

Terapia skojarzona dabrafenibem  
(Tafinlar<sup>®</sup>) i trametynibem (Mekinist<sup>®</sup>)  
w leczeniu adjuwantowym czerniaka  
z mutacją *BRAF* V600 w stopniu III  
po całkowitej resekcji

Analiza ekonomiczna

## **Autorzy**

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

## **Wkład pracy**

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, opracowanie kalkulatora, formułowanie wniosków, raport końcowy

[REDACTED]: zbieranie danych kosztowych

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

## **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

## **Dane kontaktowe**

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

## **Zamawiający**

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

[REDACTED]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Metody</b> .....	<b>8</b>
2.1 Strategia i technika analityczna .....	8
2.2 Perspektywa analizy .....	8
2.3 Horyzont czasowy .....	8
2.4 Populacja .....	8
2.5 Model .....	9
2.6 Parametry kliniczne .....	10
2.6.1 RFS: Przeżycie bez wznowy .....	11
2.6.2 RFS: Przeżycie bez wznowy po wystąpieniu lokalnej wznowy.....	12
2.6.3 PFS: Przeżycie bez progresji w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej .....	12
2.6.4 OS: Przeżycie całkowite w drugiej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej .....	14
2.6.5 Rozkład zdarzeń dla poszczególnych stanów w modelu.....	15
2.6.6 Dystrybucja schematów leczenia w stanie wznowy odległej .....	16
2.6.7 Działania niepożądane .....	18
2.7 Koszty.....	18
2.7.1 Koszty leków.....	18
2.7.1.1 Koszty terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib .....	19
2.7.1.2 Koszty leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej .....	22
2.7.2 Koszty monitorowania leczenia.....	27
2.7.2.1 Koszty porad ambulatoryjnych w programie lekowym terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib .....	27
2.7.2.2 Koszty diagnostyki w programie lekowym terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib .....	27
2.7.2.3 Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja) .....	32
2.7.2.4 Koszty monitorowania w ramach leczenia wznowy odległej (I i II linia) .....	34
2.7.3 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	35
2.7.3.1 Naddciśnienie .....	35
2.7.3.2 Gorączka .....	36
2.7.4 Koszty opieki terminalnej .....	36
2.8 Użyteczności stanu zdrowia .....	38
2.9 Zestawienie parametrów modelu .....	40
2.10 Analiza progowa .....	45
2.11 Analiza wrażliwości .....	45
2.12 Analiza probabilistyczna .....	46

2.13	Dyskontowanie .....	46
2.14	Walidacja .....	47
2.14.1	Walidacja wewnętrzna.....	47
2.14.2	Walidacja konwergencji .....	47
2.14.3	Walidacja zewnętrzna.....	47
<b>3</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>48</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	48
3.2	Analiza wrażliwości .....	50
3.3	Analiza probabilistyczna .....	56
<b>4</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>66</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	66
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności .....	71
7.3	Tablice trwania życia .....	75
7.4	Projekt proponowanego programu lekowego .....	77
7.5	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1.....	85
7.6	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 2.....	90
7.7	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 3.....	93
7.8	Wycena świadczeń kosztochłonnych .....	95
7.9	Wycena świadczeń kontraktowanych odrębnie .....	96
7.10	Zestawienie leków przeciwnadciśnieniowych .....	96
7.11	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	108
<b>Spis rycin .....</b>	<b>111</b>	
<b>Spis tabel .....</b>	<b>112</b>	
<b>Bibliografia .....</b>	<b>116</b>	

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AIC</b>	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BC</b>	bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
<b>BSA</b>	całkowita powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COMBI-AD</b>	akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną dabrafenib + trametynib z placebo
<b>COMBI-v</b>	akronim badania randomizowanego porównującego terapię skojarzoną dabrafenib + trametynib z wemurafenibem
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>DDD</b>	dobowa dawka leku zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DR</b>	wznowa odległa (ang. <i>distant recurrence</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz badania jakości życia EQ-5D
<b>GEE</b>	metoda uogólnionych równań estymujących regresji (ang. <i>generalized estimating equations regression</i> )
<b>GLM</b>	metoda uogólnionego modelu liniowego regresji (ang. <i>generalized linear model</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodna Grupa Pacjentów
<b>LR</b>	wznowa lokalna (ang. <i>locoregional recurrence</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	przeżycie całkowite, (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>RCS</b>	jeden z rodzajów modeli nieliniowych, interpolacja splajnu sześciennego (ang. <i>restricted cubic spline</i> )
<b>RDI</b>	współczynnik względnej intensywności dawki (RDI, ang. <i>relative dose intensity</i> )
<b>RFS</b>	przeżycie bez wznowy (ang. <i>relapse-free survival</i> )
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>QALY</b>	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem (Tafinlar®) i trametynybem (Mekinist®) w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Terapię skojarzoną porównano z terapią standardową. Terapia standardowa w analizie rozumiana jest jako standardowe postępowanie u pacjentów, u których nie będzie zastosowane leczenie adjuwantowe tj. pacjent będzie poddany wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym.

### Metody

W analizie kosztów-użyteczności (CUA) wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. Model został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (horyzont wynosił 50 lat, przy średnim wieku w populacji równym 50 lat) z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Populację docelową stanowili dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji, którzy mogą stosować leki z terapii skojarzonej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatów Tafinlar® oraz Mekinist®.

Wykorzystany w analizie model Markova pozwalał na uwzględnienie następujących stanów zdrowia: stan bez wznowy, stan we wznowie lokalnej, stan we wznowie odległej (w I i II linii leczenia) oraz zgon. W modelu wykorzystano także stany tunelowe, aby uwzględnić zmieniające się w czasie prawdopodobieństwa przejść między głównymi stanami.

Komparatorem dla terapii skojarzonej jest terapia standardowa rozumiana jako obserwacja pacjenta oraz poddawanie go badaniom kontrolnym. W ramach obserwacji pacjent odbywa porady u specjalisty oraz ma wykonywane badania RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, USG węzłów chłonnych, TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, TK lub MRI głowy oraz badania biochemiczne krwi. Charakterystyka terapii standardowej została opracowana na podstawie wyników dedykowanego badania ankietowego wśród 6 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków w Polsce.

Podstawowym źródłem danych o skuteczności terapii skojarzonej jest badanie COMBI-AD. W analizie przeprowadzono najlepsze dopasowanie rozkładów parametrycznych do odpowiednich krzywych z badania COMBI-AD, aby uzyskać wyniki dla rozkładów RFS, PFS i OS w horyzoncie dożywotnym. Ponadto w analizie wykorzystano dane o rozkładzie możliwych do wystąpienia zdarzeń w poszczególnych stanach zdrowia oraz o częstotści działań niepożądanych.

Dane o zużyciu zasobów uzyskano z badania ankietowego. Koszty jednostkowe szacowano w oparciu o zarządzenia NFZ i statystyki JGP aktualne na dzień składania wniosku z uwzględnieniem obwieszczenia Ministra Zdrowia określającego warunki refundacji leków obowiązujące od 1 marca 2019 r.

Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie obowiązującego programu lekowego B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynybem (ICD-10 C43)” o możliwość zastosowania leczenia adjuwantowego. Cena zbytu netto opakowań leków z terapii skojarzonej jest zgodna z wartościami zamieszczonymi w Obwieszczeniu MZ (koszt dawki dziennej równy ok. 1 920 zł).

Wykonano przegląd systematyczny użyteczności, jednak z uwagi na brak jednoznacznych wyników dla stanów zdrowia opisanych w modelu, zdecydowano się wykorzystać nieopublikowane wyniki użyteczności z badania COMBI-AD, zachowując tym samym spójność źródeł danych o skuteczności terapii i wynikach użyteczności. Wartości użyteczności uzyskano z pomiarów jakości życia kwestionariuszem EQ-5D, wskazywanym w wytycznych AOTMiT.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji. Terapię skojarzoną porównano z terapią standardową.

Terapia standardowa w analizie rozumiana jest jako standardowe postępowanie u pacjentów, u których nie będzie zastosowane leczenie adjuwantowe tj. pacjent będzie poddany wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym. Dokładną charakterystykę terapii standardowej opracowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

**Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji
<b>Intervencja</b>	Adjuwantowe stosowanie dabrafenibu (150 mg 2 razy dziennie) i trametynibu (2 mg 1 raz dziennie) przez 12 miesięcy
<b>Komparator</b>	Terapia standardowa
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)</li><li>• Koszt leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>



## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

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

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania COMBI-AD, w którym wykazano m.in., że zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym w porównaniu z placebo pozwala na obniżenie ryzyka progresji choroby o 53% (COMBI-AD). Badanie zostało dokładnie opisane w ramach analizy klinicznej.

### 2.2 Perspektywa analizy

Analizę wykonano z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz NFZ i pacjenta (perspektywa wspólna). Perspektywa wspólna uwzględniała koszty pacjenta wynikające z współpłacenia za leki w ramach kosztów leczenia działań niepożądanych.

### 2.3 Horyzont czasowy

Analizę wykonano w 50-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że analiza będzie przeprowadzona w horyzoncie dożywotnim, zgodnie z zaleceniami AOTMiT w wytycznych przeprowadzania analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016). Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji w modelu wynosi 50 lat i jest zgodny z wynikami randomizowanego badania COMBI-AD zawierającego wyniki skuteczności i bezpieczeństwa porównania terapii skojarzonej z placebo, dla osiągnięcia horyzontu dożywotniego (przyjęto maksymalny wiek równy 100 lat) horyzont analizy musi wynosić 50 lat.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany horyzontu 50-letniego na horyzont 5 i 25-letni. Należy jednak zaznaczyć, że testowanie to ma cel jedynie poglądowy, ponieważ w przypadku tej analizy, gdzie wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia pacjenta, najbardziej odpowiednie metodologicznie i zgodne z wytycznymi AOTMiT jest założenie o horyzoncie dożywotnim.

### 2.4 Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji, którzy mogą stosować leki z terapii skojarzonej zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatów Tafinlar® oraz Mekinist® (ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist).

W modelu określono charakterystykę populacji poprzez podanie danych o:

- średnim wieku populacji,
- odsetku mężczyzn,
- średniej masie pacjenta,

- średniej wartości BSA (ang. *body surface area*).

Dane dotyczące charakterystyki populacji pochodziły z badania COMBI-AD (publikacja do badania oraz dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, por. Tab. 2). Badanie wybrano jako źródło informacji o charakterystyce populacji, gdyż jest ono źródłem danych o skuteczności terapii skojarzonej względem komparatora.

