■

--	--	--

--	--	--

7.3.4.5 Koszty monitorowania choroby

Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach w przypadku braku nawrotu oraz w przypadku jego wystąpienia przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty monitorowania choroby są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 33. Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach, PLN/cykl.

	Rok 1	Rok 2	Lata 3-5	Lata 5+
Brak nawrotu				
Wznowa miejscowa/węzłowa (nieresekcyjna)				
Wznowa miejscowa/węzłowa (resekcyjna)				
Wznowa odległa				

7.3.4.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 takich jak: zmęczenie, biegunka, wysypka, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej i podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej przyjęto na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w czerniaku (AE Yervoy 2012, AE Zelboraf 2012, AE Keytruda 2015, AE Cotellic 2016, AE OpdivoYervoy 2018). Koszt zapalenia przysadki stopnia ≥ 3 przyjęto zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.

W poniższej tabeli zestawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Tab. 34. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie.

Zdarzenie stopnia ≥ 3	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent
Zmęczenie	81,50	90,15
Biegunka	861,78	889,09
Wysypka	42,13	42,13
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	1 676,50	1 676,50
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	1 676,50	1 676,50
Zapalenie przysadki		

7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

- W analizie korzystano z modelu uwzględniającego 3 stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby, po nawrocie choroby i zgon.
- Odsetek pacjentów w stanach zdrowia przed nawrotem i po nawrocie pomnożono przez powiązane z nimi wartości użyteczności stanów zdrowia (dyskontowane w czasie) i zsumowano w czasie w celu otrzymania oszacowań oczekiwanych QALY specyficznych dla leczenia.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie wyników badania CheckMate 238, po uwzględnieniu taryf dla Polski.
- Przyjęto 60-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności.
- W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne.
- Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem.
- W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 .
- Zastosowano korektę połowy cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 35. Podsumowanie parametrów klinicznych.

	Ustawienia wybrane w modelu podstawowym
Horyzont czasowy	dożywności
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty
Wiek chorych	Od 18 do 86 lat
Wyniki zdrowotne	Na podstawie badań CheckMate 238 i CA184-029
Modelowanie PRS	Model Markowa opcja 2a
Koszty pośrednie	nie
Koszty leków	tak
Koszty podania	tak
Koszty monitorowania	tak
Koszty opieki końca życia	nie
Koszty zdarzeń niepożądanych	tak
Źródła danych użyteczności	CheckMate 275 po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D

Tab. 36. Koszty włączone do modelu.

Lek	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+ pacjent		
Koszty zakupu leków, PLN/mg				
██████████		████	████	
██████████		████	████	
Niwolumab w ramach istniejącego programu lekowego		40,25	40,25	
Ipilimumab		136,16	136,16	
Pembrolizumab		32,01	32,01	
Wemurafenib		0,17	0,17	
Kobimetynib		6,47	6,47	
Dabrafenib		1,40	1,40	
Trametinib		52,42	52,42	
Dakarbazyne		0,11	0,11	
Paklitaksel		0,27	0,27	
Karboplatyna		0,18	0,18	
Interferon*		11,38	11,38	
Koszty podania leków, PLN/podań				
Program lekowy		297,44	297,44	
Chemioterapia		378,56	378,56	
Koszty diagnostyki w ramach programów lekowych, PLN/rok				
Niwolumab		3 656,96	3 656,96	
Ipilimumab		1 337,00	1 337,00	
Pembrolizumab		3 656,96	3 656,96	
Wemurafenib + kobimetynib		4 337,00	4 337,00	
Dabrafenib + trametinib		5 757,00	5 757,00	
Koszty okresowej oceny skuteczności chemioterapii, PLN/miesiąc				
Chemioterapia		270,40	270,40	
Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, PLN				
Chirurgia		████	████	
Radioterapia		████	████	
Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach, PLN/cykl				
ROK	Rok 1	Rok 2	Lata 3-5	Lata 5+
Brak nawrotu	████	████	████	████
Wznowa miejscowa/węzłowa (nieresekcyjna)	████	████	████	████
Wznowa miejscowa/węzłowa (resekcyjna)	████	████	████	████
Wznowa odległa	████	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie				
Zmęczenie		81,50	90,15	
Biegunka		861,78	889,09	

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

7.5 Walidacja modelu

7.5.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla niwolumabu

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przeglądnę systematyczny analiz ekonomicznych dla niwolumabu (w porównaniu z placebo lub z ERT).

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (QUOROM)/PRISMA (PRISMA), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 15.3).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności/kosztów-konsekwencji dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka pooperacyjnego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem aktywnego leczenia (placebo);
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-konsekwencji dla niwolumabu w monoterapii w leczeniu adiuwantowym czerniaka pooperacyjnego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. brakiem aktywnego leczenia (placebo);
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 25 września 2018 r. zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla niwolumabu w analizowanej populacji chorych (NICE 2018).**

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna stanowi pierwotną wersję analizy złożoną do Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE) w ramach procesu oceny niwolumabu w leczeniu adiuwantowym chorych z pooperacyjnym czerniakiem stopnia III i IV. Planowana data zakończenia procesu oceny i wydania końcowej publikacji NICE na ten temat planowana jest na 16 stycznia 2019 r. Dane na temat złożonej analizy ekonomicznej dostępne są w postaci 3 dokumentów: dokumentu konsultacyjnego dotyczącego oceny (ang. *appraisal consultation document*), dokumentów komisji (ang. *committee papers*) i slajdów komisji na temat kosztów (ang. *public committee slides - cost*).

W analizie wykorzystano model pola pod krzywą (ang. *partition survival model*) w analizie podstawowej oraz dodatkowo dwa inne modele (modele Markowa). We wszystkich 3 modelach przyjęto strukturę składającą się z 3 stanów zdrowia (bez nawrotu, z nawrotem, zgon), 60-letni horyzont czasowy i 28-dniową długość cyklu, tak samo jak w niniejszej

analizie. Komparator dla niwolumabu, tak jak w niniejszej analizie, stanowi brak aktywnego leczenia (rutynowy nadzór, ang. *routine surveillance*).

Charakterystykę pacjentów przyjęto na podstawie badań CheckMate 238 i CA184-029 (czyli EORTC 18071), tak jak w niniejszej analizie.

Założono, tak jak w niniejszej analizie, że:

- niwolumab jest równie skuteczny we wszystkich stopniach zaawansowania choroby;
- w związku z brakiem danych dla OS w populacji chorych z czerniakiem w stopniu IV zaawansowania przyjęto dla nich dane odpowiadające stopniowi IIIC (założenie potwierdzone opinią ekspertów klinicznych);
- założono, że prognoza odnośnie RFS u chorych w stopniu IIIA jest taka sama w badaniach CA184-029 i CheckMate 238.

Podójście do szacowania przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) jest takie samo jak w niniejszej analizie, tj.:

- 0-12 tyg. - brak aktywnego leczenia: hazard względny (ang. *hazard ratio*; HR; uzyskany przez dopasowanie modelu proporcjonalnych hazardów Coxa do grupy ipilimumabu w badaniach CheckMate238 i CA184-029, z cenzorowaniem po 12 tygodniach) zastosowany do danych wg Kaplana Meiera (KM) z grupy placebo w badaniu CA184-029; niwolumab: dane KM z badania CheckMate 238;
- 12 tyg. do 10 lat - oba ramiona: parametryczne modele przeżycia z meta-regresji badań CheckMate238 i CA184-029;
- 10 rok i kolejne - oba ramiona: HR zastosowany do danych z rejestru OS wg AJCC wersji 8 (HR bazuje na badaniu dla interferonu).

Podójście do szacowania przeżycia całkowitego (OS) jest takie samo jak w niniejszej analizie, tj.:

- do 10 lat - brak aktywnego leczenia: parametryczne modele przeżycia dla danych z badania CA184-029; niwolumab: analiza oszacowana na punktach zastępczych (poparta HR, który był oparty na niepublikowanych badaniach);
- 10 rok i kolejne - oba ramiona: dane z rejestru OS wg AJCC wersji 8.

Czas leczenia niwolumabem pochodzi z badania CheckMate238, w którym zarejestrowano odsetek pacjentów otrzymujących każdą dawkę do maksymalnie 1 roku.

Odsetki chorych z nawrotem (ang. *recurrence rates*):

- Koszty leczenia kolejnej linii podzielone zostały według rodzaju nawrotu i ważone według proporcji pacjentów, którzy mieli nawrót lokalny/regionalny lub odległe nawroty z badania CheckMate238, tak jak w niniejszej analizie.
- Odsetek osób z poszczególnymi typami nawrotu był zbliżony w obu ramionach w badaniu CheckMate238, w związku z czym w modelu użyto połączonych danych z obu ramion zarówno do niwolumabu, jak i braku aktywnego leczenia.

Odsetki zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami układu immunologicznego (jakiegokolwiek stopnia ciężkości) i biegunki (stopnia ≥ 2) przyjęto dla niwolumabu na podstawie badania CheckMate238 a dla braku aktywnego leczenia oszacowano je jako względną różnicę w ZN pomiędzy ipilimumabem i placebo z badania CA184-029 oraz

między ipilimumabem i niwolumabem z badania CheckMate238. Odsetki innych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 przyjęto w obu ramionach w oparciu o badanie CheckMate238. W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238 (patrz rozdz. 7.3.2).

Wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych analizowanych w modelu przyjęto, tak jak w niniejszej analizie, na podstawie modeli statystycznych dopasowanych przy użyciu danych EQ-5D zebranych w badaniu CheckMate238 i zmiennej towarzyszącej dla braku aktywnego leczenia na podstawie mapowania z QLQ-C30 na EQ-5D z wykorzystaniem danych zebranych w badaniach CheckMate238 i CA184-029 (nie podano konkretnych wartości). Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęto na poziomie: -0,11 dla zaburzeń układu immunologicznego, -0,09 dla biegunki i -0,137 dla pozostałych zdarzeń niepożądanych. Oszacowano je w oparciu o użyteczności na podstawie plakatu Middleton 2016 (obecnie dostępna jest już publikacja).

Dane kosztowe będą różnić się od użytych w niniejszej analizie w związku z tym, że model użyty w niniejszej analizie uwzględnia polskie dane kosztowe oszacowane w badaniu ankietowym. Koszt niwolumabu w analizie złożonej do NICE przyjęto na 439 GBP za opakowanie zawierające 40 mg leku i 1097 GBP za opakowanie zawierające 100 mg leku (ceny bez rabatów).

W analizie złożonej do NICE zastosowano inne stopy dyskontowe (3,5% na koszty i efekty) niż przyjęte w niniejszej analizie.

Wyniki analizy złożonej do NICE zebrano w poniższej tabeli. Są one wyższe od oszacowanych w niniejszej analizie.

Tab. 41. Główne wyniki analizy ekonomicznej złożonej do NICE w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla niwolumabu vs brak aktywnego leczenia (NICE 2018).

Parametr	ICER, GBP/QALY	ICER, PLN/QALY*
Podejście przeżycia podzielonego** - analiza podstawowa Wnioskodawcy	8 882	42 736
Model Markowa opcja 1^	8 567	41 220
Model Markowa opcja 2^^	18 685	89 903
Model Markowa opcja 2 z korektami ERG - analiza podstawowa ERG	32 758 (17,05 LYG)	157 615
Model Markowa opcja 2 - najważniejszy scenariusz analizy wrażliwości ERG	15 245	73 351

* kurs średni za wrzesień wg Narodowego Banku Polskiego (1 GBP=4,8115 PLN; NBP); ** dane na temat OS informują o odsetku chorych, którzy znajdują się w stanie zgonu, dane na temat RFS informują o odsetku chorych, którzy znajdują się w stanie wolnym od nawrotu, a różnica między nimi odpowiada odsetkowi chorych w stanie po nawrocie; RFS bazuje na wynikach porównania pośredniego (z uwzględnieniem badania CA184-029); odsetek pacjentów w stanie zgonu w danym cyklu został oparto na powiązaniu (surogatowym) RFS i OS; ^ model ten wykorzystuje to samo podejście do modelowania RFS (oparte na wynikach porównania pośredniego) jak w modelu przeżycia podzielonego; do szacowania przeżycia po nawrocie (ang. *post recurrence survival*, PRS) również wykorzystano te same dane na temat OS jak w analizie przeżycia podzielonego; prawdopodobieństwa przejść PRS oszacowano na podstawie danych OS poprzez zastosowania HR dla konkretnych terapii z badania CA184-029 (danych z ramienia ipilimumabu użyto do oszacowania PRS HR dla niwolumabu,

a placebo dla braku aktywnego leczenia; ^^ model ten wykorzystuje to samo podejście do modelowania RFS jak w modelu przeżycia podzielonego i Markow 1, ale inne podejście do oszacowania OS; nawrót lokalny/ regionalny: dopasowano krzywe przeżycia do danych z badania CA184-029; odległe nawroty: krzywe przeżycia oparte na różnych źródłach danych, w tym z badań w zaawansowanym i/lub przerzutowym czerniaku i dane z rejestru (uwzględniono ich wagi).

7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (QUOROM) /PRISMA (PRISMA), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z czerniakiem oraz polskich taryf użyteczności przedstawiono w aneksie 15.4.

Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z czerniakiem

Kryteria włączenia:

- badania dotyczące populacji chorych z czerniakiem pooperacyjnym/poddanych terapii adiuwantowej;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oraz wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia lub brak wartości utraty użyteczności z powodu uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- podana jedynie użyteczność bazowa w czerniaku;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 25 września 2018 r. zidentyfikowano 12 badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo do analizy włączono 3 publikacje.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opublikowanych pełnotekstowo badań (6 publikacji) opisujących użyteczności stanów zdrowia (lub/i utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych) uwzględnionych w modelu w populacji chorych z czerniakiem. Wyniki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania klinicznego CheckMate 238 z uwzględnieniem specyficznych dla Polski taryf dla EQ-5D-3L (w tym celu wykorzystano dane dla indywidualnych pacjentów z badania CheckMate 238 i polskie taryfy dla EQ-5D-3L z publikacji Golicki 2010; patrz rozdz. 7.3.3). Z kolei wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej pochodzą z publikacji Middleton 2017, ponieważ wyróżniono w niej wiele kategorii pozwalających na najlepsze dopasowanie ich do wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. Do analizy wrażliwości wybrano w związku z tym zestaw użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Middleton 2017 (patrz tabela poniżej). Pozostałe badania, nawet jeśli uwzględniają użyteczności w czerniaku bez nawrotu i z nawrotem, to brak jest odpowiednich wartości utraty użyteczności, które można by przypisać dla ZN uwzględnionych w modelu (ograniczenia tych badań przedstawiono w tabeli poniżej).

Tab. 42. Wyniki z włączonych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z czerniakiem.

Badanie	Charakterystyka	Kwestionariusz	Wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, średnia (95%CI)	Uwzględnienie w niniejszej analizie
Middleton 2017	Badanie przekrojowe przeprowadzone w UK i Australii (155 chorych) w celu uzyskania użyteczności dla 14 stanów zdrowia w leczeniu adiuwantowym czerniaka (IPI i IFN) w populacji ogólnej.	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG)	<p><u>Użyteczności</u> (populacja całkowita/UK/Australia)</p> <p>Leczenie adiuwantowe nietoksyczne 0,890/0,840/0,942</p> <p>Leczenie indukujące 0,878/0,845/0,914</p> <p>Brak leczenia 0,855/0,837/0,875</p> <p>Nawrót choroby przy długo falowym leczeniu/przeżyciu 0,737/0,703/0,774</p> <p>Nawrót choroby 0,620/0,581/0,662</p> <p><u>Wartości utraty użyteczności</u> (populacja całkowita/UK/Australia)</p> <p>Zmęczenie (stopień 2) -0,06</p> <p>Nudności (stopień 2) -0,08</p> <p>Wysypka (stopień 2) -0,08</p> <p>Grypa (stopień 2) -0,08</p> <p>Biegunka (stopień 2) -0,09</p> <p>Toksyczność-ambulatorium -0,11</p> <p>Depresja (stopień 2) -0,11</p> <p>Zapalenie przysadki mózgowej -0,13</p> <p>Toksyczność szpital -0,16</p> <p>W publikacji dostępne są również wartości użyteczności i utraty użyteczności ocenione przez osoby znające kogoś chorego na czerniaka lub nie.</p>	<p>Tak, badanie nowe, szacowanie użyteczności przeprowadzono w populacji ogólnej, dotyczy zarówno użyteczności stanów zdrowia jak i wartości utraty użyteczności z powodu ZN; w ramach analizy wrażliwości wykorzystano następujące wartości:</p> <p><u>Użyteczności</u></p> <p>Bez nawrotu 0,890 (tj. leczenie adiuwantowe nietoksyczne dla całej badanej populacji)</p> <p>Nawrót: 0,620 (tj. dla całej badanej populacji)</p> <p><u>Wartości utraty użyteczności</u></p> <p>Biegunka -0,09</p> <p>Toksyczność-ambulatorium (-0,11) i toksyczność szpital (-0,16) uwzględniona do szacowania średniej użyteczności dla zaburzeń immunologicznych i innych ZN (przy uwzględnieniu odsetków chorych z danym ZN hospitalizowanych i pozostałych wg badań klinicznych CheckMate 238 i CA184-029).</p>
Crott 2004	Analiza kosztów-użyteczności ITN alpha w wysokich dawkach w leczeniu adiuwantowym czerniaka skóry w stopniu III	metoda handlowania czasem (ang.	<p>Leczenie IFN 0,52</p> <p>Nawrót (przerzutów) 0,23</p> <p>Brak choroby (tj. RFS) 1</p>	Nie, ograniczenia: badanie stare, brak bardziej szczegółowych informacji na temat szacowania użyteczności, autorzy

Badanie	Charakterystyka	Kwestionariusz	Wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, średnia (95%CI)	Uwzględnienie w niniejszej analizie
	(Quebec, Kanada) w porównaniu do bacznej obserwacji (ang. <i>watchful waiting</i>) w oparciu o model Markowa bazujący na badaniu E1684. Użyteczności pochodzą z badania populacyjnego (n = 104) w różnych lokalizacjach miasta Quebec (Kanada).	<i>time trade-off</i> , TTO)		zwracają uwagę na duże różnice w odniesieniu do użyteczności szacowanych w innej publikacji metodą SD i analizują bardzo różne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.
Hillner 1997*	Analiza ekonomiczna dla interferonu alfa-2b w czerniaku wysokiego ryzyka (IFN stosowanego adiuwantowo) w porównaniu z obserwacją w oparciu o model Markowa bazujący na badaniu E1684.	brak danych	IFN w fazie indukcji: 0,7 (zakres 0-1) IFN w fazie podtrzymującej 0,8 (zakres 0-1) Choroba nawrotowa 0,5 (zakres 0-1) Bez choroby, brak leczenia 1 (zakres 0,95-1)	Nie, ograniczenia: badanie stare, brak bardziej szczegółowych danych na temat źródła użyteczności (dane na temat jakości życia/ użyteczności nie były zbierane prospektywnie i autorzy mieli wątpliwości odnośnie sposobu przekształcenia jakości życia na użyteczności, w związku z czym wykonali analizę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia użyteczności).
Kaehler 2016	Szacowanie użyteczności dla stanów zdrowia związanych z IFN stosowanym w leczeniu adiuwantowym w grupie 130 chorych z czerniakiem niskiego ryzyka z Niemiec (podano kryteria włączenia) - badanie obserwacyjne.	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG)	Brak efektów ubocznych: 0,94 (SD=0,14) Efekty uboczne od łagodnych po umiarkowane: 0,90 (SD=0,18) Efekty uboczne laboratoryjne 0,88 (SD=0,20) Ciężkie efekty uboczne 0,81 (SD=0,25) Nawrót choroby prowadzący do zgonu u chorych stosujących IFN 0,60 (SD=0,32) Nawrót choroby prowadzący do zgonu 0,60 (SD=0,31) Brak choroby 1,00	Nie, ograniczenia: nie dotyczy chorych wysokiego ryzyka (opinie pacjentów stosowane są jako surogaty dla pacjentów w bardziej zaawansowanych stopniach choroby), badanie miało na celu zbadanie preferencji pacjentów pomiędzy toksycznością IFN a nawrotem choroby w odniesieniu do decyzji przed zastosowaniem leczenia adiuwantowego.

Ba danie	Charakterystyka	Kwestionariusz	Wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, średnia (95%CI)	Uwzglę dnie nie w niniejsze j analizie
Kahler 2018	Szacowanie użyteczności dla stanów zdrowia związanych z IFN stosowanym w leczeniu adiuwantowym w grupie 108 lekarzy i 130 chorych (ocena wśród pacjentów patrz Kaehler 2016).	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG)	Wyniki dla pacjentów jak w Kaehler 2016, wyniki wg lekarzy poniżej: Brak efektów ubocznych: 0,99 (SD=0,03) Efekty uboczne od łagodnych po umiarkowane: 0,97 (SD=0,07) Efekty uboczne laboratoryjne 0,95 (SD=0,09) Ciężkie efekty uboczne 0,91 (SD=0,15) Nawrót choroby prowadzący do zgonu u chorych stosujących IFN 0,74 (SD=0,24) Nawrót choroby prowadzący do zgonu 0,75 (SD=0,25)	Nie, ograniczenia: dla oceny przez pacjentów jak w Kaehler 2016, dla oceny wg lekarzy: brak czerniaka - badanie pokazuje różnice w perspektywie pacjenta i lekarza w odniesieniu do decyzji o zastosowaniu leczenia adiuwantowego.
Kilbridge 2001	Szacowanie użyteczności dla stanów zdrowia związanych z IFN stosowanym w leczeniu adiuwantowym w grupie 107 chorych z czerniakiem niskiego ryzyka (podano szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów).	metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> , SG)	N=95 (wykluczono 12 chorych) Brak efektów ubocznych: 0,95 (SD=0,15) Efekty uboczne od łagodnych po umiarkowane: 0,88 (SD=0,17) Efekty uboczne laboratoryjne 0,86 (SD=0,20) Ciężkie efekty uboczne 0,81 (SD=0,25) Nawrót choroby prowadzący do zgonu u chorych stosujących IFN 0,62 (SD=0,34) Nawrót choroby prowadzący do zgonu 0,61 (SD=0,34) Brak choroby 0,96 (SD=0,08)	Nie, ograniczenia: badanie stare, nie dotyczy chorych wysokiego ryzyka, którzy faktycznie rozważaliby leczenie adiuwantowe IFN (opinie pacjentów stosowane są jako surogaty dla pacjentów w bardziej zaawansowanych stopniach choroby), badanie miało na celu zbadanie preferencji pacjentów w odniesieniu do decyzji przed zastosowaniem leczenia adiuwantowego.

E1684 - Eastern Cooperative Oncology Group 1684; IFN - interferon; IPI - ipilimumab; RFS - przeżycie bez nawrotu (ang. *recurrence-free survival*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

Przegląd systematyczny badań dotyczących polskich taryf użyteczności w populacji ogólnej

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji ogólnej;
- badania, w których przedstawiono polskie taryfy użyteczności;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- dotyczy norm populacyjnych;
- brak dedykowanych wartości dla Polski;
- subpopulacje;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- celem publikacji jest ocena użyteczności w konkretnej chorobie, a osoby z populacji ogólnej stanowią jedynie grupę kontrolną;
- celem publikacji jest ocena użyteczności związanych z konkretnym zdarzeniem niepożądanym/ w konkretnym stanie zdrowotnym/ specyficznej subpopulacji a nie w populacji ogólnej;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

W celu adaptacji modelu do warunków polskich w analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania klinicznego CheckMate 238 z uwzględnieniem specyficznych dla Polski taryf dla EQ-5D-3L - w tym celu wykorzystano dane dla indywidualnych pacjentów z badania CheckMate 238 i polskie taryfy dla EQ-5D-3L z publikacji Golicki 2010, tj. publikacji wymienionej przez organizację EuroQol w ramach walidacji kwestionariusza EQ-5d-3L w warunkach polskich (Golicki 2010, EuroQol).

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 publikacje spełniające zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu - Golicki 2010 i Golicki 2014. Pierwsza z nich dotyczy polskich taryf użyteczności dla EQ-5D-3L i została uwzględniona w analizie podstawowej. Druga dotyczy polskich taryf użyteczności dla EQ-5D-5L i nie została uwzględniona w analizie ze względu na zastosowaną pośrednią metodę ustalania taryf oraz ponieważ w modelu wykorzystywane są użyteczności w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D-3L.

Tab. 43. Badania dotyczących polskich taryf użyteczności.