Prawdopodobieństwo zgonu dla populacji oszacowano w oparciu o dane z tablic trwania życia populacji generalnej Polski (GUS 2017, por. Aneks 7.3)

**Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w badaniu COMBI-AD.**

Parametr	Wartość
Średni wiek (lata)	50
Odsetek kobiet	55,0%
Średnia masa (kg)	■
Średnia wartość BSA (m <sup>2</sup> )	■

\*dane zamieszczone w modelu ekonomicznym mające źródło w badaniu

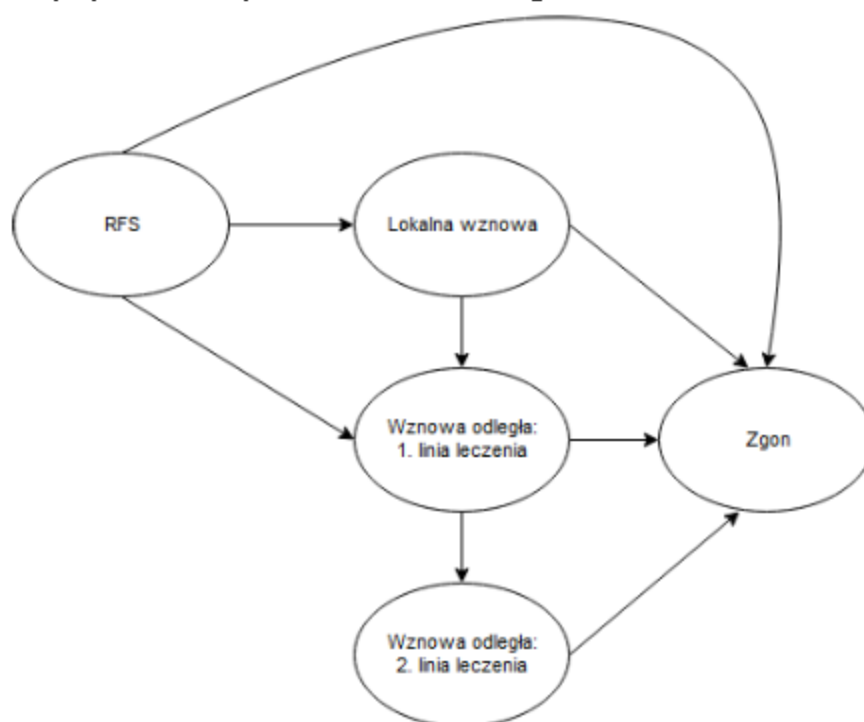
## 2.5 Model

Analizę wykonano na podstawie modelu zaimplementowanego w programie Microsoft Excel® dostarczonego przez zleceniodawcę raportu. Na potrzeby niniejszego opracowania został on dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych.

W analizie wykorzystano kohortowy, niehomogeniczny model Markova (właśc. *semi-Markov model*). Model niehomogeniczny pozwala na uwzględnienie zależnych od czasu wartości prawdopodobieństw przejść między stanami. Służy to uwzględnieniu w modelu zwiększonego ryzyka zgonu z innych przyczyn niż czerniak u starzejących się pacjentów. Zakłada się również, że wraz ze starzeniem się populacji maleją wartości użyteczności zgodnie z normami dla populacji generalnej w Polsce. W modelu wykorzystano także możliwość włączenia stanów tunelowych z prawdopodobieństwami przejść zależnymi od czasu liczonego od wejścia w odpowiedni stan. Stany w modelu zdefiniowano na podstawie wznowy, która może być lokalna lub odległa, progresji pomiędzy pierwszą a drugą linią leczenia oraz zgonu. Zastosowano półroczny cykl oraz uwzględniono korektę połowy cyklu. Uproszczony schemat struktury modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie bez wznowy (RFS, ang. *relapse-free survival*), w którym zakłada się, że są zagrożeni wznową lokalną (LR, ang. *locoregional recurrence*), odległą (DR, ang. *distant recurrence*) lub zgonem. Pacjenci ze wznową lokalną są poddani zabiegowi usunięcia zmiany. Jeśli pomyślnie przeszli resekcję pozostają w stanie lokalnej wznowy i są poddani terapii standardowej. Zakłada się, że są wówczas zagrożeni wznową odległą lub zgonem. Jeśli natomiast resekcja się nie powiodła lub zdiagnozowano u nich wznowę odległą przechodzą do pierwszej linii leczenia w stanie wznowy odległej. Pacjenci w tym stanie są zagrożeni progresją i przejściem do drugiej linii leczenia we wznowie odległej oraz zgonem. Pacjenci, którzy doznają progresji przechodzą do drugiej linii leczenia i są zagrożeni zgonem. Zgon jest w modelu stanem pochłaniającym.

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.



W modelu zaimplementowano 21 stanów tunelowych dla każdego ze stanów z lokalną i odległą wznową, aby uwzględnić zmieniające się w czasie przebywania w danym stanie prawdopodobieństwo przejścia do kolejnego stanu, koszty oraz jakość życia. Przy 21 stanach i 6-ciu miesięcznym cyklu modelu parametry te będą ulegać zmianie na przestrzeni 10 lat przebywania w danym stanie modelu. Ponadto uwzględniono także po dwa stany tunelowe dla dwóch stanów zgonu, aby wyodrębnić zgony z powodu czerniaka oraz z innych przyczyn. Tym samym łączna liczba stanów w modelu wynosi 71.

Model pozwala na wybór 9 możliwych terapii leczenia we wznowie, jednak wybrano tylko te, które są możliwe do zastosowania w Polsce. Są to: terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego PL 72, terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem w ramach programu lekowego PL 48, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab w ramach programu lekowego PL 59 oraz dakarbazylna w ramach chemioterapii (w modelu określona jako BSC). Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w pierwszej i drugiej linii po wznowie w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia adjuwantowego lub terapii standardowej uzyskano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (por. Rozdz. 2.6.6). Szczegółowe wyniki ankiety zamieszczono w aneksach 7.5-7.7.

## 2.6 Parametry kliniczne

Dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz dla terapii standardowej (obserwacja) przyjęto krzywe rozkładów prawdopodobieństwa zdarzeń oszacowane na podstawie kryterium najlepszego dopasowania do danych indywidualnych pacjentów z badania COMBI-AD. W modelu wykorzystano rozkłady RFS dla pacjentów wchodzących do modelu oraz po lokalnej wznowie, określające prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy oraz zgonu, rozkłady PFS (przeżycie wolne od progresji, ang. *progression-free survival*) dla pacjentów le-

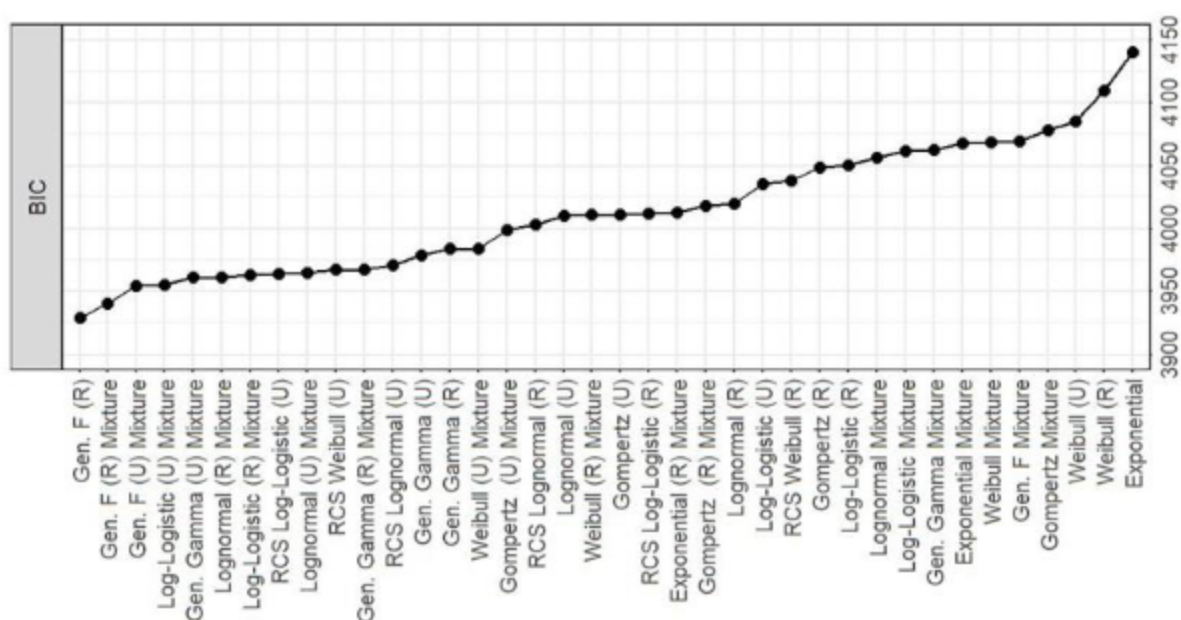
czonych w pierwszej linii po wystąpieniu odległej wznowy oraz rozkłady OS (przeżycie całkowite, ang. *overall survival*) dla pacjentów leczonych w drugiej linii po wystąpieniu odległej wznowy.

### 2.6.1 RFS: Przeżycie bez wznowy

W badaniu COMBI-AD rozkład przeżycia bez wznowy bazuje na danych dla maksymalnej obserwacji 60 miesięcy (*data cut-off*: 30 kwietnia 2018). Aby uzyskać dane o RFS w perspektywie długoletniej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynybem oraz dla terapii standardowej (obserwacja) oszacowano rozkład RFS na podstawie najlepszego dopasowania krzywych rozkładów parametrycznych do indywidualnych danych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej i placebo.

Po analizie wizualnej krzywej przeżycia Kaplana-Meiera oraz parametrów związanych z hazardem uzyskanych z badania COMBI-AD autorzy modelu analizowali wartość kryterium bayesowskiego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), którego najniższa wartość stanowi wyznacznik najlepszego dopasowania modelu do danych. Do charakterystyki standardowych rozkładów dodano też dwa dodatkowe parametry. Model oznaczony parametrem R (ograniczony) oznacza, że wyłącznie jeden parametr modelu różni się dla poszczególnych ramion a pozostałe parametry są stałe, podczas gdy model nieograniczony (U) nie zawiera takiego ograniczenia. Wprowadzono też możliwość uwzględnienia prawdopodobieństwa wyleczenia w grupie pacjentów, a model który taki parametr uwzględnia oznaczono sformułowaniem „cure”.

Ryc. 2. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów RFS do krzywej z badania COMBI-AD wg kryterium BIC.



Wyniki porównaniu kryterium BIC zestawiono na Ryc. 2. Prognozy zgodne z uogólnionym rozkładem F nie dawały stabilnej projekcji RFS, tzn. prognozy dotyczące przeżycia gwałtownie spadały do zera w jednym lub więcej ramionach i z tego powodu zostały wykluczone z analizy. Pozostałe pięć najlepszych dopasowanych modeli to:

- log-logistyczny, nieograniczony (Log-logistic (U) cure),
- uogólniony model gamma, nieograniczony (Gen. Gamma (U) cure),
- log-normalny, ograniczony (Log-normal (R) cure),
- log-logistyczny, ograniczony (Log-logistic (R) cure),
- model RCS (ang. *restricted cubic spline*), nieograniczony log-logistyczny (RCS Log-logistic (U)).

Po dokonaniu analizy przebiegu rozkładów na tle krzywej K-M oraz analizy hazardów zdecydowano, że najlepszym dopasowaniem jest model log-logistyczny, nieograniczony (Log-logistic (U) cure). Rozkład ten ma najlepsze dopasowanie pod względem oceny wizualnej oraz wartości kryterium BIC, przebieg hazardu jest spójny z wynikami badania COMBI-AD, rozkład nie pozwala na nierzeczywiste krzyżowanie się porównywanych ramion oraz długoterminowe korzyści są pośrednie w porównaniu z innymi dwoma rozkładami (mniej korzystne niż w rozkładzie log-normalnym ograniczonym i bardziej korzystne niż w rozkładzie uogólnionym gamma).

### **2.6.2 RFS: Przeżycie bez wznowy po wystąpieniu lokalnej wznowy**

Z uwagi na fakt, że w badaniu COMBI-AD pacjenci nie byli obserwowani w następstwie kolejnej, odległej wznowy po wystąpieniu wznowy lokalnej, nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy odległej lub zgonu przy użyciu danych bezpośrednio z badania COMBI-AD. Założono zatem, że rozkład prawdopodobieństwa RFS po wystąpieniu wznowy lokalnej będzie taki, jak w przypadku braku wznowy lokalnej. Ponieważ w analizie założono, że po wznowie lokalnej wszyscy pacjenci będą poddani obserwacji, ryzyko RFS dla obu ramion porównania przyjęto jako rozkład log-logistyczny, nieograniczony dla ramienia placebo.

Konsultacje z ekspertami autorów modelu oraz wyniki badania epidemiologicznego (Salama 2013) wskazują jednak, że pacjenci po wystąpieniu lokalnej wznowy są bardziej narażeni na wystąpienie wznowy odległej niż pacjenci niedoświadczający wznowy lokalnej. Dlatego też założono, że prawdopodobieństwo wznowy odległej lub zgonu będzie proporcjonalnie rosnąć w porównaniu z prawdopodobieństwem dla pacjentów w stanie RFS. Ryzyko to oszacowano na podstawie badania Salama 2013. Miesięczna wartość HR wahała się w zakresie 5,43 w 3. miesiącu do 1,12 na końcu obserwacji (58. miesiąc). Aby odzwierciedlić obniżającą się wartość HR obserwowaną w tym badaniu przyjęto, że pacjenci będą najbardziej zagrożeni nawrotem w ciągu pierwszych 12 miesięcy od wystąpienia lokalnej wznowy i nadal będą narażeni na zwiększone ryzyko do 58. miesiąca, po czym ryzyko będzie takie samo dla obu grup. HR dla zdarzeń RFS wśród pacjentów ze wznową lokalną vs. pacjenci bez wznowy lokalnej oceniano na 4,47 w miesiącach 1-12 i na 1,69 w miesiącach 13-58 w oparciu o średnie HR w tych okresach w badaniu Salama 2013, a następnie przyjęto HR równy 1,00.

### **2.6.3 PFS: Przeżycie bez progresji w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej**

Rozkład przeżycia bez progresji dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz dla terapii standardowej (obserwacja) oszacowano na podstawie najlepszego dopasowania

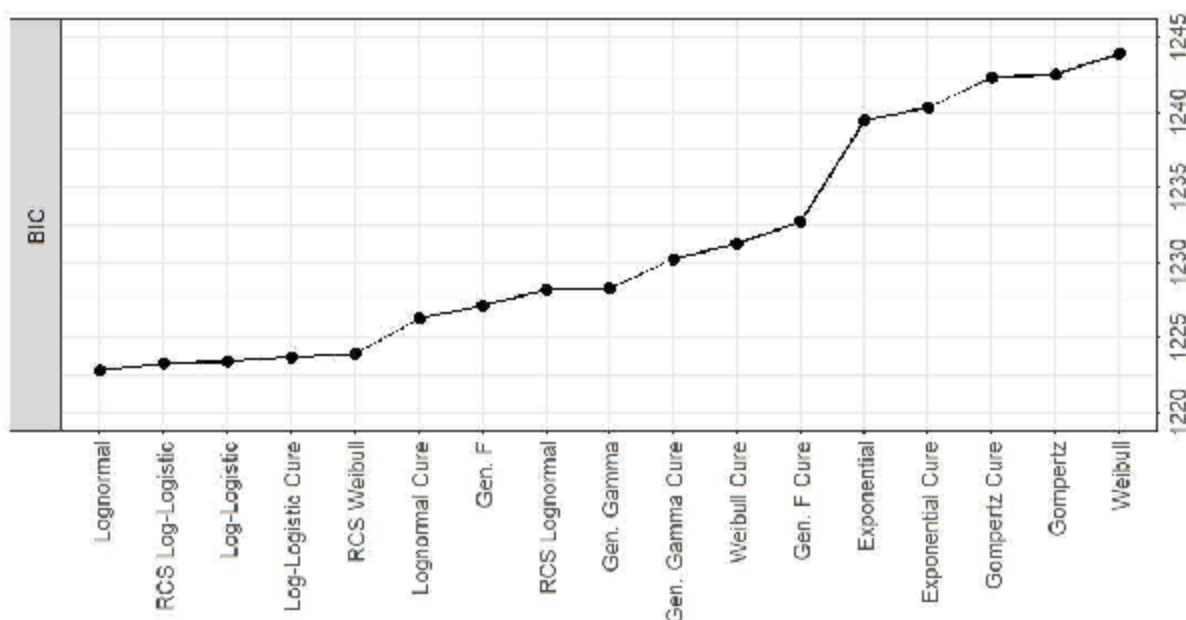
krzywych rozkładów parametrycznych do indywidualnych danych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej i placebo (krzywa czasu od wystąpienia wznowy odległej do rozpoczęcia drugiej linii leczenia lub do zgonu - krzywa TT2L). Wobec braku wiarygodnych danych wskazujących na różnice w przebiegu krzywej w zależności od rodzaju leczenia adjuwantowego przyjęto, że krzywa będzie obrazować zagregowane dane wszystkich pacjentów z obu rami i do niej zostanie dopasowany odpowiedni rozkład.

Wyniki porównania kryterium BIC dla oszacowanych krzywych rozkładów PFS dopasowanych do krzywych TT2L z badania COMBI-AD zestawiono na Ryc. 3. Zgodnie z kryterium 5 najlepszych rozkładów to:

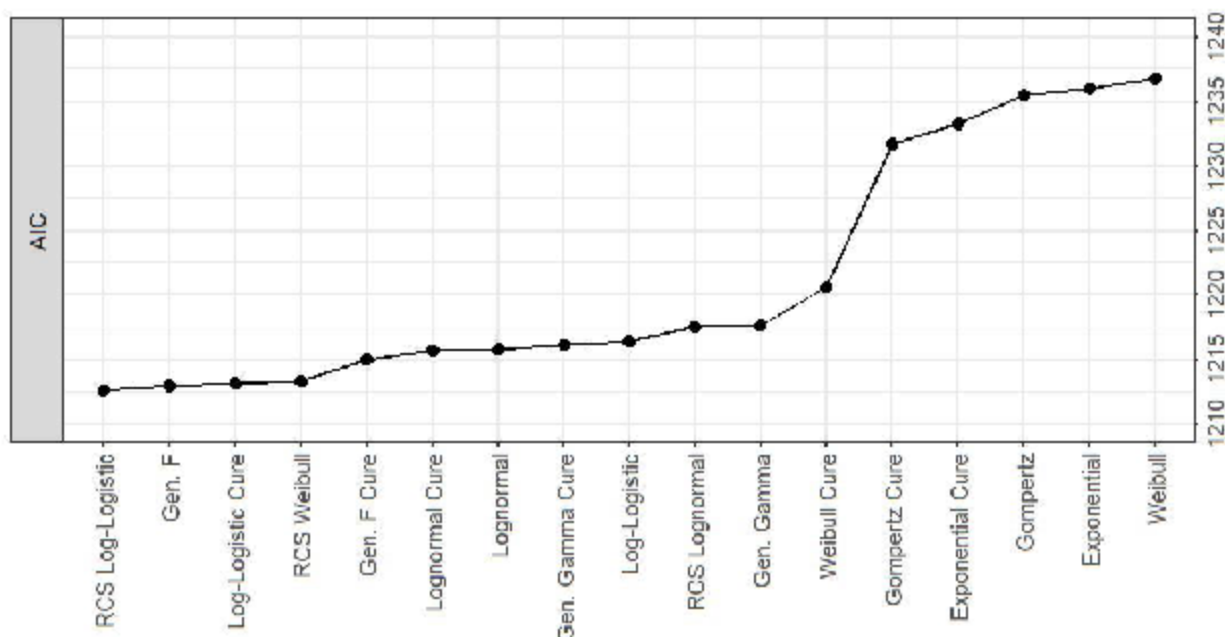
- lognormalny,
- RCS log-logistyczny (ang. *restricted cubic spline*),
- log-logistyczny,
- log-logistyczny („cure”),
- RCS Weibulla.

Analiza wizualna przebiegów rozkładów pokazała, że żadna z pięciu najlepszych krzywych według BIC nie dawała długoterminowych prognoz TT2L, które byłyby klinicznie wiarygodne. W związku z powyższym zbadano rozkłady jeszcze raz, tym razem przy użyciu kryterium AIC (kryterium informacyjne Akaikiego, ang. *Akaike information criterion*).

Ryc. 3. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów PFS do krzywej TT2L z badania COMBI-AD wg kryterium BIC.



Ryc. 4. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów PFS do krzywej TT2L z badania COMBI-AD wg kryterium AIC.



Zgodnie z kryterium AIC 5 najlepiej dopasowanych modeli to:

- RCS log-logistyczny,
- uogólniony rozkład F,
- log-logistyczny,
- RCS Weibulla,
- uogólniony rozkład F („cure”).

Po wizualnej ocenie dopasowania, wynikach kryterium AIC oraz analizie długoterminowej prognozy przyjęto uogólniony rozkład F jako najlepsze dopasowanie krzywej PFS do danych TT2L z badania COMBI-AD.