Badanie	Charakterystyka	Metoda walidacji	Okres zbierania danych	Liczebność populacji
Golicki 2010	Polskie taryfy użyteczności dla EQ-5D-3L	metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i> , TTO)	Luty-maj 2008	321 wywiadów, 6777 wycen

Badanie	Charakterystyka	Metoda walidacji	Okres zbierania danych	Liczebność populacji
Golicki 2014	Polskie taryfy użyteczności dla EQ-5D-5l	metoda przejścia (ang. <i>crosswalk</i>) z EQ-5D-3L	Brak danych	305 respondentów, 6700 wycen

7.6 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

7.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: perspektywę analizy, wartości stopy dyskontowej, horyzont czasowy, koszt nivolumabu, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów oraz alternatywne dane dotyczące szacowania skuteczności terapii i użyteczności uwzględnionych w modelu. Dodatkowo testowano wariant, w którym założono zmianę zapisów w istniejącym programie lekowym i umożliwienie chorym po leczeniu adiuwantowym ponownej terapii lekami z grupy przeciwciał anty-PD-1 (wariant 2).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 44. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy ekonomicznej (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT	Wspólna (NFZ i chorego)	Wytyczne AOTMiT	3
2	Obecny program lekowy	Brak zmian w obowiązującym programie lekowym	Sytuacja obecna	Zmiany w obowiązującym programie lekowym	Opinia Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT	7.3.4.1
3	Modelowanie PRS	Model Markowa opcja 2a	Założenie konserwatywne	Model pola pod krzywą	Analiza złożona do NICE (NICE 2018)	7.3.1.2.1
4	Długość leczenia w ramach kolejnych linii	Literatura	Na podstawie badań klinicznych dla poszczególnych terapii	Badanie CheckMate 238	Dane alternatywne	7.3.4.1
5A	RFS dla ipilimumabu i niwolumabu	Porównanie pośrednie na podstawie danych indywidualnych pacjentów	Najbardziej wiarygodne dane	Badanie CheckMate 238	Dane alternatywne	7.3.1.1
5B				Porównanie pośrednie metodą Buchera		
6A	Rozkład RFS	Log-logistyczny	Najlepsze dopasowanie	Weibulla	Kolejne najlepsze dopasowanie	7.3.1.1
6B				Uogólniony gamma		
6C				Log-normalny		
7A	Dopasowanie długoterminowego przeżycia	Gershenwald 2017, 10 lat	Najnowsze dostępne dane	Brak dopasowania	Założenie	7.3.1.2.2
7B				Gershenwald 2017, 20 lat	Założenie	
8	Źródło danych dla OS/RFS HR	Badanie E1697	Agarwala 2017 - najdłuższy zestaw danych, zawierający wyniki OS i RFS w leczeniu adiuwantowym	Badanie CA184-029	Badanie dla ipilimumabu	7.3.1.2.2

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
9	Rozkład PRS dla nawrotu miejscowego/węzłowego w badaniu CA184-029	Uogólniony gamma	Najlepsze dopasowanie	Log-normalny	Kolejne najlepsze dopasowanie	7.2
10	Dane dotyczące średniej wartości LYG	Na podstawie wyników modelu Markowa opcja 2b	Najbardziej wiarygodne dane	Na podstawie danych z literatury	Dane alternatywne	7.2
11A	Rozkład dla OS na podstawie badania Gershenwald 2017	Uogólniony gamma	Najlepsze dopasowanie	Wykładniczy	Rozkłady alternatywne	7.3.1.2.2
11B				Gompertza		
11C				Log-logistyczny		
11D				Log-normalny		
11E				Weibulla		
12A	Użyteczności stanów zdrowia	Obserwowane EQ-5D	Najbardziej wiarygodne dane	Mapowane EQ-5D	Alternatywne źródła użyteczności	7.3.3
12B				Middleton 2017		
13	Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Uwzględniona	Middleton 2017	Brak uwzględnienia	Założenie	7.3.3
14A	Koszty na podstawie opinii ekspertów	W zależności od kategorii	Opinia ekspertów	+20%	Założenie	7.3.4
14B				-20%		
15	Horyzont czasowy	60 lat	Dożywni	30 lat	Założenie	4
16	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT 2016	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT	6
■	■	■	■	■	■	■

7.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim niwolumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

7.7 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, ██████████

██████████ przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **139 953 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2018). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki analiz

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu nivolumabu w porównaniu do braku aktywnego leczenia (obserwacji).

8.1 Analiza podstawowa

8.1.1 Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.2 Dodatkowe koszty i oszczędności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1.3 Podsumowanie wyników

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [Redacted] oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [Redacted]

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]



8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ [REDACTED], aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby [REDACTED]



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

	Przebieg choroby		Leczenie		Wynik
	Charakterystyka	Prognostyka	Opis	Skuteczność	
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					

9 Wyniki analizy [REDACTED]

Poniżej zestawiono wyniki analiz [REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz w postaci w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu nivolumabu w porównaniu do braku aktywnego leczenia (obserwacji).

9.1 Analiza podstawowa

9.1.1 Wyniki zdrowotne

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9.1.2 Dodatkowe koszty i oszczędności

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9.1.3 Podsumowanie wyników

[Redacted content]

[Redacted content]

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

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [Redacted] oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [Redacted]

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma [Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



9.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 139 953 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ [REDAKTED], aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby [REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]	[REDAKTED]		[REDAKTED]		[REDAKTED]
	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

	Wzrost		Ciężar ciała		Ciężar ciała w kg/m ²
	Wzrost (cm)	Wzrost (cal)	Ciężar ciała (kg)	Ciężar ciała (lb)	
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					

10 Koszty pośrednie

Autorzy modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę zostawili możliwość uwzględnienia kosztów pośrednich w analizie w związku z tym, iż w części krajów jest to wymagane (np. w Szwecji; Sweden HTA). Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT (AOTMiT 2016), zarówno analizę ekonomiczną, jak i analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i świadczeniobiorców (pacjentów). Powyższe perspektywy nie wykluczają przeprowadzenia w uzasadnionych sytuacjach dodatkowych analiz z innych perspektyw, np. społecznej (przy uwzględnieniu kosztów pośrednich). Zgodnie z przyjętą perspektywą w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3) nie analizowano formalnie perspektywy społecznej.

Autorzy modelu do kosztów pośrednich możliwych do uwzględnienia w modelu zaliczyli koszty związane z: utraconą produktywnością osób chorych i ich opiekunów nieformalnych, transportem niemedyceznym (dojazdu własnego do szpitala/przychodni) oraz opieką u schyłku życia (ang. *end of life*; koszty opieki u schyłku życia przypisywane są jednorazowo (do liczby nowych zgonów w kolejnych cyklach modelu).

Zgodnie z raportem „Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych w Polsce”, którego celem było przedstawienie metodyki oceny kosztów pośrednich i rekomendacji w odniesieniu do szacowania kosztów pośrednich w Polsce, rekomenduje się, aby także w Polsce koszty pośrednie rozumieć wyłącznie w kategorii kosztów utraconej produktywności (INFARMA 2014). W związku z brakami danych na temat kosztów pośrednich leczenia czerniaka skóry w Polsce oraz niepewnością oszacowań kosztów pośrednich, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie koszty pośrednie związane z utratą produktywności pacjenta (założenie upraszczające), podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej dla leku Cotellic® (kopimetynib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF, zweryfikowanej wcześniej przez AOTMiT (Zlecenie 181/2016).

W tym celu 3 września 2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych PubMed ((cost* [TIAB] AND indirect [TIAB]) OR productivity [TIAB]) AND (malignant AND melanoma); 11 wyników) i EMBASE ((cost*:ab,ti AND indirect:ab,ti) OR productivity:ab,ti) AND (malignant AND melanoma); 19 wyników) publikacji na temat kosztów pośrednich leczenia czerniaka złośliwego. Zidentyfikowano 7 prac (patrz tabela poniżej), których pełne teksty oceniono pod kątem przydatności w szacowaniu kosztów pośrednich w Polsce, mając na uwadze, że w Polsce utratę produktywności spowodowaną chorobą lub przedwczesną śmiercią zaleca się szacować przy zastosowaniu metody kosztów frykcyjnych (AOTMiT 2016, INFARMA 2014). Wyniki uzyskane tą metodą, ze względu na ograniczenie ich do okresu frykcyjnego¹, są bliższe realnym stratom gospodarki z tytułu chorób pracowników, podczas gdy oszacowania uzyskane metodą kapitału ludzkiego (ang. *human capital approach*, HCA) pokazują natomiast

¹ „Okres frykcyjny to czas niezbędny do zastąpienia utraconego pracownika nowym, czyli do czasu powrotu przedsiębiorstwa do wyjściowego poziomu produkcji. Utrata pracownika może nastąpić w skutek długotrwałej absencji, w tym zgonu chorego” (INFARMA 2014).

hipotetyczne maksymalne wartości związane z utratą produktywności (INFARMA 2014). Odnalezione publikacje nie dotyczą Polski i wykorzystano w nich przede wszystkim metodę kapitału ludzkiego, stąd nie można wykorzystać ich w niniejszej analizie.

Tab. 57. Zidentyfikowane publikacje dotyczące szacowania kosztów pośrednich w czerniaku złośliwym.

Badanie	Podsumowanie
Ekwueme 2011	USA, do utraty produktywności z powodu przedwczesnej umieralności wykorzystano metodę HCA
Watts 2015	Australia, obserwacja 102 pacjentów, szacowane kosztów alternatywnych (ang. <i>opportunity costs</i>) dla czasu spędzanego w pracy lub utraconego czasu osobistego w okresie 12 miesięcy
Tang 2012	USA, oszacowania dla różnych nowotworów łącznie, brak możliwości wykorzystania danych przedstawionych osobno dla czerniaka w modelu
Nilsson 2003	Szwecja, do szacowania kosztów pośrednich wykorzystano metodę HCA
Pearce 2018	Brazylia, Rosja, Indie, Chiny i Południowa Afryka, do utraty produktywności z powodu przedwczesnej umieralności wykorzystano metodę HCA, brak podania dla czerniaka utraconych lat życia oszacowanych alternatywną metodą frykcyjną
Bristow 2013	USA, do utraty produktywności z powodu przedwczesnej umieralności wykorzystano metodę HCA
Guy 2011	przegląd systematyczny, podane koszty pośrednie leczenia czerniaka z odnalezionych publikacji zostały oszacowane przy wykorzystaniu metody HCA

Do szacowania kosztów utraconej produktywności pacjenta w modelu potrzebne są następujące parametry: odsetek pracujących w różnych grupach wiekowych w przypadku chorych bez nawrotu, średnia płaca godzinowa, średni czas pracy w ciągu tygodnia oraz strata czasu pracy w tygodniu spowodowana chorobą (podana w postaci odsetka utraconego czasu pracy).

Brak jest danych literaturowych na temat odsetka osób pracujących z czerniakiem, w związku z czym do oszacowania kosztów pośrednich w modelu przyjęto odsetek osób pracujących w populacji ogólnej wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS; patrz tabela poniżej). Wykorzystywany jest on w celu oszacowania odsetka osób pracujących w każdym roku w modelu. Odsetek osób pracujących w roku przemnożony przez średnią płacę godzinową, średni czas pracy w ciągu tygodnia oraz odsetek utraconego czasu pracy (chorzy bez nawrotu lub po nawrocie) pozwala na oszacowanie średniego kosztu utraty produktywności chorego w ciągu tygodnia, który następnie pozwala na oszacowanie kosztu utraty produktywności chorego w okresie frykcyjnym (wynoszącym 3 miesiące zgodnie z raportem INFARMA 2014).

Tab. 58. Odsetek osób pracujących.

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów, n*	Odsetek osób pracujących u chorych bez nawrotu**
15-19	■	4,3%
20-24	■	48,8%

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów, n*	Odsetek osób pracujących u chorych bez nawrotu**
25-29	■	80,2%
30-34	■	79,7%
35-39	■	83,1%
40-44	■	83,1%
45-49	■	78,5%
50-54	■	78,5%
55-59	■	63,2%
60-64	■	32,3%
65+	■	5,1%

* zgodnie z liczbą pacjentów w określonym wieku z badania klinicznego (CheckMate 238/CA184-029) wg danych wewnętrznych Wnioskodawcy; ** przyjęto odsetek osób pracujących w populacji ogólnej wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Średni czas pracy w ciągu tygodnia przyjęto na 40 godzin (zatrudnienie w pełnym wymiarze godzin zgodnie z Kodeksem Pracy; INFARMA 2014). Średnią płacę godzinową oszacowano według danych GUS na 43,79 PLN za godzinę (patrz tabela poniżej).

Tab. 59. Średnia płaca godzinowa.

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - suma PKB w kwartałach I-IV 2017 r., w mln PLN	1 982 079,8	GUS, kwartalne wskaźniki makroekonomiczne
Liczba osób pracujących - średnia z kwartałów I-IV 2017 r., n w tys.	16 418,5	GUS, podstawowe dane z Badania Aktywności Ekonomicznej Ludności wyrównane sezonowo w latach 2010-2018
PKB na pracujący	120 722	Iloraz PKB i liczby osób pracujących
Skorygowana wartość PKB, PLN	78 469,52	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
Godzinna produktywność, PLN	43,79	wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1792) z raportu INFARMA 2014

PKB - produkt krajowy brutto.

Brak jest danych możliwych do wykorzystania w modelu na temat odsetka utraconego czasu pracy (chorzy bez nawrotu lub po nawrocie). W publikacji Watts 2015 przyjęto, że na wizytę związaną z czerniakiem traconych jest 4 lub 8 godzin pracy w zależności od odległości jaką chorzy muszą przebyć w celu wykonania wizyty, jednakże dotyczy Australii (Watts 2015). Z kolei w badaniu Nilsson 2003 założono, że czas nieobecności w pracy z powodu choroby wyniesie od 1 tygodnia do 6 miesięcy (Nilsson 2003). W niniejszej analizie przyjęto odsetek utraconego czasu pracy z powodu choroby na 30% u pacjentów bez nawrotu i 50% u pacjentów po nawrocie zgodnie z domyślnymi wartościami w modelu.

W oparciu o przyjęte powyżej parametry tygodniowe koszty utraconej produktywności w modelu oszacowano na 283,77 PLN u pacjentów bez nawrotu i 472,96 PLN u pacjentów po nawrocie (patrz tabela poniżej).

Tab. 60. Koszty utraconej produktywności.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów pracujących w roku	■	Obliczenia z modelu na podstawie Tab. 58
Średnia płaca godzinowa, PLN	43,79	Patrz Tab. 59
Średni czas pracy w ciągu tygodnia, h	40	INFARMA 2014
Odsetek utraconego czasu pracy z powodu choroby - chorzy bez nawrotu	30%	Założenie pierwotnych autorów modelu
Odsetek utraconego czasu pracy z powodu choroby - chorzy po nawrocie	50%	Założenie pierwotnych autorów modelu
Koszty utraconej produktywności na tydzień - chorzy bez nawrotu, PLN	283,77	Iloczyn powyższych wartości
Koszty utraconej produktywności na tydzień - chorzy po nawrocie, PLN	472,96	Iloczyn powyższych wartości

Przy założeniu naliczania kosztów utraconej produktywności w modelu w okresie frykcyjnym (3 miesiące; AOTMiT 2016, INFARMA 2014) **koszty pośrednie w ramieniu niwolumabu są niższe od kosztów pośrednich w ramieniu obserwacji o 1 013 PLN** (odpowiednio 4 944 PLN vs 5 957 PLN; wartości obliczone dla pozostałych parametrów modelu przyjęto jak w analizie podstawowej) i pomimo najbardziej konserwatywnej metody analitycznej wskazują na dodatkowe korzyści związane ze stosowaniem niwolumabu. Pomimo braku dedykowanych danych niezbędnych do szacowania kosztów utraconej produktywności w analizowanym wskazaniu, można spodziewać dodatkowego pozytywnego wpływu leczenia uzupełniającego niwolumabem na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

11 Ograniczenia

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. naturalnym przebiegiem choroby (brakiem aktywnego leczenia).

Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie niwolumabu w bezpośrednim porównaniu z ipilimumabem - badanie CheckMate 238, na podstawie wyników którego niwolumab został zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka. Główne źródła danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii w modelu stanowią wyniki badań randomizowanych: CheckMate 238 (minimalny okres obserwacji 24 miesiące, wyniki z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r.), w którym oceniano stosowanie niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem, oraz CA184-029, w którym oceniano stosowanie ipilimumabu w porównaniu z placebo.

Docelową populację pacjentów wskazaną we wniosku refundacyjnym stanowią chorzy z czerniakiem skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji. Zarówno badanie CheckMate 238 (czerniak stopnia IIIB, IIIC lub IV), jak i badanie CA184-029 (czerniak stopnia IIIA, IIIB lub IIIC), nie pokrywają w pełni populacji wnioskowanej. Z uwagi na brak innych zidentyfikowanych badań pozwalających na porównanie ocenianej interwencji z brakiem aktywnego leczenia we wnioskowanej populacji chorych, analizę oparto na wynikach badań CheckMate 238 oraz CA184-029. Dane z badań CheckMate 238 i CA184-029 połączono w celu uzyskania porównania pośredniego pomiędzy niwolumabem z badania CheckMate 238 i placebo z badania CA184-029. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania HR-ów metodą Buchera i zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Z powodu braku danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) w badaniu CheckMate 238, w modelu uwzględniono kilka alternatywnych sposobów szasowania przeżycia po nawrocie, w tym zarówno po uwzględnieniu korelacji OS/RFS, jak i bez jej uwzględnienia. W wariancie podstawowym analizy przyjęto konserwatywnie model Markowa 2a. Jest to podejście niezależne od korelacji OS/RFS, a także bardziej odzwierciedla praktykę kliniczną po nawrocie u chorych z nawrotem odległym. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono model pola pod krzywą, co jest zgodne z analizą złożoną do NICE (NICE 2018) i uzasadnione wykazaną silną korelacją OS/RFS (Suciu 2018).

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 2 chorych w grupie niwolumabu w badaniu CheckMate 238 (zmęczenie, biegunka, wysypka, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej, podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej, zapalenie przysadki). Częstości występowania tych zdarzeń w grupie ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 przyjęto konserwatywnie na równe częstościom obserwowanym dla niwolumabu.

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto dla stanów wolny od nawrotu oraz po nawrocie, na podstawie wyników obserwowanych w badaniu CheckMate 238, po uwzględnieniu polskiego zestawu użyteczności dla wyników kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010). Uwzględniono także

utrata użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, na podstawie badania przekrojowego przeprowadzonego w UK i Australii (155 chorych) w celu uzyskania użyteczności dla 14 stanów zdrowia w leczeniu adiuwantowym czerniaka (ipilimumabem i interferonem) (Middleton 2017).

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z czerniakiem w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 5 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących Zarządzeniach Prezesa NFZ, Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.), danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. lipca 2018 r. (Komunikaty DGL). Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów, w tym określenie aktualnej praktyki klinicznej i zużycia zasobów, daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: perspektywę analizy, wartości stopy dyskontowej, horyzont czasowy, koszt nivolumabu, koszty oszacowane na podstawie opinii ekspertów oraz alternatywne dane dotyczące szacowania skuteczności terapii i użyteczności uwzględnionych w modelu. Dodatkowo testowano wariant, w którym założono zmianę zapisów w istniejącym programie lekowym i umożliwienie chorym po leczeniu adiuwantowym ponownej terapii lekami z grupy przeciwciał anty-PD-1.

12 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. naturalnym przebiegiem choroby (brakiem aktywnego leczenia).

Oszacowania dotyczące skuteczności uwzględnionej w modelu ekonomicznym opierają się na porównaniu pośrednim niwolumabu z brakiem aktywnego leczenia, na podstawie wyników badań CheckMate238 i CA184-029. Porównanie pośrednie przeprowadzono przy pomocy trzech metod: modelu parametrycznego dopasowanego do danych zbiorczych, porównania HR-ów metodą Buchera i zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności niwolumabu jest badanie rejestracyjne CheckMate 238, dla którego nie były jeszcze dostępne wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych. W badaniach terapii adiuwantowych wykazanie korzyści z przeżycia całkowitego jest trudne ze względu na długość wymaganej obserwacji i potencjalny wpływ późniejszej terapii u pacjentów, u których wystąpi nawrót choroby (Grossmann 2015). Głównym celem terapii adiuwantowej w czerniaku jest opóźnienie czasu do wystąpienia nawrotu u pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną. Przeżycie wolne od nawrotu choroby, które stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w obu włączonych do analizy badaniach (CheckMate238 i CA184-029), jest wysoce predykcyjne w odniesieniu do OS i stanowi ważny surogatowy punkt końcowy dla OS w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wyciętym czerniakiem, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018 (Suci 2018).

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne dla docelowej populacji chorych, uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem opracowanych norm dla Polski oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii 5 ekspertów klinicznych w leczeniu czerniaka. Koszty oszacowano w oparciu o ceny leków i procedur medycznych obowiązujące na listopad 2018. Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy.

[REDACTED]

Leczenie uzupełniające niwolumabem w docelowej populacji chorych pozwala na

[REDACTED]

Stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym pozwala na [REDAKTOWANE]

Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy, z uwagi na fakt, iż spośród kosztów uwzględnionych w modelu chory ponosi jedynie część kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, w większości wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma [REDAKTOWANE]

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 14A i 14B; zmiana o [REDAKTOWANE]). Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Należy jednak podkreślić, że pomimo niepewności i testowania wielu możliwych scenariuszy, [REDAKTOWANE]

W analizie formalnie nie testowano perspektywy społecznej, jednak wydłużenie czasu do nawrotu choroby (główny cel terapii adiuwantowej czerniaka), niewątpliwie jest związane z utrzymaniem produktywności i tym samym redukcją kosztów pośrednich względem chorych u których choroba postępuje szybciej.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie

zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. W związku z tym niwolumab, jako nowa, obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez *Food and Drug Administration*, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

13 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

[Redacted content]

Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

14 Podsumowanie i wnioski

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu do braku stosowania aktywnego leczenia (obserwacja) w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji **jest** [REDACTED]

Niezależnie od testowanego wariantu analizy wyniki były spójne i pomimo naturalnej niepewności oszacowania wynikającej z modelowania długofalowych efektów, [REDACTED] Przy wykorzystaniu modelu pola pod krzywą (pierwotnie złożonego do NICE), uwzględniającego zależność przeżycia całkowitego od przeżycia wolnego od nawrotu, koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED]

Można wnioskować, że w przypadku leczenia uzupełniającego czerniaka niwolumab jest lekiem, który przynosi **istotne korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia czasu do nawrotu choroby**, co stanowi główny cel terapii adiuwantowej czerniaka. Przeżycie wolne od nawrotu choroby jest wysocze predykcyjne w odniesieniu do przeżycia całkowitego, zgodnie z wynikami metaanalizy randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonej w ramach opracowania Suci 2018. Co więcej, stosowanie niwolumabu w leczeniu uzupełniającym związane jest z **istotną redukcją kosztów kolejnych linii leczenia czerniaka oraz kosztów monitorowania choroby**. Redukcja kosztów wynika wprost z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się na uniknięcie nawrotu choroby w kolejnych latach (brak nawrotu choroby: u 73% vs 55% po 1 roku, u 63% vs 42% po 2 latach oraz u 48% vs 26% po 5 latach, odpowiednio w grupie niwolumabu i placebo).

Tym samym oszacowane w modelu wyniki wskazują, że **wczesne stosowanie niwolumabu (leczenie uzupełniające) w docelowej populacji chorych może być traktowane jako inwestycja w zdrowie, gdyż pozwala na zapobieganie kosztom, które mogłyby być poniesione w przyszłości, w przypadku wystąpienia nawrotu choroby**.

Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest [REDACTED]

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy immunoterapeutyków. Obecnie immuno-onkologia stanowi obszar największych zainteresowań i nadziei w terapii chorób nowotworowych na świecie. Odkrycie terapii przeciwnowotworowej poprzez hamowanie negatywnej regulacji immunologicznej spowodowało rewolucję w onkologii i przyczyniło się do stworzenia nowej kategorii leków immunokompetentnych. Odkrycie to zostało uhonorowane tegoroczną (2018) Nagrodą Nobla z dziedziny medycyny i fizjologii. Uważa się, że immunoterapia traktowana już dziś jako standard leczenia w wielu nowotworach, w bardzo nieodległej przyszłości może całkowicie zmienić myślenie o rokowaniu w onkologii. W związku z tym niwolumab, jako nowa,

obiecująca opcja terapeutyczna, uzyskał siedmiokrotnie status leku przełomowego, przyznany przez *Food and Drug Administration*, zarówno w leczeniu czerniaka, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. rak płuca, rak urotelialny, rak nerki, chłoniak Hodgkina, rak głowy i szyi). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności.

15 Aneks

15.1 Treść ankiety - cz. 1

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat praktyki klinicznej w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami u dorosłych po całkowitej resekcji oraz liczebności populacji docelowej.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania niwolumabu (NIV) w leczeniu docelowej populacji chorych. Leczenie niwolumabem zostanie porównane do aktualnej praktyki klinicznej tj. do braku aktywnego leczenia uzupełniającego i obserwacji chorych (OBS).

Prosimy o akceptację pewnych uproszczeń i uogólnień, które wynikają z konieczności modelowego (ilościowego) podejścia do tego zagadnienia.

W tym celu prosimy o **uzupełnienie wartości**. Dane do uzupełnienia wykropkowano i wyróżniono na kolor żółty (np.%).

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że jakieś pole nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Ankieta składa się z 2 części:

1. Praktyka kliniczna i spodziewane zmiany w schematach leczenia.
2. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących dane w oparciu o własne doświadczenia.

15.1.1 Praktyka kliniczna i spodziewane zmiany

15.1.1.1 Aktualna praktyka kliniczna

Prosimy o wskazanie aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu wznowy czerniaka (I i II linia) przy założeniu, że **nie jest dostępne leczenie uzupełniające** (brak niwolumabu = obserwacja).

Niwolumab jest dostępny tylko w ramach leczenia systemowego po progresji (**zgodnie z obowiązującym programem lekowym**).

Prosimy o uzupełnienie częstości stosowania aktywnego leczenia systemowego w przypadku:

- 1) wznowy miejscowej/węzłowej,
 - 2) choroby zaawansowanej (przerzuty odległe).
-

Wznowa miejscowa/węzłowa

Tab. 61. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, brak dostępności NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
interferon
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:

.....

.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 62. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, brak dostępności NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne	■	■	■
Radioterapia	■	■	■

Komentarz:

.....

.....

Choroba zaawansowana (przerzuty odległe)

Tab. 63. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, brak dostępności NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
NIWOLUMAB
pembrolizumab
ipilimumab
wemurafenib+kobimetynib
dabrafenib+trametynib
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:.....
.....
.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 64. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.

AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, brak dostępności NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne
Radioterapia

Komentarz:.....
.....
.....

15.1.1.2 Zmiana praktyki klinicznej

Przy założeniu, że chorzy są **po leczeniu uzupełniającym niwolumabem**, spodziewana jest zmiana dotychczasowej praktyki klinicznej leczenia wznowy czerniaka.

Prosimy o wskazanie nowej praktyki klinicznej w dwóch przypadkach:

- 1) w przypadku braku zmian w obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia czerniaka: niwolumab i pembrolizumab są NIEDOSTĘPNE po leczeniu uzupełniającym niwolumabem - rozdz. 15.1.1.2.1);
- 2) w przypadku wprowadzenia zmian w obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia czerniaka: niwolumab i pembrolizumab są DOSTĘPNE po leczeniu uzupełniającym niwolumabem - rozdz. 15.1.1.2.2):

Uwaga: Procedowana jest zmiana obowiązującego programu lekowego dotyczącego leczenia czerniaka, dzięki której możliwe byłoby stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (niwolumabu lub pembrolizumabu) po leczeniu uzupełniającym.