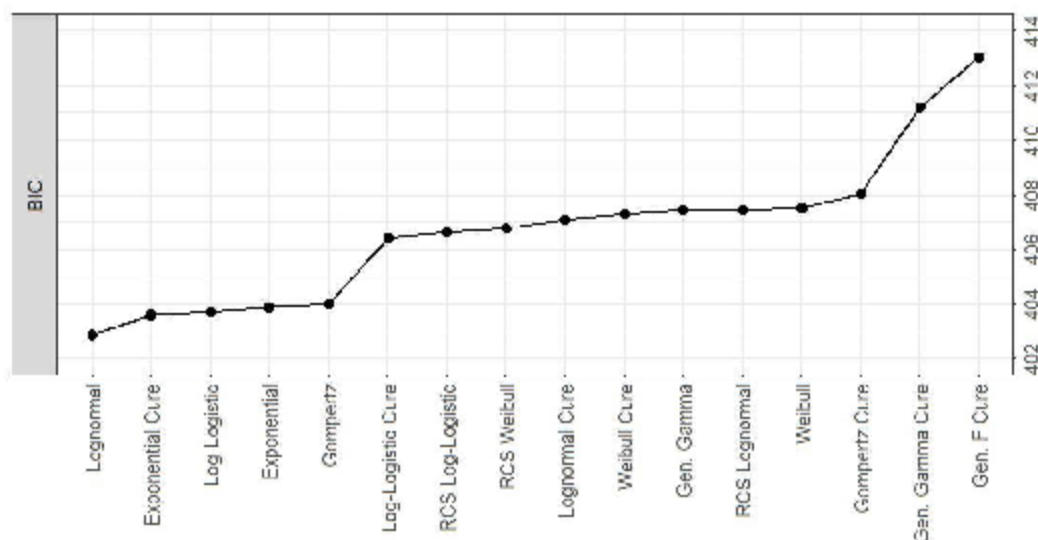
#### 2.6.4 OS: Przeżycie całkowite w drugiej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej

Rozkład przeżycia całkowitego dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem oraz dla terapii standardowej (obserwacja) oszacowano na podstawie najlepszego dopasowania krzywych rozkładów parametrycznych do indywidualnych danych z badania COMBI-AD dla terapii skojarzonej i placebo (krzywa przeżycia od rozpoczęcia drugiej linii leczenia - krzywa 2LOS). Wobec braku wiarygodnych danych wskazujących na różnice w przebiegu krzywej w zależności od rodzaju leczenia adjuwantowego przyjęto, że krzywa będzie obrazować zagregowane dane wszystkich pacjentów z obu ramion i do niej zostanie dopasowany odpowiedni rozkład.

Wyniki porównaniu kryterium BIC dla oszacowanych krzywych rozkładów OS dopasowanych do krzywych 2LOS z badania COMBI-AD zestawiono na Ryc. 5. Zgodnie z kryterium 5 najlepszych rozkładów to:

- lognormalny,
- wykładniczy („cure”),
- log-logistyczny,
- wykładniczy,
- Gompertza.

Ryc. 5. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów OS do krzywej 2LOS z badania COMBI-AD wg kryterium BIC.



Po wizualnej ocenie dopasowania, wynikach kryterium BIC oraz z uwagi na fakt, że prognoza stanowi pośrednie oszacowanie wobec pozostałych rozkładów jako najlepsze dopasowanie krzywej OS do danych 2LOS z badania COMBI-AD został wybrany rozkład lognormalny.

### 2.6.5 Rozkład zdarzeń dla poszczególnych stanów w modelu

Oszacowanie rozkładu możliwych do wystąpienia zdarzeń w poszczególnych stanach modelu przeprowadzono na podstawie wyników badania COMBI-AD. Przyjęto założenie, że rozkład ten będzie stały w czasie.

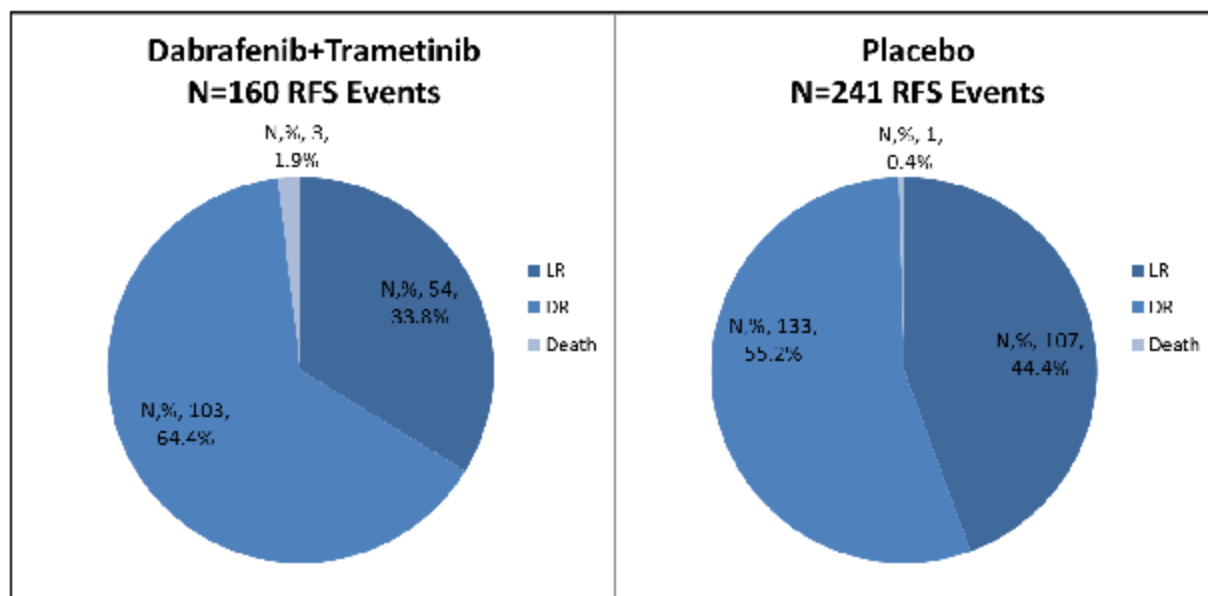
W stanie RFS możliwe do wystąpienia zdarzenia to lokalna wznowa, wznowa odległa lub zgon. Rozkład zdarzeń w stanie RFS zależy od rodzaju zastosowanego leczenia adjuwantowego przedstawiono na Ryc. 6.

W stanie RFS po lokalnej wznowie możliwe do wystąpienia zdarzenia to wznowa odległa lub zgon. Rozkład nie zależy od zastosowanego leczenia adjuwantowego. Założono, że częstość zgonów będzie taka jak w stanie RFS po terapii standardowej (obserwacja), tj. na podstawie wyników dla placebo z badania COMBI-AD. Odsetki poszczególnych zdarzeń pokazano na Ryc. 7.

W stanie wznowy odległej możliwe do wystąpienia zdarzenia to progresja do II linii leczenia lub zgon. Rozkład oszacowano na podstawie wyników z połączonych obu ramion badania COMBI-AD. Odsetki poszczególnych zdarzeń pokazano na Ryc. 8.

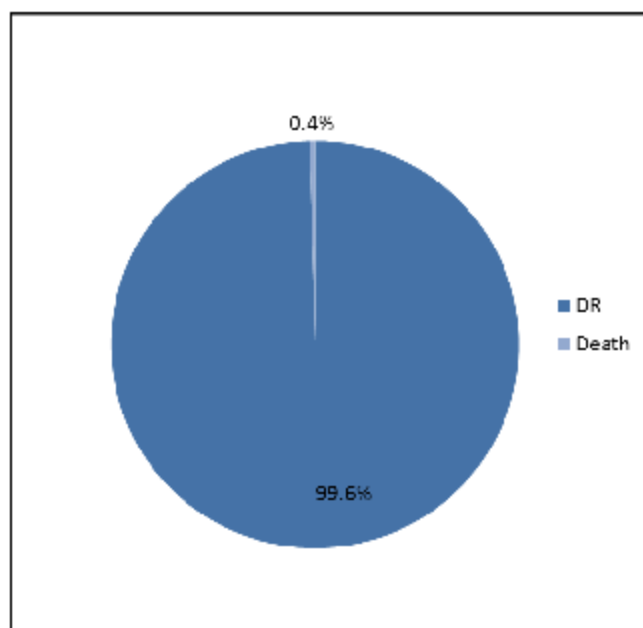


Ryc. 6. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie RFS dla leczenia adjuwantowego oraz terapii standardowej (obserwacja) na podstawie wyników z badania COMBI-AD.



LR: lokalna wznowa; DR: wznowa odległa; Death: zgon

Ryc. 7. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie RFS po lokalnej wznowie na podstawie wyników z badania COMBI-AD.

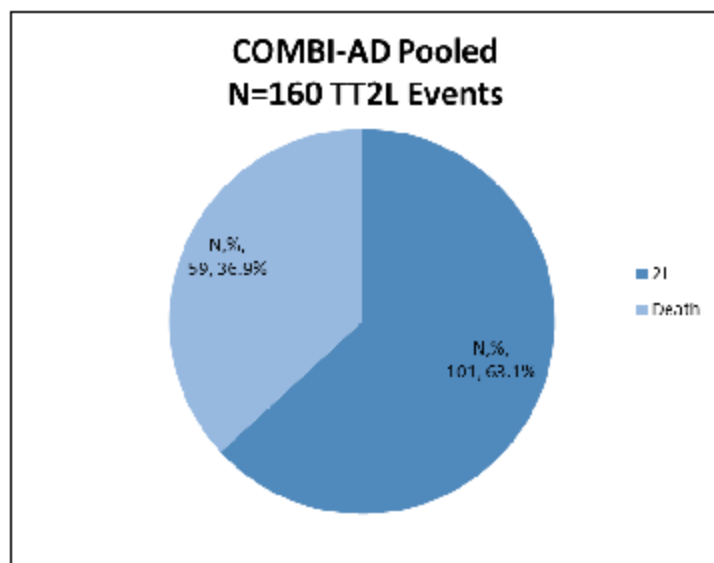


DR: wznowa odległa; Death: zgon

## 2.6.6 Dystrybucja schematów leczenia w stanie wznowy odległej

W ramach leczenia pacjentów w stanie wznowy odległej są do dyspozycji następujące schematy leczenia: terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego PL 72, terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem w ramach programu

Ryc. 8. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie wznowy o dległej na podstawie wyników z badania COMBI-AD.



2L: progresja do II linii leczenia; Death: zgon

lekowego PL 48, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab w ramach programu lekowego PL 59 oraz dakarbazyna w ramach chemioterapii (w modelu określona jako BSC). Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w pierwszej i drugiej linii po wznowie w zależności od wcześniej zastosowanego leczenia adjuwantowego lub terapii standardowej (obserwacja) uzyskano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (Tab. 3). Wynik ankiet od 6 ekspertów zebrano w aneksie 7.7. Następnie odpowiedzi uśredniono i w modelu przyjęto wartości średnich arytmetycznych odsetków pacjentów dla poszczególnych schematów leczenia.

Tab. 3. Wartości średnie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w pierwszej i drugiej linii leczenia we wznowie w zależności od wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub zastosowania terapii standardowej (obserwacja) - wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.

Sposób leczenia	Terapia adjuwantowa Dabrafenib + Trametynib po zabiegu chirurgicznym		Obserwacja po zabiegu chirurgicznym	
	Pierwsza linia po wznowie	Druga linia po wznowie	Pierwsza linia po wznowie	Druga linia po wznowie
PL 48 (Wemurafenib + Kobiimetynib)	■	■	■	■
PL 59 (Ipilimumab)	■	■	■	■
PL 59 (Niwolumab)	■	■	■	■
PL 59 (Pembrolizumab)	■	■	■	■
PL 72 (Dabrafenib + Trametynib)	■	■	■	■
Dakarbazyna	■	■	■	■
SUMA	■	■	■	■

## 2.6.7 Działania niepożądane

W analizie brano pod uwagę działania niepożądane z badania COMBI-AD dla ramion terapii skojarzonej oraz placebo. Przyjęto założenie, aby uwzględniać koszty leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych (założono, że te działania będą generować największe koszty). Wobec powyższego uwzględniano wyłącznie działania powyżej 3. stopnia oraz te z częstością powyżej 5%. W konsekwencji takiego założenia do analizy włączono koszty związane z leczeniem nadciśnienia oraz gorączki. Częstość poszczególnych zdarzeń zamieszczono w tabeli (por. Tab. 4).

**Tab. 4. Częstość działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia w badaniu COMBI-AD.**

Działania niepożądane co najmniej 3. stopnia	Dabrafenib+ Trametynyb (n=435)	Placebo (n=432)
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	4%	0%
Dreścze	1%	0%
Depresja	0%	0%
Biegunka	1%	0%
Granulocytopenia	0%	0%
Nadciśnienie	6%	2%
Leukopenia	0%	0%
Toksyczność wątroby	0%	0%
Złe samopoczucie/zmęczenie	4%	0%
Mialgia	0%	0%
Nudności	1%	0%
Objawy neurologiczne	0%	0%
Gorączka	5%	0%

## 2.7 Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

### 2.7.1 Koszty leków

W analizie szacowano koszty leków w ramach terapii skojarzonej dabrafenib + trametynyb oraz koszty leków stosowanych w ramach leczenia wznowy odległej w I i II linii leczenia. Terapia standardowa jest wyłącznie obserwacją i w ramach niej nie są podawane żadne leki.

Do oszacowania kosztów leków wykorzystano dane zamieszczone w modelu ekonomicznym dotyczące średniej masy i średniej wielkości powierzchni ciała w populacji (por. Tab. 2).

### 2.7.1.1 Koszty terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib

Koszt terapii skojarzonej preparatami Tafinlar® i Mekinist® określono na podstawie ceny zamieszczonej w Obwieszczeniu MZ aktualnym na dzień 1 marca 2019 r. (Tab. 5 i Tab. 6, Obwieszczenie MZ). Wnioskodawca ubiega się o finansowanie terapii skojarzonej w trybie refundacji leku w ramach istniejącego programu lekowego B.72. (uzasadnienie opisane szczegółowo w analizie wpływu na budżet).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 4 rodzaje opakowań preparatu Tafinlar®:

- 50 mg x 28 kapsułek twardych,
- 50 mg x 120 kapsułek twardych,
- 75 mg x 28 kapsułek twardych,
- 75 mg x 120 kapsułek twardych,

oraz 2 rodzaje opakowań preparatu Mekinist®:

- 0,5 mg x 30 tabletek powlekanych,
- 2 mg x 30 tabletek powlekanych.

Zgodnie z ChPL preparatów Tafinlar® i Mekinist® (ChPL Tafinlar, ChPL Mekinist) zalecana dawka dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę, natomiast zalecana dawka trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę. Leczenie adjuwantowe w czerniaku należy kontynuować przez 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność. Oba leki podawane są doustnie. W analizie założono, że czas trwania leczenia będzie równy rok (365 dni).

W analizie wrażliwości przetestowano czas trwania leczenia zgodny z czasem trwania w badaniu COMBI-AD (11 miesięcy, dabrafenib będzie podawany przez 12 cykli 28-dniowych, natomiast trametynib przez 11 cykli 30-dniowych). Przyjęty czas leczenia w analizie podstawowej jest założeniem konserwatywnym.

W modelu uwzględniono ponadto współczynnik względnej intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*), oszacowany na podstawie raportowanej średniej dawki dziennej w badaniu COMBI-AD oraz dawki zaplanowanej zgodnej z ChPL.

Na Ryc. 9 przytoczono tabelę, w którym zawarto wartości średnich dawek dziennych.

Na potrzeby analizy uwzględniono również prawdopodobieństwo zakończenia leczenia. Dla terapii skojarzonej autorzy modelu oszacowali prawdopodobieństwo na podstawie danych pojedynczych pacjentów z badania COMBI-AD. Szczegółowe wartości zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 5. Cena preparatów Tafinlar<sup>®</sup> na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za mg [zł]
Cena z RSS							
50 mg x 28 kapsułek twardych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
50 mg x 120 kapsułek twardych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
75 mg x 28 kapsułek twardych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
75 mg x 120 kapsułek twardych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████							██████
Cena bez RSS							
50 mg x 28 kapsułek twardych	4 322,45	4 668,25	4 901,66	4 901,66	bezpłatny	4 901,66	3,50
50 mg x 120 kapsułek twardych	18 524,79	20 006,77	21 007,11	21 007,11	bezpłatny	21 007,11	3,50
75 mg x 28 kapsułek twardych	6 483,68	7 002,37	7 352,49	7 352,49	bezpłatny	7 352,49	3,50
75 mg x 120 kapsułek twardych	27 787,18	30 010,15	31 510,66	31 510,66	bezpłatny	31 510,66	3,50
Średni koszt za mg							3,50

Tab. 6. Cena preparatów Mekinist<sup>®</sup> na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za mg [zł]
Cena z RSS							
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2 mg x 30 tabletek powlekanych	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████							██████
Cena bez RSS							
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85	bezpłatny	6 548,85	436,59
2 mg x 30 tabletek powlekanych	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40	bezpłatny	26 195,40	436,59
Średni koszt za mg							436,59

Ryc. 9. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości średnich dawek dziennych.



Tab. 7. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib na podstawie oszacowania autorów modelu bazującego na wynikach poszczególnych pacjentów z badania COMBI-AD.

	0-3 miesiące	3-6 miesięcy	6-9 miesięcy	9-12 miesięcy
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia dla terapii skojarzonej	■	■	■	■

### 2.7.1.2 Koszty leków stosowanych w leczeniu wznowy odległej

W ramach leczenia wznowy odległej w I i II linii leczenia możliwe do zastosowania terapie to: terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w ramach programu lekowego PL 72, terapia skojarzona wemurafenibem i kobimetynibem w ramach programu lekowego PL 48, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab w ramach programu lekowego PL 59 oraz dakarbazyna w ramach chemioterapii (w modelu określona jako BSC). Rozkład poszczególnych schematów leczenia zaprezentowano w Tab. 3.

Koszty poszczególnych substancji czynnych określono na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ aktualnym na dzień 1 marca 2019 r. (Tab. 8, Obwieszczenie MZ). W Tab. 10 zestawiono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych, czas trwania terapii oraz współczynnik RDI uzyskane z badań klinicznych dla poszczególnych leków. Dabrafenib, trametynib, wemurafenib i kobimetynib są podawane doustnie, dlatego nie uwzględniono dla

nich kosztów podania leku. Koszty związane z przepisaniem recepty na leki są wliczone w koszty monitorowania w programach lekowych. Dla leków z PL 59 (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab) oraz dla chemioterapii (dakarbazyna) uwzględniono koszty podania tych leków (Tab. 11, Tab. 12). Koszt ten wyceniono jako hospitalizację jednodniową związaną z wykonaniem programu (PL 59) oraz hospitalizację onkologiczną.

W analizie uwzględniono również prawdopodobieństwo zakończenia leczenia. Po pierwszej linii prawdopodobieństwo zakończenia leczenia uwzględnione jest w oszacowanym współczynniku RDI (Tab. 10). W drugiej linii uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwo przerwania leczenia obliczone na podstawie wyników badania pacjentów leczonych niwolumabem i tzw. „wyborem lekarza” (CheckMate 037, Tab. 9). Przyjęto, że prawdopodobieństwo zakończenia leczenia będzie wynikiem dzielenia (1-prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji) i prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia.



**Tab. 8. Zestawienie cen substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia wznowcy o dległej w ramach programów lekowych i chemioterapii.**

Zawartość opakowania	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Koszt NFZ [zł]	Koszt za mg [zł]
<b>Ipilimumab</b>					
1 fiol.po 10 ml	15 186,09	15 186,09	bezpłatny	15 186,09	303,72
1 fiol.po 40 ml	60 744,35	60 744,35	bezpłatny	60 744,35	303,72
Średni koszt za mg					303,72
<b>Niwolumab</b>					
1 fiol.po 10 ml	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	6 708,30	67,08
1 fiol.po 4 ml	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	2 683,32	67,08
Średni koszt za mg					67,08
<b>Pembrolizumab*</b>					
1 fiol. 4 ml	16 899,53	16 899,53	bezpłatny	16 899,53	169,00
1 fiol.	8 449,76	8 449,76	bezpłatny	8 449,76	42,25
Średni koszt za mg					78,80
<b>Wemurafenib</b>					
56 tabl. powł. x 240 mg	7 099,97	7 099,97	bezpłatny	7 099,97	0,53
Średni koszt za mg					0,53
<b>Kobimetynib</b>					
63 tabl. powł. x 20 mg	23 084,91	23 084,91	bezpłatny	23 084,91	18,32
Średni koszt za mg					18,32
<b>Dakarbazyne</b>					
10 fiol.po 100 mg	158,76	158,76	bezpłatny	158,76	0,16
1 fiol.po 1000 mg	158,76	158,76	bezpłatny	158,76	0,16
10 fiol.po 200 mg	317,52	317,52	bezpłatny	317,52	0,16
1 fiol.po 500 mg	79,38	79,38	bezpłatny	79,38	0,16
Średni koszt za mg					0,16

\*Pembrolizumab w opakowaniu o cenie hurtowej 16 899,53 jest refundowany we wskazaniu PL.59 od 1 lipca 2018 r. Jest też refundowany w innym wskazaniu (B.6) od 1 maja 2018 r. Analizując komunikaty DGL widać, że stopniowo od czerwca rośnie liczba zrefundowanych opakowań tego leku. Zdecydowano się oszacować średni koszt za mg jako koszt ważony udziałem w refundacji obu opakowań zgodnie z danymi za okres styczeń-grudzień 2018 r.