15.1.1.2.1 Brak zmian w obowiązującym programie lekowym leczenia czerniaka

ZAŁOŻENIE:

Niwolumab będzie dostępny w ramach leczenia uzupełniającego oraz w ramach leczenia systemowego po progresji (zgodnie z aktualnie OBYWIAZUJĄCYM PROGRAMEM LEKOWYM), tj. niwolumab i pembrolizumab są NIEDOSTĘPNE po leczeniu uzupełniającym niwolumabem.

Brak możliwości stosowania niwolumabu w programach lekowych w sekwencji:



Prosimy o uzupełnienie struktury stosowanego aktywnego leczenia systemowego w przypadku:

- 1) wznowy miejscowej/węzłowej,
- 2) choroby zaawansowanej (przerzuty odległe).

Wznowa miejscowa/węzłowa

Tab. 65. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
interferon
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:

.....

.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 66. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne
Radioterapia

Komentarz:

.....

.....

Choroba zaawansowana (przerzuty odległe)

Tab. 67. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
NIWOLUMAB		
pembrolizumab		
ipilimumab
wemurafenib+kobimetynib
dabrafenib+trametynib
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:.....
.....
.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 68. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne
Radioterapia

Komentarz:.....
.....
.....

15.1.1.2.2 Zmiany w obowiązującym programie lekowym leczenia czerniaka

ZAŁOŻENIE:

Niwolumab będzie dostępny w ramach leczenia uzupełniającego oraz w ramach leczenia systemowego po progresji (zgodnie z PROPONOWANYM PROGRAMEM LEKOWYM), tj. niwolumab i pembrolizumab są DOSTĘPNE po leczeniu uzupełniającym niwolumabem.

Możliwość stosowania niwolumabu w programach lekowych w sekwencji:



Prosimy o uzupełnienie struktury stosowanego aktywnego leczenia systemowego w przypadku:

- 1) wznowy miejscowej/węzłowej,
- 2) choroby zaawansowanej (przerzuty odległe).

Wznowa miejscowa/węzłowa

Tab. 69. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
interferon
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:

.....

.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 70. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (wznowa miejscowa/węzłowa, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne
Radioterapia

Komentarz:

.....

.....

Choroba zaawansowana (przerzuty odległe)

Tab. 71. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekowe) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)		
Substancja czynna	I LINIA	II i kolejne LINIE
NIWOLUMAB
pembrolizumab
ipilimumab
wemurafenib+kobimetynib
dabrafenib+trametynib
inne aktywne leczenie
inne aktywne leczenie
.....
brak aktywnego leczenia
leczenie paliatywne
Łącznie	100%	100%

W przypadku wskazania innych schematów („inne aktywne leczenie”) prosimy o wpisanie dawkowania w komentarzu poniżej tabeli.

Komentarz:.....
.....
.....

W ramach innych opcji terapeutycznych (nielekowych) prosimy uwzględnić typ i liczbę zabiegów/hospitalizacji w całym okresie leczenia.

Tab. 72. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.

NOWA PRAKTYKA KLINICZNA (choroba zaawansowana, stosowanie NIV w leczeniu uzupełniającym)			
Świadczenie	Typ, JGP	Liczba wizyt/badań/hospitalizacji/komentarz	Odsetek chorych
Zabiegi chirurgiczne
Radioterapia

Komentarz:.....
.....
.....

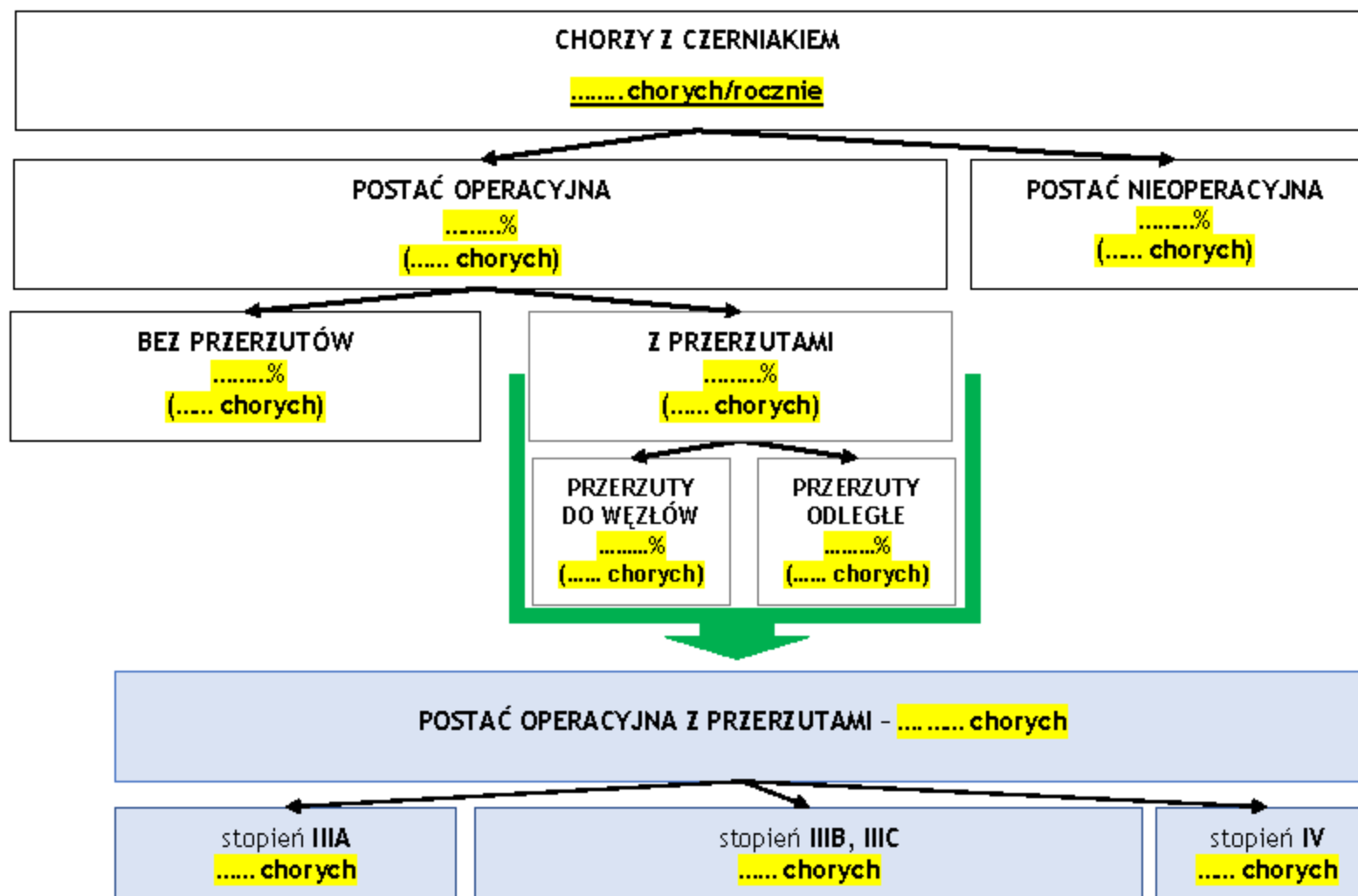
15.1.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

TŁO EPIDEMIOLOGICZNE

1. W oparciu o dane KRN w **2015** r. rozpoznano **3600 nowych przypadków** czerniaka (najprawdopodobniej dane są niedoszacowane).
2. W oparciu o dane NFZ w **2016** r. było ok. **970** chorych z rozpoznaniem C43 czerniak złośliwy leczonych w ramach trzech programów lekowych.
3. W oparciu o dane NFZ w **2017** r. było ok. **1400** chorych z rozpoznaniem C43 czerniak złośliwy leczonych w ramach trzech programów lekowych.

Poniżej przedstawiono propozycję schematycznego dochodzenia do populacji docelowej dla nivolumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka.

Prosimy o uzupełnienie danych („.....”) wyróżnionych na kolor żółty.



Zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do leczenia, **dotatkowe** kryteria rozpoczęcia leczenia niwolumabem będą obejmować:

1. **brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego;**
2. **brak wcześniejszego systemowego leczenia** z powodu czerniaka z wyjątkiem leczenia uzupełniającego interferonem zakończonemu ≥ 6 miesięcy;
3. rozpoczynanie leczenia niwolumabem **w ciągu 12 tygodni od zabiegu chirurgicznego;**
4. stan sprawności według kryteriów **ECOG w stopniu 0-1;**

Prosimy o uzupełnienie odsetka chorych z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy spełniają powyższe 4 dodatkowe kryteria kwalifikacji. Wskazana populacja będzie stanowić maksymalną populację docelową określoną w oparciu o kryteria medyczne (tj. populacja potencjalna).

Spełnienie medycznych kryteriów kwalifikacji do leczenia NIV, % (liczba chorych)% (..... chorych)*
---	-----------------------------------

*populacja potencjalna (maksymalna populacja docelowa).

Prosimy o uzupełnienie odsetka chorych z populacji potencjalnej (maksymalnej), którzy otrzymają leczenie NIV w praktyce klinicznej:

Populacja docelowa, % (liczba chorych)	I ROK	II ROK
% (.....chorych)% (..... chorych)

Komentarze:

.....

.....

.....

.....

.....

Dziękujemy za udział w ankiecie!

15.2 Treść ankiety - cz. 2

Celem niniejszego badania ankietowego jest zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych na temat zużycia zasobów w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

Zebrane dane zostaną wykorzystane do oceny ekonomicznych skutków stosowania niwolumabu (NIV) w leczeniu docelowej populacji chorych. Leczenie niwolumabem zostanie porównane do aktualnej praktyki klinicznej tj. do braku aktywnego leczenia uzupełniającego i obserwacji chorych (OBS).

Prosimy o akceptację pewnych uproszczeń i uogólnień, które wynikają z konieczności modelowego (ilościowego) podejścia do tego zagadnienia.

W tym celu prosimy o weryfikację danych - **akceptację, modyfikację lub uzupełnienie wartości**.

Dane do uzupełnienia (tj. te, dla których nie wymieniono przykładowych wartości) wykropkowano i wyróżniono na kolor żółty (np.%).

Wypełniając ankietę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego, którego leczenie odbywa się bez szczególnych powikłań (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Prosimy o wskazanie zasobów istotnych z punktu widzenia kosztów pokrywanych przez NFZ (hospitalizacje, porady, zabiegi, leki refundowane). Prosimy o możliwe jak najbardziej precyzyjne określenie zużycia zasobów (m.in. wskazanie konkretnych grup JGP czy dawkowania leków wraz z liczbą dni ich stosowania).

Prosimy o nie zostawianie pustych miejsc - w przypadku, gdy uważają Państwo, że jakieś pole nie dotyczy danej kategorii prosimy o wstawienie wartości zerowej lub komentarz. Odpowiedzi prosimy wpisywać w wyznaczone pola.

Ankieta składa się z 2 części:

3. Badanie zużycia zasobów medycznych związanych z leczeniem czerniaka.
4. Koszty związane z utratą pracy (koszty pośrednie).

Państwa dane osobowe i afiliacje zostaną przedstawione w raporcie wyłącznie informacyjnie, jako ekspertów konsultujących dane w oparciu o własne doświadczenia.

15.2.1 Badanie zużycia zasobów

15.2.1.1 Monitorowanie choroby

W celu ustalenia kosztów monitorowania choroby w stanach bez progresji, po wznowie miejscowej/węzłowej (resekcyjnej lub nieresekcyjnej) i w przypadku wystąpienia przerzutów odległych prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów w ciągu **1 roku**.

Tab. 73. Badania wykonywane u chorego w stanach bez progresji, po wznowie miejscowej/węzłowej (resekcyjnej lub nieresekcyjnej) i w przypadku wystąpienia przerzutów odległych, w kolejnych latach, niezależnie od leczenia - zużycie zasobów w okresie 1 roku.

BRAK PROGRESJI									
Kategoria	Świadczenie	ROK 1		ROK 2		ROK 3-5		ROK 5+	
		Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (wizyta)
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (wizyta + badania)
	Inne...(jakie?)
Hospitalizacje	JGP?
Badania obrazowe	TK (klatka piersiowa, brzuch)
	TK (głowa)
	MRI (głowa)
	Inne...(jakie?)

WZNOWA MIEJSCOWA/WĘZŁOWA (RESEKCYJNA)									
Kategoria	Świadczenie	ROK 1		ROK 2		ROK 3-5		ROK 5+	
		Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (wizyta)
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (wizyta + badania)
	Inne...(jakie?)
Hospitalizacje	JGP?
Badania obrazowe	TK (klatka piersiowa, brzuch)
	TK (głowa)
	MRI (głowa)
	Inne...(jakie?)

WZNOWA MIEJSCOWA/WĘZŁOWA (NIERESEKCYJNA)									
Kategoria	Świadczenie	ROK 1		ROK 2		ROK 3-5		ROK 5+	
		Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (wizyta)
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (wizyta + badania)
	Inne...(jakie?)
Hospitalizacje	JGP?
Badania obrazowe	TK (klatka piersiowa, brzuch)
	TK (głowa)
	MRI (głowa)
	Inne...(jakie?)

PRZERZUTY ODLEGŁE									
Kategoria	Świadczenie	ROK 1		ROK 2		ROK 3-5		ROK 5+	
		Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych	Liczba wizyt/badań	Odsetek chorych
Świadczenia specjalistyczne	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (wizyta)
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (wizyta + badania)
	Inne...(jakie?)
Hospitalizacje	JGP?
Badania obrazowe	TK (klatka piersiowa, brzuch)
	TK (głowa)
	MRI (głowa)
	Inne...(jakie?)

Prosimy o wskazanie, jeśli chorzy w powyższych stanach **często** stosują inne leki (tj. dodane do aktywnej terapii czerniaka). Prosimy o wskazania jakie i jak dawkowane:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

15.2.1.2 Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia działań niepożądanych uwzględniono m.in.: zapalenie przysadki 3 i 4 stopnia.

Prosimy o weryfikację/modyfikację wartości domyślnych i uzupełnienie brakujących wartości poprzez podanie zużycia zasobów związanych z **leczeniem pojedynczego zdarzenia.**

Prosimy o w pisanie „0” tam gdzie nie wykonuje żadnych procedur u chorego.

Wypełniając tabelę prosimy mieć na uwadze przeciętnego/typowego chorego (tj. prosimy nie kierować się wiedzą o skrajnych przypadkach klinicznych).

Tab. 74. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Parametr	Wartości domyślne (prosimy o weryfikację)	Odsetek chorych
Zapalenie przysadki 3 i 4 stopnia	Liczba wizyt u lekarza specjalisty (rodzaj świadczenia):		
	• W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1
	• W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu: bad. lab/RTG	1
	Hospitalizacje (JGP, świadczenia wspomagające):
	Leki (preparat, dawka, czas leczenia):
	Inne...(jaki?)

Komentarz:

.....

.....

.....

.....

15.2.2 Koszty związane z utratą pracy (koszty pośrednie)

Prosimy o wskazanie odpowiedzi i podanie odsetka osób pracujących wśród chorych z czerniakiem (u dorosłych po całkowitej resekcji).

Czy odsetek osób pracujących wśród chorych z czerniakiem (u dorosłych po całkowitej resekcji) różni się od odsetka osób pracujących w populacji ogólnej Polski (osoby niezależnie od choroby i osoby zdrowe)?

Odpowiedź do wyboru:

- A) Wynosi%
- B) Nie różni się istotnie w porównaniu do populacji ogólnej Polski.
- C) Jest o% mniejszy niż w populacji ogólnej.

Prosimy o określenie **liczby dni w ciągu miesiąca**, w których chorych rezygnuje z pracy w związku z chorobą (np. złe samopoczucie) lub procesem leczenia (np. potrzebą odbycia wizyt lekarskich, badań, hospitalizacji itp.) w podziale na chorego bez wznowy, ze wznową miejscową i w przypadku przerzutów odległych (choroba zaawansowana).

Utrata czasu w ciągu miesiąca, dni	Chory bez nawrotu	Wznowa miejscowa	Choroba zaawansowana
 dni dni dni

Dziękujemy za udział w ankiecie!

15.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nivolumabem w porównaniu do braku aktywnego leczenia (tj. placebo).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani jednostki chorobowej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 25.09.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla nivolumabu w analizowanej populacji chorych (NICE 2018).

Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh] OR Cost allocation [mh] OR Cost-benefit analysis [mh] OR Cost control [mh] OR Cost savings [mh] OR Cost of illness [mh] OR Cost sharing [mh]	218 500
#2	nivolumab[nm] OR nivolumab[tw] OR opdivo[tw]	2 597
#3	melanoma [MESH] OR melanoma [TW]	120 496
#4	#1 AND #2 AND #3	8

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp OR 'Cost effectiveness analysis'/exp OR 'Cost of illness'/exp OR 'Cost control'/exp OR 'Cost minimization analysis'/exp	267 915
#2	nivolumab[nm] OR nivolumab[tw] OR opdivo[tw]	8 799
#3	melanoma [MESH] OR melanoma [TW]	185 576
#4	#1 AND #2 AND #3	69
#5	#4 AND [em base]/lim	69

Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 518
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	4
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 179
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	557
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	402
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	772
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>9 518</u>
#9	nivolumab OR opdivo	822
#10	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 523
#11	melanoma	4 295
#12	<u>#10 OR #11</u>	<u>4 297</u>
#13	#8 AND #9 AND #12	0

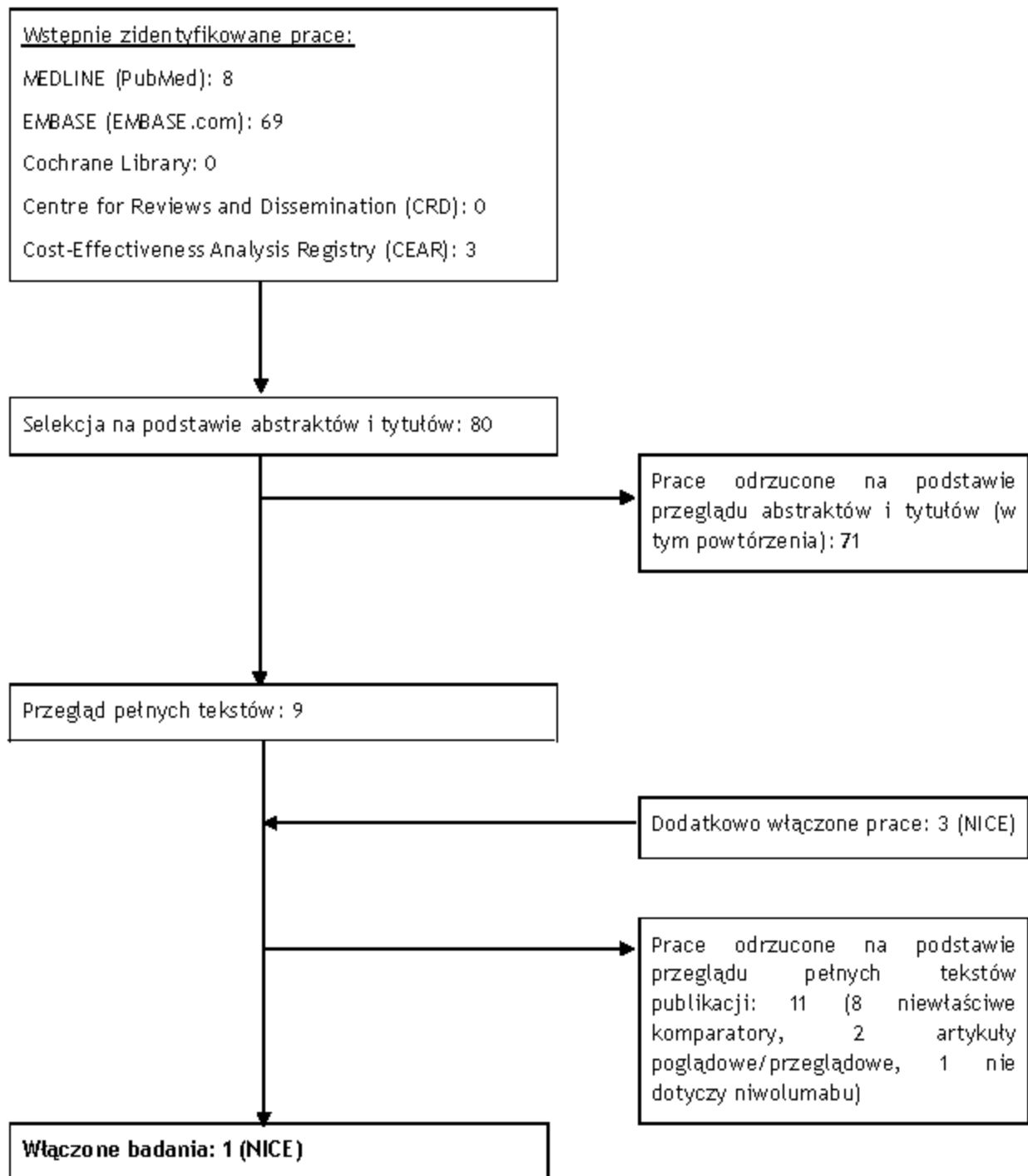
Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost*	24 376
#2	nivolumab OR opdivo	47
#3	MeSH DESCRIPTOR melanoma EXPLODE ALL TREES	221
#4	melanoma	321
#5	<u>#3 OR #4</u>	<u>321</u>
#6	#1 AND #2 AND #5	0

Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy *the Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	opdivo	0
#2	nivolumab	3

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu czerniaka (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 80. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Badanie	Publikacja
1	NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma [ID1316]. In development [GID-TA10286], expected publication date: 16 January 2019; https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10286 [stan na 25.09.2018 r.].

Tab. 81. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2018 Sep;129:133-145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.002. Epub 2018 Jul 17.	artykuł poglądowy, brak oceny ekonomicznej nivolumabu w czerniaku
2	Dranitsaris G, Zhu X, Adunlin G, Vincent MD. Cost effectiveness vs. affordability in the age of immunoncology cancer drugs. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2018 Aug;18(4):351-357. doi: 10.1080/14737167.2018.1467270. Epub 2018 Apr 25.	artykuł przeglądowy, brak oceny ekonomicznej nivolumabu w czerniaku
3	Meng Y, Hertel N, Ellis J, Morais E, Johnson H, Philips Z, Roskell N, Walker A, Lee D. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. <i>Eur J Health Econ</i> . 2018 Mar 9. doi: 10.1007/s10198-018-0964-4. [Epub ahead of print]	niewłaściwe komparatory, niewłaściwa subpopulacja (chorzy z zaawansowanym czerniakiem podzieleni ze względu na obecność lub nie BRAF)
4	Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. <i>BMJ Open</i> . 2017 Aug 21;7(8):e014880. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014880.	niewłaściwe komparatory, szersza populacja (chorzy z zaawansowanym czerniakiem)
5	Oh A, Tran DM, McDowell LC, Keyvani D, Barcelon JA, Merino O, Wilson L. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2017 Jun;23(6):653-664. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.6.653.	niewłaściwe komparatory, odmienna subpopulacja (1 linia leczenia czerniaka stopnia III lub IV nieoperacyjnego lub z przerzutami)
6	Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2017 Apr 10;35(11):1194-1202. doi: 10.1200/JCO.2016.69.6336. Epub 2017 Feb 21.	niewłaściwe komparatory, niewłaściwa subpopulacja (chorzy z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji BRAF)
7	Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. <i>Value Health</i> . 2016 Dec;19(8):1009-1015. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.013.	niewłaściwe komparatory, niewłaściwa subpopulacja (chorzy z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji BRAF)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Jensen IS, Zacherle E, Blanchette CM, Zhang J, Yin W. Evaluating cost benefits of combination therapies for advanced melanoma. <i>Drugs Context</i> . 2016 Jul 15;5:212297. doi: 10.7573/dic.212297. eCollection 2016.	niewłaściwe komparatory, odmienna subpopulacja (1 linia leczenia zaawansowanego czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami)
9	Johnston KM, McPherson E, Osenenko K, Vergidis J, Lewy AR, Peacock S. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2015 Apr;15(2):229-42. doi: 10.1586/14737167.2015.1017563. Epub 2015 Feb 23.	włączone analizy kosztów-efektywności nie dotyczą niwolumabu
10	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. <i>Technology appraisal guidance</i> , 18 February 2016; nice.org.uk/guidance/ta384.	niewłaściwe komparatory, niewłaściwa subpopulacja (1 linia leczenia zaawansowanego czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z uwzględnieniem podziału ze względu na obecność lub nie BRAF)
11	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma. <i>Technology appraisal guidance</i> , 27 July 2016; nice.org.uk/guidance/ta400.	niewłaściwe komparatory, niewłaściwa subpopulacja (1 linia leczenia zaawansowanego czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z uwzględnieniem podziału ze względu na obecność lub nie BRAF)

15.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia oraz utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji chorych z czerniakiem, a także badania dotyczące polskich taryf użyteczności w populacji ogólnej.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*) i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 25.09.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 o publikowanych pełnotekstowo badań (6 publikacji) zawierające wartości użyteczności dla populacji chorych z czerniakiem odpowiadające stanom zdrowia/zdarzeniom niepożądanym uwzględnionym w modelu oraz 2 publikacje dotyczące polskich taryf użyteczności (opis wyników badań w rozdz. 7.5.2).

Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z czerniakiem

Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR "quality of life" OR QoL OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	510 085
#2	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "rating scale" OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	123 951
#3	#1 AND #2	30 930
#4	melanoma [MESH] OR melanoma [TW]	120 496
#5	resect* OR adjuvant	605 889
#6	#3 AND #4 AND #5	7

Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	746 179
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	489 939
#3	#1 AND #2	76 161
#4	melanoma/exp OR melanoma	185 576
#5	resect* OR adjuvant	761 006
#6	#3 AND #4 AND #5	32
#7	#6 AND [embase]/lim	30

Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	92 359
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	59 874
#3	#1 AND #2	24 066
#4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 523
#5	melanoma	4 295
#6	#4 OR #5	4 297
#7	resect* OR adjuvant	38 407
#8	#3 AND #6 AND #7	55*

* 41 Cochrane Reviews, 10 Cochrane Protocols, 4 Trials.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich tariff użyteczności w populacji ogólnej

Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.09.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR "quality of life" OR QoL OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	510 085
#2	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR	123 951

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	"rating scale" OR "Health Utility Index" OR "Health Utilities Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	
#3	#1 AND #2	30 930
#4	polish [tiab] or poland [tiab]	32 156
#5	healthy or general	2 050 318
#6	#3 AND #4 AND #5	41

Tab. 86. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.