**Tab. 9. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia we wznowie w II linii dla wszystkich terapii podstawie oszacowania autorów modelu bazującego na wynikach badania CheckMate 037.**

	Okres czasu [miesiące]										
	0-3	3-6	6-9	9-12	12-15	15-18	18-24	24-27	27-30	30-33	33-60
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia we wznowie w II linii	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 10. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii.

Rodzaj leczenia	Substancja czynna	Dawka dzienna	Czas trwania terapii (liczba dni w cyklu)	Długość cyklu terapii [dni]	RDI*	Źródło
PL 72: Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Dabrafenib	300 mg	28	28	■	COMBI-v
	Trametynib	2 mg	28	28	■	COMBI-v
PL 59: Ipilimumab	Ipilimumab	3 mg/kg masy ciała	1	21 Maksymalnie 4 cykle terapii		Robert 2015
PL 59: Niwolumab	Niwolumab	3 mg/kg masy ciała	1	14	■	Robert 2014
PL 59: Pembrolizumab	Pembrolizumab	2 mg/kg masy ciała	1	21	■	ChPL Keytruda <sup>®</sup>
PL 48: Terapia skojarzona wemurafenib + kobimetynib	Wemurafenib	1920 mg	28	28	■	coBRIM
	Kobimetynib	60 mg	21	28	■	coBRIM
BSC	Dakarbazyne	250 mg/m <sup>2</sup> pc.	5	21	■	ChPL Detime-dac <sup>®</sup>

\*Wartości RDI zostały oszacowane przez autorów modelu na podstawie danych z badań klinicznych dotyczących czasu leczenia i wyników PFS.

Tab. 11. Koszt podania leków z PL 59 w ramach hospitalizacji je dnodniowej w programie lekowym (Załącznik 1k 7/2019/DGL).

Kod	Nazwa	Wycena świadczenia [zł]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72

Tab. 12. Koszt 1 podania dakarbazyne (5 dni) w ramach hospitalizacji onkologicznej dla chemioterapii (Załącznik 1e 56/2018/DGL).

Kod	Nazwa	Za osobodzień [zł]		Koszt jednego podania (5 dni) [zł]	Średni koszt na 1 dzień [zł]
5.08.05.0000171	Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie	1-3 dni	4+ dni	2 595,84	519,17
		540,80	486,72		

## 2.7.2 Koszty monitorowania leczenia

### 2.7.2.1 Koszty porad ambulatoryjnych w programie lekowym terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib

Łącznie założono, że pacjent odbywa ■ porad w roku. Koszt porady ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przedstawiono w Tab. 13. W Tab. 14 podsumowano roczny koszt porad ambulatoryjnych w PL.

Tab. 13. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 7/2019/DGL (Załącznik 1k 7/2019/DGL).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł

Tab. 14. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL.

Kategoria	Wartość
Liczba porad w PL/rok	■
Koszt porady w PL (Tab. 13)	108,16 zł
Łączny koszt roczny porad ambulatoryjnych w PL	■

### 2.7.2.2 Koszty diagnostyki w programie lekowym terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib

Koszt diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym dla leczenia adjuwantowego dabrafenibem i trametynibem nie jest obecnie wyceniony. Z tego względu wykonano wycenę diagnostyki w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ i 64/2018/DSOZ) oraz zarządzenie Prezesa NFZ dla świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 11/2019/DSOZ). Harmonogram programu lekowego przyjęto na podstawie treści programu uzgodnionej z Ministrem Zdrowia (Aneks 7.4). Do wymienionych w harmonogramie badań dopasowano świadczenia udzielane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tab. 15) oraz świadczenia kontraktowane odrębnie. Założono, że badania wykonywane w tym samym tygodniu byłyby rozliczane razem.

Tab. 15. Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ i 64/2018/DSOZ) oraz w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 11/2019/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego dabrafenibu + trametynibu.

■	■
■	■
■	■





Tab. 18. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu diagnostyki w PL.

Badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przy kwalifikacji		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 19. Oszacowanie kosztów świadczeń kosztochłonnych i kontraktowanych odrębnie.

Procedura	Przypisane świadczenie	Odsetek pacjentów*	Koszt jednostkowy procedury [zł]	Koszt w modelu [zł]
<b>Badania przy kwalifikacji</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 70	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 74	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 72	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Monitorowanie leczenia</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 70	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 74	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] Tab. 72	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*odsetki uzyskane z uśrednionych wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych



### 2.7.2.3 Koszty monitorowania w ramach terapii standardowej (obserwacja)

Terapia standardowa rozumiana jest jako standardowe postępowanie u pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600E lub V600K po całkowitej resekcji, u których nie będzie stosowane leczenie adjuwantowe. Pacjent będzie poddany wyłącznie obserwacji i badaniom kontrolnym.

Oszacowanie kosztów i zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja) przeprowadzono bazując na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 6 ekspertów klinicznych. Szczegółowe wyniki ankiety i założenia przyjęte w analizie zamieszczono w Aneksie 7.5.

[Redacted text]

[Redacted] W Tab. 20 zamieszczono końcowe założenia dotyczące zużycia zasobów przyjęte na podstawie wyników ankiety.

[Redacted text]

[Redacted] Inne badania, dodatkowo wskazywane przez ekspertów, analizowano odrębnie. Jeśli badanie było wskazywane tylko przez jednego eksperta nie uwzględniano tego badania w analizie. Szczegóły wskazań ekspertów zamieszczono w Aneksie 7.5. Przyjęto, że pacjenci w ramach terapii standardowej będą mieli wykonywane dodatkowo:

[Redacted list of additional procedures]

Tab. 20. Założenia dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.

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

\*Sposób oszacowania odsetków zamieszczono w Tab. 65.

Tab. 21. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).



Tab. 22. Wycena świadczeń kosztochołnych (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).

--	--	--	--	--

### 2.7.2.4 Koszty monitorowania w ramach leczenia wznowy odległej (I i II linia)

Dla poszczególnych schematów leczenia w I i II linii w stanie wznowy odległej koszty monitorowania są tożsame z wyceną diagnostyki w programach lekowych (Tab. 23). W modelu uwzględniono przelicznik 1/12, aby wprowadzić koszty przypadające na 1 miesiąc.

W ramach monitorowania leczenia BSC (dakarbazyna) uwzględniono okresowe monitorowanie skuteczności chemioterapii (Tab. 24). Przyjęto, że wizyty odbywają się co 3 miesiące.

**Tab. 23. Wycena diagnostyki w programach lekowych dla poszczególnych schematów leczenia w I i II linii w stanie wznowy odległej (Załącznik 1l 7/2019/DGL).**

Program lekowy	Substancje czynne	Kod	Nazwa	Roczny koszt diagnostyki [zł]
PL 48: Wemurafenib + Kobi-metynib	Wemurafenib	5.08.08.0000055	Diagnostyka w progra-mie leczenia czer-niaka skóry	4337,00
	Kobimetynib			
PL 59: Ipilimumab	Ipilimumab	5.08.08.0000066	Diagnostyka w progra-mie leczenia czer-niaka skóry lub błon śluzowych ipilimuma-bem	1337,00
PL 59: Niwolumab	Niwolumab	5.08.08.0000088	Diagnostyka w progra-mie leczenia czer-niaka skóry lub błon śluzowych niwoluma-bem lub pembrolizu-mabem	3656,96
PL 59: Pembrolizu-mab	Pembrolizu-mab	5.08.08.0000088	Diagnostyka w progra-mie leczenia czer-niaka skóry lub błon śluzowych niwoluma-bem lub pembrolizu-mabem	3656,96
PL 72: Dabrafenib + Tra-metynib	Dabrafenib	5.08.08.0000080	Diagnostyka w progra-mie leczenia czer-niaka skojarzoną tera-pią dabrafenibem i trametynibem	5757,00
	Trametynib			

**Tab. 24. Koszt diagnostyki w ramach chemioterapii (Załącznik 1 (1j) 9/2019/DGL).**

Kod	Nazwa	Wycena świadczenia [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemiotera-pii	270,40

## 2.7.3 Koszty leczenia działań niepożądanych

Zgodnie z opisem w rozdz. 2.6.7 w analizie uwzględniano działania niepożądane co najmniej 3. stopnia występujące z częstością powyżej 5%. Na podstawie wyników badania COMBI-AD są to nadciśnienie oraz gorączka.

Koszty nadciśnienia oraz gorączki oszacowano, wykorzystując informacje zawarte w analizie ekonomicznej dla terapii skojarzonej dabrafenib+trametynib w zaawansowanym czerniaku (Zlec. 115/2016 AOTMiT). Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych zawarto w Tab. 25.

Tab. 25. Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia.

Działanie niepożądane	Sposób leczenia	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Nadciśnienie (Tab. 26)	Leki przeciwnadciśnieniowe Czas leczenia: 12 miesięcy (zgodnie z czasem leczenia terapią skojarzoną) Porada ambulatoryjna związana z konsultacją wystąpienia działania niepożądanego (świadczenie W11)	97,79 zł	163,44 zł
Gorączka (Tab. 27)	Hospitalizacja w ramach JGP S55: Gorączka niejasnego pochodzenia	1 720,38 zł	1 720,38 zł

### 2.7.3.1 Nadciśnienie

Koszty leków przeciwnadciśnieniowych oszacowano biorąc pod uwagę refundowane leki obniżające ciśnienie krwi: diuretyki (grupa limitowa 36.0, 37.0), antagonistów wapnia (grupa limitowa 41.0, 42.0, 43.0), inhibitory ACE (grupa limitowa 44.0), antagonistów receptora angiotensyny (grupa limitowa 45.0), beta-blokery (grupa limitowa 39.0, 40.0 z wyjątkiem karwedilolu i sotalolu refundowanego w innych wskazaniach). Założono, że pacjenci stosują dawkowanie zgodne z DDD określonym przez WHO. Zgodnie z informacją zawartą w ChPL preparatu Tafinlar® i Mekinist® wystąpienie nadciśnienia stopnia 3 powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku do chwili zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego, a w przypadku nieustępującego działania niepożądanego nawet zaprzestanie leczenia. W analizie przyjęto, że czas stosowania leków przeciwnadciśnieniowych będzie równy 12 miesięcy (365 dni) i zgodny z czasem leczenia terapią skojarzoną w badaniu COMBI-AD. Oszacowanie kosztu DDD terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi zamieszczono w Aneksie 7.10. W koszt leczenia nadciśnienia włączono koszt porady ambulatoryjnej związanej z konsultacją działania niepożądanego (świadczenie W11, por. Tab. 21). Oszacowany koszt leczenia nadciśnienia zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 26. Oszacowanie kosztu leczenia nadciśnienia.

Działanie niepożądane	Sposób leczenia	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Koszt za 12 miesięcy (365 dni) terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi	Aneks 7.10, Tab. 75	64,79	130,44
Porada ambulatoryjna związana z konsultacją wystąpienia działania niepożądanego	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33 zł	
Sumaryczny koszt		97,79 zł	163,44 zł

### 2.7.3.2 Gorączka

Gorączka 3. lub 4. stopnia wiąże się z występowaniem zwiększenia temperatury ciała >40 stopni Celsjusza (Załącznik 6 80/2014/DGL). Zgodnie z ChPL preparatów Tafinlar® i Mekinist® gorączka może wiązać się z silnymi dreszczami, odwodnieniem i hipotensją. Z tego względu wystąpieniu gorączki 3. lub 4. stopnia przypisano średni arytmetyczny koszt hospitalizacji w ramach jednorodnych grup pacjentów S55E Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż. oraz S55F Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż. (Tab. 27). Koszty leków przeciwgorączkowych i steroidów są włączone w koszt hospitalizacji.

Tab. 27. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2016 roku (JGP 2016).

Kod	Nazwa	Koszt [zł]
S55E	Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	2 101,25 zł
S55F	Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	1 339,50 zł
	Średnia arytmetyczna kosztu gorączki	1 720,38 zł

### 2.7.4 Koszty opieki terminalnej

W ramach kosztu opieki terminalnej (Tab. 28) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten jest naliczany w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2017 roku (Sprawozdanie Hospicjum 2017). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

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

Koszt punktu dla świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 29, Tab. 30).

**Tab. 28. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2017 (Sprawozdanie Hospicjum 2017).**

Świadczenie	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia czas opieki	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2017 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Opieka stacjonarna	301	25	27%	8 132,06
Domowa opieka hospicyjna	805	132	73%	7 186,52
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)				7 443,85

\* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia (Tab. 29)

**Tab. 29. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Załącznik 174/2018/DSOZ).**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Je dnostka	Wycena punktowa	Koszt*
5.15.00.0000075	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10	325,28
5.15.00.0000002	Świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień	1,00	54,44

\* na podstawie kontraktów 6 ośrodków z losowo wybranych województw (Tab. 30)

**Tab. 30. Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków (Informator o umowach).**

Oddział NFZ	Nazwa świadczenia dawcy	Wycena punktu [zł]
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym (15.4180.021.02)		
dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIOGÓRSKIEJ	55,28
kujawsko-pomorski	HOSPICJUM IM. BŁ. KS. JERZEGO POPIELUSZKI PRZY PARAFII ŚWĘTYCH POLSKICH BRACI MĘCZENNIKÓW	56,19
lubuski	HOSPICJUM ŚW. KAMIŁA	44,10
mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNDACJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	56,19
podkarpacki	CENTRUM MEDYCZNE WŁAŃCUCIE SP. Z O.O.	52,00
podlaski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ IM. JANA PAWŁA II W SUWAŁKACH	56,19
Średnia z 6 województw		53,33
Świadczenie (kod świadczenia): świadczenia w hospicjum domowym (15.2180.027.02)		
dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM SZPITALNE KOTLINY JELENIOGÓRSKIEJ	55,28
kujawsko-pomorski	HOSPICJUM IM. BŁ. KS. JERZEGO POPIELUSZKI PRZY PARAFII ŚWĘTYCH POLSKICH BRACI MĘCZENNIKÓW	56,19
lubuski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "PALIUM" MEDYCYNA PALIATYWNA I LECZENIE BÓLU	52,00



--	--	--	--	--

Wartości użyteczności w modelu szacowano dla następujących stanów zdrowia:

- RFS (ang. *relapse-free survival*, stan bez wznowy) na leczeniu,
- RFS bez leczenia,
- LR (ang. *locoregional recurrence*, wznowa lokalna),
- DR (ang. *distant recurrence*, wznowa odległa).


Tab. 32. Wyniki estymacji parametrów metodą GEE na podstawie danych z badania COMBI-AD (dane wnioskodawcy, EQ-5D COMBI-AD).

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



Oszacowane wartości użyteczności wykorzystywane w analizie zamieszczono w Tab. 33.

Tab. 33. Oszacowane wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

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




Model umożliwia uwzględnienie dekrementów użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych, ale są one wykorzystywane jedynie do szacowania wartości użyteczności w stanie RFS dla innych komparatorów niż terapia skojarzona i obserwacja (nie wykorzystywano tej funkcjonalności modelu w niniejszej analizie).

W modelu wykorzystano także zależne od płci i wieku wartości użyteczności z populacji generalnej (Tab. 34) w celu dostosowania użyteczności wraz ze starzeniem się populacji (Golicki 2015). Na potrzeby modelu dla przedziału wiekowego 18-34 lata uśredniono wartości użyteczności z publikacji z dwóch przedziałów wiekowych: 18-24 i 25-34.

**Tab. 34. Wartości użyteczności dla populacji generalnej z podziałem na wiek i płeć (Golicki 2015).**

Wiek [lata]	Wartość użyteczności	
	Kobiety	Mężczyźni
18-34	0,959	0,971
35-44	0,942	0,946
45-54	0,891	0,916
55-64	0,870	0,852
65-74	0,802	0,831
75+	0,712	0,767

## 2.9 Zestawienie parametrów modelu

W Tab. 35 zestawiono wszystkie parametry zamieszczone w modelu ekonomicznym.

**Tab. 35. Zestawienie parametrów modelu.**

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT 2016
Horyzont analizy	50 lat (dożywotni)	Założenie o horyzoncie dożywotnim zgodnie z wytycznymi AOTMiT; średni wiek w populacji wynosi 50 lat
Populacja		
Średni wiek populacji	50 lat	COMBI-AD
Odsetek mężczyzn	55,0%	COMBI-AD

Średnia masa ciała	██████	COMBI-AD, dana zamieszczona w modelu
Średnia wartość BSA	██████	COMBI-AD, dana zamieszczona w modelu
Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu	Tab. 59	Tablice trwania życia GUS 2017
Parametry kliniczne		
RFS bez wznowy	Rozkład log-logistyczny nieograniczony dla terapii skojarzonej i placebo	Dopasowanie do danych z COMBI-AD
RFS: przeżycie bez wznowy po wystąpieniu lokalnej wznowy	Rozkład log-logistyczny nieograniczony dla placebo	Dopasowanie do danych RFS z COMBI-AD
Ryzyko wznowy odległej lub zgonu w okresie 1-12 mies. od wznowy lokalnej	HR=4,47	Salama 2013
Ryzyko wznowy odległej lub zgonu w okresie 13-58 mies. od wznowy lokalnej	HR=1,69	Salama 2013
Ryzyko wznowy odległej lub zgonu w okresie 59+ mies. od wznowy lokalnej	HR=1,00	Założenie
PFS: przeżycie bez progresji w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej	Uogólniony rozkład F dla zagregowanych danych pacjentów z terapii standardowej i placebo	Dopasowanie do danych TT2L z COMBI-AD
OS: przeżycie całkowite w drugiej linii leczenia po wystąpieniu wznowy odległej	Rozkład lognormalny dla zagregowanych danych pacjentów z terapii standardowej i placebo	Dopasowanie do danych 2LOS z COMBI-AD
Rozkład zdarzeń dla RFS dla terapii skojarzonej	LR=33,8%	COMBI-AD
	DR=64,4%	COMBI-AD
	zgon=1,9%	COMBI-AD
Rozkład zdarzeń dla RFS dla terapii standardowej (obserwacja)	LR=44,4%	COMBI-AD
	DR=55,2%	COMBI-AD
	zgon=0,4%	COMBI-AD
Rozkład zdarzeń dla RFS po wznowie lokalnej (zarówno dla terapii skojarzonej jak i terapii standardowej)	DR=99,6%	COMBI-AD
	zgon=0,4%	COMBI-AD
Rozkład zdarzeń dla pierwszej linii w stanie wznowy odległej (zarówno dla terapii skojarzonej jak i terapii standardowej)	2L=63,1%	COMBI-AD
	zgon=36,9%	COMBI-AD
Rozkład schematów leczenia w stanie wznowy odległej	Tab. 3	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
Częstość występowania działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia	Tab. 4	COMBI-AD

Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia adjuwantowego (w kwartatach)	Tab. 7	Oszacowania autorów modelu na podstawie COMBI-AD
Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia we wznowie w II linii	Tab. 9	CheckMate 037
<b>Koszty</b>		
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 28 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 4 322,45 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 50 mg x 120 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 18 524,79 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 28 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 6 483,68 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania dabrafenibu 75 mg x 120 kapsulek twardej (z RSS/bez RSS)	██████████ / 27 787,18 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania trametynibu 0,5 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	██████████ / 5 775,00 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Cena zbytu netto opakowania trametynibu 2 mg x 30 tabl. pow. (z RSS/bez RSS)	██████████ / 23 100,00 zł	Cena zadeklarowana przez wnioskodawcę
Dawka dzienna dabrafenibu	300 mg	WHO DDD
Dawka dzienna trametynibu	2 mg	WHO DDD
RDI dabrafenib w leczeniu adjuwantowym	██████████	COMBI-AD, dana zamieszczona w modelu
RDI trametynib w leczeniu adjuwantowym	██████████	COMBI-AD, dana zamieszczona w modelu
Czas trwania leczenia adjuwantowego terapią skojarzoną	365 dni	ChPL dabrafenib i ChPL trametynib
RDI dabrafenib w leczeniu we wznowie	██████████	COMBI-v
RDI trametynib w leczeniu we wznowie	██████████	COMBI-v
Czas trwania leczenia we wznowie terapią skojarzoną	codziennie	ChPL dabrafenib i ChPL trametynib
Koszt za mg ipilimumab	303,72 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie ipilimumab	3 mg/kg masy ciała 1 dzień/21 dni cyklu Maksymalnie 4 cykle terapii	Robert 2015
Koszt za mg niwolumab	67,08 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie niwolumab	3 mg/kg masy ciała	Robert 2014