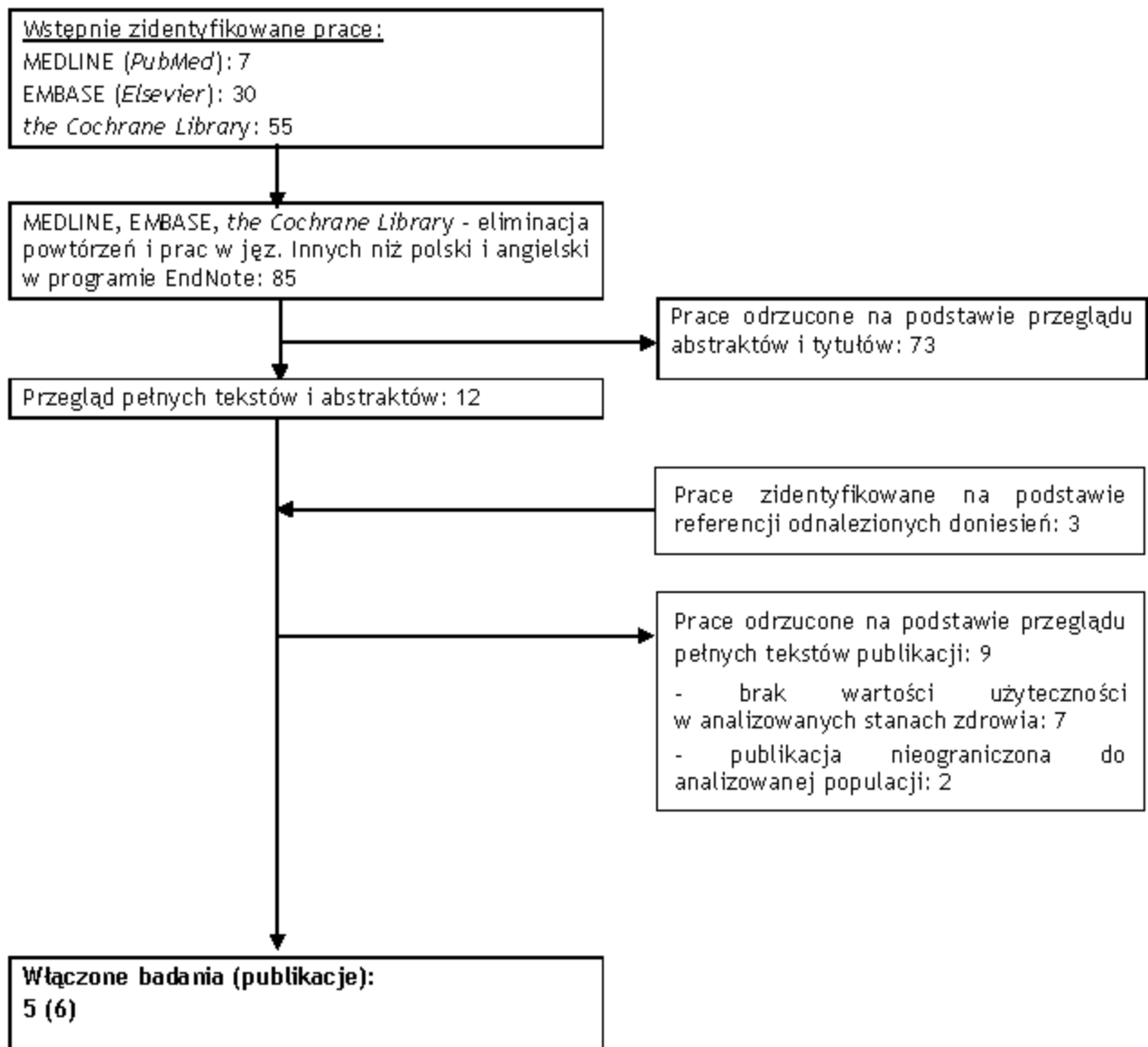
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	746 179
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	489 939
#3	#1 AND #2	76 161
#4	polish:ab,ti or poland:ab,ti	56 482
#5	healthy or general	3 158 052
#6	#3 AND #4 AND #5	97
#7	#6 AND [embase]/lim	86

Tab. 87. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 25.09.2018 r.

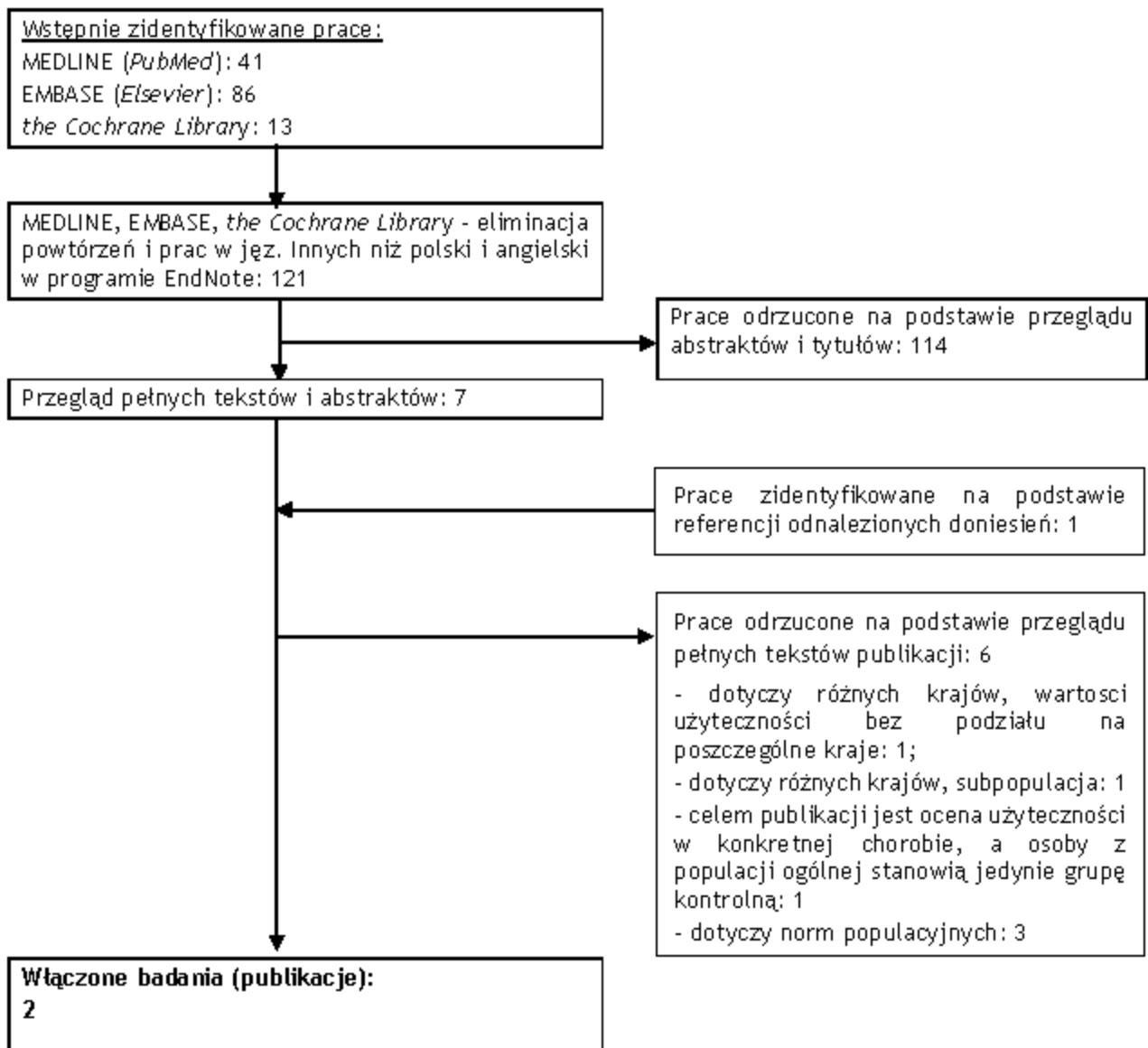
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	92 359
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	59 874
#3	#1 AND #2	24 066
#4	polish:ti,ab or poland:ti,ab	1 120
#5	healthy or general	192 706
#6	#3 AND #4 AND #5	13*

* 6 Cochrane Reviews, 7 Trials.

Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w czerniaku (diagram QUOROM/PRISMA).



Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących polskich norm użyteczności (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 88. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności w czerniaku.

Nr	Publikacja
Middleton 2017	Middleton, M. R., M. B. Atkins, et al. (2017). Societal Preferences for Adjuvant Melanoma Health States: Uk and Australia. <i>BMC Cancer</i> 17(1).
Crott 2004	Crott, R., F. Ali, et al. (2004). Cost-Utility of Adjuvant High-Dose Interferon Alpha Therapy in Stage Iii Cutaneous Melanoma in Quebec. <i>Value in Health</i> 7(4): 423-432.
Kaehler 2016	Kaehler, K. C., C. Blome, et al. (2016). Preferences of German Melanoma Patients for Interferon (Ifn) Alpha-2b Toxicities (the Decog "Germelatox Survey") Versus Melanoma Recurrence to Quantify Patients' Relative Values for Adjuvant Therapy. <i>Medicine (Baltimore)</i> 95(46): e5375.
Kahler 2018	Kahler, K. C., C. Blome, et al. (2018). The Outweigh of Toxicity Versus Risk of Recurrence for Adjuvant Interferon Therapy: A Survey in German Melanoma Patients and Their Treating Physicians. <i>Oncotarget</i> 9(40): 26217-26225.
Kilbridge 2001	Kilbridge, K. L., J. C. Weeks, et al. (2001). Patient Preferences for Adjuvant Interferon Alfa-2b Treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 19(3): 812-823.
Hillner 1997*	Hillner BE, Kirkwood JM, Atkins MB, Johnson ER, Smith TJ. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 1997;15(6):2351-8.

* publikacje zidentyfikowane na podstawie referencji odnalezionych doniesień.

Tab. 89. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności w czerniaku.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1*	Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, Haluska FG, Atkins MA, Ruckdeschel JC, Sock DE, Nease RF Jr, Weeks JC. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. <i>J Clin Oncol</i> . 2002 Mar 1;20(5):1311-8.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
2	Dixon, S., S. J. Walters, et al. (2006) Quality of Life and Cost-Effectiveness of Interferon-Alpha in Malignant Melanoma: Results from Randomised Trial. <i>British Journal of Cancer</i> 492-498 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602973.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
3	Mocellin, S., M. B. Lens, et al. (2013) Interferon Alpha for the Adjuvant Treatment of Cutaneous Melanoma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> DOI: 10.1002/14651858.CD008955.pub2.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
4	Nashan, D., K. Reuter, et al. (2012). Understanding and Managing Interferon-A-Related Fatigue in Patients with Melanoma. <i>Melanoma Research</i> 22(6): 415-423.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
5	Noorda, E. M., R. H. J. van Kreijl, et al. (2007). The Health-Related Quality of Life of Long-Term Survivors of Melanoma Treated with Isolated Limb Perfusion. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 33(6): 776-782.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
6	Noorda, E. M., B. C. Vrouenraets, et al. (2006). Isolated Limb Perfusion in Regional Melanoma. <i>Surgical Oncology Clinics of North America</i> 15(2): 373-384.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
7	Pasquali, S., A. V. Hadjinicolaou, et al. (2018) Systemic Treatments for Metastatic Cutaneous Melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD011123.pub2.	Brak wartości użyteczności uwzględnionych w modelu
8*	Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer. 2009 Aug 4;101(3):387-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605187. Epub 2009 Jul 14.	Publikacja nieograniczona do analizowanej populacji
9	Shabaruddin, F. H., L. C. Chen, et al. (2013). A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events. Pharmacoeconomics 31(4): 277-288.	Publikacja nieograniczona do analizowanej populacji

* publikacje zidentyfikowane na podstawie referencji odnalezionych doniesień.

Tab. 90. Badania włączone do przeglądu systematycznego polskich norm użyteczności.

Nr	Publikacja
Golicki 2010*	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
Golicki 2014	Golicki, D., M. Niewada, et al. (2014). Interim Eq-5d-5l Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. Value Health Reg Issues 4: 19-23.

* publikacje zidentyfikowane na podstawie referencji odnalezionych doniesień.

Tab. 91. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego polskich norm użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Caballero, F. F., M. Miret, et al. (2013). Validation of an Instrument to Evaluate Quality of Life in the Aging Population: Whoqol-Age. Health Qual Life Outcomes 11: 177.	dotyczy różnych krajów, wartości użyteczności bez podziału na poszczególne kraje
2	Corona, G., D. M. Lee, et al. (2010). Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (Emas). J Sex Med 7(4 Pt 1): 1362-1380.	dotyczy różnych krajów, subpopulacja
3	Golicki, D., M. Dudzinska, et al. (2015). Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland - Comparison with the General Population Using the Eq-5d Questionnaire. Adv Clin Exp Med 24(1): 139-146.	celem publikacji jest ocena użyteczności w konkretnej chorobie, a osoby z populacji ogólnej stanowią jedynie grupę kontrolną
4	Golicki, D. and M. Niewada (2017). Eq-5d-5l Polish Population Norms. Arch Med Sci 13(1): 191-200.	dotyczy norm populacyjnych dla EQ-5D-5L
5	Golicki, D., M. Niewada, et al. (2010). Self-Assessed Health Status in Poland: Eq-5d Findings from the Polish Valuation Study. Pol Arch Med Wewn 120(7-8): 276-281.	dotyczy norm populacyjnych dla EQ-5D-3L

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Golicki, D. and M. Niewada (2015). General Population Reference Values for 3-Level Eq-5d (Eq-5d-3l) Questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn 125(1-2): 18-26.	dotyczy norm populacyjnych dla EQ-5D-3L

15.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 0, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.5.1, 15.3	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8, 9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8, 9	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4, 0	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?		
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	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,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.5.2, 15.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 0, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 8.1, 8.2	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 8.2, 0	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	15.3, 15.4	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu.	16
Ryc. 2. Sieć dowodów uwzględniona w ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Precision Xtract.	19
.....	26
.....	27
Ryc. 5. Dane dotyczące OS i RFS w badaniu E1697 (Agarwala 2017).....	36
Ryc. 6. Dane dotyczące OS dla czerniaka stopnia III na podstawie ósmej edycji bazy danych AJCC (Gershenwald 2017).....	37
Ryc. 7. Dane dotyczące OS dla czerniaka stopnia III na podstawie siódmej edycji bazy danych AJCC (Balch 2009).	38
Ryc. 8. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model pola pod krzywą.....	39
Ryc. 9. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 1.	39
Ryc. 10. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 2a.....	40
Ryc. 11. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 2b.....	40
Ryc. 12. OS dla niwolumabu i obserwacji na podstawie danych z badania CheckMate 238 (24-miesięczna obserwacja) - model Markowa opcja 3.	41
.....	69
.....	69
.....	70
.....	72
.....	73
.....	73
.....	76
.....	77
.....	80
.....	80
.....	82
.....	83
.....	84

.....	84
.....	87
.....	88
Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu czerniaka (diagram QUOROM/PRISMA).	124
Ryc. 30. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w czerniaku (diagram QUOROM/PRISMA).....	130
Ryc. 31. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących polskich norm użyteczności (diagram QUOROM/PRISMA).....	131

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	9
.....	10
.....	11
.....	11
Tab. 5. Metody przeprowadzenia porównania pośredniego przez Wnioskodawcę w oparciu o dane indywidualne chorych.	25
Tab. 6. Wyniki modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla ipilimumabu w badaniu CheckMate 238 w porównaniu do badania CA184-029 w tygodniach 0-12.	27
Tab. 7. Statystyka dopasowania modelu dla RFS dla danych z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.).	28
Tab. 8. Współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS z badania CheckMate 238 (od 12 tyg.).	28
Tab. 9. Statystyka dopasowania modelu dla RFS dla połączonych danych z badań CA184-029 i CheckMate 238.	29
Tab. 10. Współczynniki dla modeli parametrycznych dopasowanych do danych RFS dla połączonych danych z badań CA184-029 i CheckMate 238.	30
Tab. 11. Wyniki HR dla porównania pośredniego metodą Buchera dla niwolumabu vs placebo.	31
Tab. 12. Wyniki HR dla porównania pośredniego na podstawie zbiorczego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa dla niwolumabu vs placebo.	31
Tab. 13. Podsumowanie opcji dla szacowania przeżycia po nawrocie.	33
Tab. 14. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu.	41
Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza podstawowa (obserwowane EQ-5D).	42
Tab. 16. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza wrażliwości (mapowane EQ-5D).	42
Tab. 17. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu - analiza wrażliwości (Middleton 2017).	42
Tab. 18. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (Middleton 2017).	43
Tab. 19. Średnia utrata użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniona w modelu.	43
Tab. 20. Koszty zakupu leków, PLN/mg.	44
.....	45
.....	45

[REDACTED]	46
Tab. 24. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa miejscowa/węzłowa.	46
Tab. 25. Czas trwania leczenia dla kolejnych linii - wznowa odległa.	47
Tab. 26. Sposób podania analizowanych leków.	47
Tab. 27. Koszty podania leków, PLN/podanie.....	48
Tab. 28. Koszty diagnostyki w ramach programów lekowych, PLN/rok.	48
Tab. 29. Koszty kolejnych zabiegów chirurgicznych i radioterapii, PLN.	48
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
Tab. 33. Koszty monitorowania choroby w kolejnych latach, PLN/cykl.	49
Tab. 34. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie.....	50
Tab. 35. Podsumowanie parametrów klinicznych.	51
Tab. 36. Koszty włączone do modelu.	52
[REDACTED]	53
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	54
Tab. 41. Główne wyniki analizy ekonomicznej złożonej do NICE w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności dla nivolumabu vs brak aktywnego leczenia (NICE 2018).....	57
Tab. 42. Wyniki z włączonych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z czerniakiem.	60
Tab. 43. Badania dotyczących polskich taryf użyteczności.	63
Tab. 44. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy ekonomicznej (wartości zmienionych parametrów i źródła).	65
[REDACTED]	68
[REDACTED]	71
[REDACTED]	74
[REDACTED]	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	77

.....	79
.....	83
.....	85
.....	85
.....	87
.....	88
Tab. 57. Zidentyfikowane publikacje dotyczące szacowania kosztów pośrednich w czerniaku złośliwym.	91
Tab. 58. Odsetek osób pracujących.	91
Tab. 59. Średnia płaca godzinowa.	92
Tab. 60. Koszty utraconej produktywności.	93
Tab. 61. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.	104
Tab. 62. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.	104
Tab. 63. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.	105
Tab. 64. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem w przypadku braku stosowania niwolumabu w leczeniu uzupełniającym.	105
Tab. 65. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	107
Tab. 66. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	107
Tab. 67. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	108
Tab. 68. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Brak możliwości stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	108
Tab. 69. Wznowa miejscowa/węzłowa - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	110
Tab. 70. Wznowa miejscowa/węzłowa - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym niwolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	110

Tab. 71. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - struktura stosowanego aktywnego leczenia systemowego (terapię lekową) u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	111
Tab. 72. Choroba zaawansowana (przerzuty odległe) - terapie nielekowe stosowane u chorych z czerniakiem po leczeniu uzupełniającym nivolumabem. Możliwość stosowania leków anty PD-1 w kolejnych liniach leczenia.	111
Tab. 73. Badania wykonywane u chorego w stanach bez progresji, po wznowie miejscowej/węzłowej (resekcyjnej lub nieresekcyjnej) i w przypadku wystąpienia przerzutów odległych, w kolejnych latach, niezależnie od leczenia - zużycie zasobów w okresie 1 roku.....	116
Tab. 74. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych..	120
Tab. 75. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.09.2018 r.	122
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.....	122
Tab. 77. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.09.2018 r.	123
Tab. 78. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 25.09.2018 r.	123
Tab. 79. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu czerniaka w systemie bazy <i>the Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 25.09.2018 r. ..	123
Tab. 80. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.....	125
Tab. 81. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	125
Tab. 82. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.09.2018 r.....	127
Tab. 83. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.	128
Tab. 84. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w czerniaku w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.09.2018 r.	128
Tab. 85. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 25.09.2018 r.....	128
Tab. 86. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 25.09.2018 r.	129
Tab. 87. Strategia wyszukiwania badań dotyczących polskich norm użyteczności w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 25.09.2018 r.	129
Tab. 88. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności w czerniaku.	132
Tab. 89. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności w czerniaku. ...	132
Tab. 90. Badania włączone do przeglądu systematycznego polskich norm użyteczności... ..	133
Tab. 91. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego polskich norm użyteczności..	133

- VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- Bristow 2013** Bristow BN, Casil J, Sorvillo F, Basurto-Dávila R, Kuo T. Melanoma-related mortality and productivity losses in the USA, 1990-2008. *Melanoma Res.* 2013 Aug;23(4):331-5. doi: 10.1097/CMR.0b013e328361926c.
- CA184-029** Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(5):522-30.
- CheckMate 238** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MRI, Maio MI, Atkinson VI, Queirolo P1, Gonzalez R1, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
- COMBI-v** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30-9.
- Eggermont 2016** Eggermont, A. M., V. Chiarion-Sileni, et al. (2016). Prolonged Survival in Stage Iii Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 375(19): 1845-55.
- Ekwueme 2011** Ekwueme DU, Guy GP Jr, Li C, Rim SH, Parelkar P, Chen SC. The health burden and economic costs of cutaneous melanomamortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S133-43. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.036.
- EurQol** EuroQol, EQ-5D-3L Valuation. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l-about/valuation/> [stan na 16.10.2018 r.].
- Gershenwald 2017** Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health.* 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- Grossmann 2015** Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2015;7(3):181-91.
- GUS** Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/>, dostęp: 14.09.2018 r.
- GUS dalsze trwanie życia** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2016. <https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/1/1/7/ex1950-2016.xls> [dostęp 23.08.2017 r.]
- Guy 2011** Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the

- literature. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):863-74. doi: 10.2165/11589300-000000000-00000.
- INFARMA 2014** Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, HTA Consulting. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Warszawa – grudzień 2014. https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenieniu_tehnologii_medycznych_01.pdf, dostęp: 14.09.2018 r.
- Kim 2009** Kim KB, Legha SS, Gonzalez R, Anderson CM, Johnson MM, Liu P, Papadopoulos NE, Eton O, Plager C, Buzaid AC, Prieto VG, Hwu WJ, Frost AM, Alvarado G, Hwu P, Ross M, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Benjamin RS, Bedikian AY. A randomized phase III trial of biochemotherapy versus interferon-alpha-2b for adjuvant therapy in patients at high risk for melanoma recurrence. *Melanoma Res*. 2009 Feb;19(1):42-9.
- Kirkwood 1996** Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):7-17.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- Latimer 2013** Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials- extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.
- Long 2017** Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823.
- Middleton 2017** Middleton, M. R., M. B. Atkins, et al. (2017). Societal Preferences for Adjuvant Melanoma Health States: UK and Australia. *BMC Cancer* 17(1).
- NBP** Narodowy Bank Polski. Kursy walut. <http://www.nbp.pl/> [stan na 02.10.2018 r.].
- Nilsson 2003** Nilsson GH, Carlsson L, Dal H, Ullén H. Skin diseases caused by ultraviolet radiation: the cost of illness. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003 Fall;19(4):724-30.
- Obwieszczenie MZ z dnia 26 października 2018 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> [dostęp 02.11.2018 r.]
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2018** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?contrast=black-white> [dostęp 15.11.2018 r.]
- Pearce 2018** Pearce A, Sharp L, Hanly P, Barchuk A, Bray F, de Camargo Cancela M, Gupta P, Meheus F, Qiao YL, Sitas F, Wang SM, Soerjomataram I. Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): A population-based comparison. *Cancer Epidemiol*. 2018 Apr;53:27-34. doi: 10.1016/j.canep.2017.12.013. Epub 2018 Jan 30.

PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> . <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
Schachter 2017	Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, Hamid O, Zhou H, Ebbinghaus S, Ibrahim N, Robert C. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). <i>Lancet</i> . 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862.
SIGN Search filters	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ
Suciu 2018	Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen TT, Wheatley K, Ives N, de Schaetzen G, Efendi A, Buyse M. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2018 Jan 1;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx133.
Sweden HTA	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Health economics, https://www.tlv.se/in-english/medicines/health-economics.html , dostęp: 14.09.2018 r.
Tang 2012	Tang DH, Alberts DS, Nevins R, Sullivan S, Skrepnek GH. Health care expenditures, hospitalizations, and productivity associated with cancer in US employer settings. <i>J Occup Environ Med</i> . 2012 Dec;54(12):1453-60. doi: 10.1097/JOM.0b013e31827943e0.
Ustawa refundacyjna 2011	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)
Walker 2005	Walker L, Schalch H, King DM, Dietrich L, Eastman M, Kwak M, Kim K, Albertini MR. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with advanced melanoma. <i>Melanoma Res</i> . 2005 Oct;15(5):453-9.
Watts 2015	Watts CG, Cust AE, Menzies SW, Coates E, Mann GJ, Morton RL. Specialized surveillance for individuals at high risk for melanoma: a cost analysis of a high-risk clinic. <i>JAMA Dermatol</i> . 2015 Feb;151(2):178-86. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1952.
Zlecenie 181/2016	MAHTA. Cotellic® (kopimety nib) w skojarzeniu z wemurafenibem w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka wykazującego mutację V600 genu BRAF. Analiza ekonomiczna, wersja 1.1. Warszawa, 23 września 2016 r., http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4729-181-2016-zlc , dostęp: 14.09.2018 r.