	1 dzień/14 dni cyklu ██████████	
Koszt za mg pembrolizumab	78,80 zł	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Dawkowanie pembrolizumab	2 mg/kg masy ciała 1 dzień/21 dni cyklu ██████████	ChPL Keytruda <sup>®</sup>
Koszt za mg wemurafenib	0,53 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie wemurafenib	1920 mg codziennie ██████████	coBRIM
Koszt za mg kobimetynib	18,32 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie kobimetynib	60 mg 21 dni/28 dni cyklu ██████████	coBRIM
Koszt za mg dakarbazyny	0,16 zł	Obwieszczenie MZ
Dawkowanie dakarbazyny	250 mg/m <sup>2</sup> pc. 5 dni/21 dni cyklu ██████████	ChPL Detimedac <sup>®</sup>
Koszt podania leków z PL 59	486,72 zł	Załącznik 1 k 7/2019/ DGL
Średni koszt jednego dnia podania dakarbazyny	519,17 zł	Załącznik 1 e 56/2018/ DGL
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	108,16 zł	Załącznik 1 k 7/2019/ DGL
Liczba porad w roku	█	Harmonogram PL Aneks 7.4
Roczny koszt diagnostyki w PL Taf/Mek w leczeniu adjuwantowym	██████████	Oszacowany
Koszt porady bez badań w ramach monitorowania w terapii standardowej (obserwacja)	33,00 zł	Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ
Koszt RTG klatki piersiowej	65,00 zł	Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ
██████████	█	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
██████████	██████████	Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ
██████████	█	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
██████████	██████████	Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ
██████████	█	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
██████████	██████████	Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ
██████████	█	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
██████████	██████████	Załącznik 1 b 22/2018/DSOZ

		Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
		Załącznik 1 b 22/2018/DSOZ
		Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
		Załącznik 1 b 22/2018/DSOZ
		Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
Średnia liczba porad w jednym roku w danym przedziale czasowym w terapii standardowej	Tab. 20	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych
Roczny koszt diagnostyki w PL Taf/Mek zaawans.	5 757,00 zł	Załącznik 1 l 7/2019/DGL
Roczny koszt diagnostyki w PL ipilimumabu	1 337,00 zł	Załącznik 1 l 7/2019/DGL
Roczny koszt diagnostyki w PL niwolumabu	3 656,96 zł	Załącznik 1 l 7/2019/DGL
Roczny koszt diagnostyki w PL pembrolizumabu	3 656,96 zł	Załącznik 1 l 7/2019/DGL
Roczny koszt diagnostyki w PL wemurafenib+kobimety nib	4 337,00 zł	Załącznik 1 l 7/2019/DGL
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40 zł	Załącznik 1 (1j) 9/2019/DGL
Liczba wizyt w roku ramach monitorowania chemioterapii	4	Założenie
Koszt leczenia nadciśnienia z p. NFZ	97,79 zł	Zlec. 115/2016 AOTMiT
Koszt leczenia nadciśnienia z p. wspólnej	163,44 zł	Zlec. 115/2016 AOTMiT
Koszt leczenia gorączki z p. NFZ	1 720,38 zł	Zlec. 115/2016 AOTMiT
Koszt leczenia gorączki z p. wspólnej	1 720,38 zł	Zlec. 115/2016 AOTMiT
Koszt opieki terminalnej	7 443,85 zł	Sprawozdanie Hospicjum 2017, Załącznik 1 74/2018/DSOZ
Użyteczność w stanie RFS na leczeniu		COMBI-AD, estymacja GEE
Użyteczność w stanie RFS bez leczenia		COMBI-AD, estymacja GEE
Użyteczność w stanie wznowy lokalnej		COMBI-AD, estymacja GEE
Użyteczność w stanie wznowy odległej w I. linii		COMBI-v
Użyteczność w stanie wznowy odległej w II. linii		CheckMate 066
Użyteczności z populacji generalnej	Tab. 34	Golicki 2015

## 2.10 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych (Rozporządzenie 2012). Wartość progu opłacalności wynosi trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na mieszkańca, czyli obecnie 139 953 zł za QALY. Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdziale 3.1 i 3.2, odpowiednio w analizie podstawowej i analizie wrażliwości.

## 2.11 Analiza wrażliwości

Scenariusze zrealizowane w ramach analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 36. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016
Skrócenie horyzontu do 25 lat	50 lat	25 lat	Skrócenie horyzontu czasowego wykonano w celu sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy. Zgodnie z założeniami modelu leki mają wpływ na ryzyko występowania nawrotów, które z kolei wpływają na jakość i długość życia pacjentów.
Skrócenie horyzontu do 5 lat	50 lat	5 lat	Skrócenie horyzontu czasowego wykonano w celu sprawdzenia wpływu tego założenia na wyniki analizy. Zgodnie z założeniami modelu leki mają wpływ na ryzyko występowania nawrotów, które z kolei wpływają na jakość i długość życia pacjentów.
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną zgodny z czasem w badaniu COMBI-AD	12 miesięcy (365 x 1 dzień)	11 miesięcy (12 x 28 dni dabrafenib 11 x 30 dni trametynib)	Przetestowanie krótszego czasu leczenia zgodnego z wynikami badania COMBI-AD
Ryzyko wznowy (RFS)	Rozkład log-logistyczny, nieograniczony	Krzywa RFS bezpośrednio z badania COMBI-AD	W analizie wrażliwości przetestowano krzywą ryzyka bezpośrednio z badania COMBI-AD

Nazwa scenariusza	Założenie scenariusza podstawowego	Założenie w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	■	■	Koszty diagnostyki były szacowane w oparciu o harmonogram badań w PL i wyceny pojedynczych świadczeń. Przetestowano wpływ zmiany tego kosztu o możliwe 20%.
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%	■	■	

## 2.12 Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii oraz parametrów związanych z kosztami i zużyciem zasobów. Dla krzywych RFS, PFS i OS estymowanych na podstawie wyników badania COMBI-AD oraz dla rozkładów poszczególnych rodzajów zdarzeń możliwych do wystąpienia w danym stanie modelu (również na podstawie wyników badania COMBI-AD) parametry analizy PSA były losowane poprzez próby typu *bootstrap*. Uwzględnione w analizie PSA rozkłady dla pozostałych parametrów opisano w Tab. 37.

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 400 symulacji. Wszystkie wyniki wygenerowano dla wariantu kosztów z i bez RSS dla perspektywy NFZ i wspólnej.

Tab. 37. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr analizy	Rozkład w PSA
Wiek na wejściu do modelu	Normalny
Odsetek kobiet	Beta
RDI dla leczenia adjuwantowego	Normalny
Użyteczności w stanach RFS i LR	Wielowymiarowy normalny
Użyteczności w stanach DR	Lognormalny
Rozkład zdarzeń w danym stanie	Bootstrap
Parametry dla RFS z badania COMBI-AD	Bootstrap
Parametry dla TT2L z badania COMBI-AD	Bootstrap
Parametry dla 2LOS z badania COMBI-AD	Bootstrap

## 2.13 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inny zalecany wariant dyskontowania, tj. brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

## **2.14 Walidacja**

### **2.14.1 Walidacja wewnętrzna**

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

### **2.14.2 Walidacja konwergencji**

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie wyników analizy (por. Rozdz. 3.1) z wynikami analizy przeprowadzonej przez agencję NICE (por. Rozdz. 5).

W analizie NICE 2018 wykorzystywano ten sam co w niniejszej analizie kohortowy model z 5 stanami zdrowia oraz zastosowano zbliżone parametry. W rekomendacji NICE uzyskano wartość parametru ICUR na poziomie 99 066,80 zł/QALY (zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 18 lutego 2019 r., NBP 2019). Wydaje się, że największy wpływ na rozbieżność wyników agencji NICE i tej analizy ma różnica w kosztach za mg substancji czynnych w terapii skojarzonej (w analizie NICE koszt za mg bez RSS jest mniejszy od kosztu za mg bez RSS w tej analizie).

### **2.14.3 Walidacja zewnętrzna**

Nie zidentyfikowano badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.







**Tab. 42. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla scenariusza podstawowego.**

Opakowania preparatu Tafinlar®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
50 mg x 28 kapsułek twardych	████████	████████
50 mg x 120 kapsułek twardych	████████	████████
75 mg x 28 kapsułek twardych	████████	████████
75 mg x 120 kapsułek twardych	████████	████████

**Tab. 43. Cena progowa preparatu Mekinist® dla scenariusza podstawowego.**

Opakowania preparatu Mekinist®	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
0,5 mg x 30 tabletek powlekanych	████████	████████
2 mg x 30 tabletek powlekanych	████████	████████

Ceny progowe są liczone osobno, niezależnie od siebie, tzn. są to ceny progowe przy założeniu, że cena drugiego z preparatów się nie zmieni.

### 3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 44 i Tab. 45 dla perspektywy NFZ oraz w Tab. 46 i Tab. 47 dla perspektywy wspólnej. Tab. 48 i Tab. 49 zawierają oszacowane ceny progowe dla scenariuszy analizy wrażliwości, odpowiednio dla dabrafenibu i trametynybu.

Skrócenie horyzontu analizy prowadzi do zwiększenia wartości ICUR. Dla horyzontu 5-letniego wartość ICUR z perspektywy wspólnej jest już istotnie większa od progu efektywności kosztowej (6-krotny wzrost). Dla tak krótkiego horyzontu jednak nie uwydatniają się korzyści płynące z leczenia adjuwantowego, w tym zmniejszenie liczby nawrotów i wzrost wartości oceny jakości życia. Ponadto, zgodnie z zaleceniami AOTMiT, dla korzyści mających wpływ na całe życie pacjenta należy stosować horyzont dożywotni analizy (AOTMiT 2016).

Największy wpływ na końcowe wyniki mają, oprócz scenariusza ze skróceniem horyzontu, także scenariusze z brakiem dyskontowania, ryzykiem wznowy w oparciu o dane bezpośrednio z badania COMBI-AD i scenariusz ze skróceniem czasu trwania podawania leków w ramach terapii skojarzonej w leczeniu adjuwantowym. Ponieważ jednak w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatów Tafinlar® i Mekinist® czas podawania jest określony na 12 miesięcy zdecydowano się wybrać ten wariant. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wariant w scenariuszu podstawowym jest wyborem konserwatywnym.

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy.

**Tab. 44. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.**

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



	Terapia skojarzona dabrafenib + trametynib	Terapia standardowa (obserwacja)	Różnica
QALY	3,74	3,28	0,46
ICUR [zł/QALY]	-	-	678 579,84
Czas trwania leczenia terapią skojarzoną zgodny z czasem w badaniu COMBI-AD			
Koszty całkowite [zł]	1 027 422	802 346	225 076
QALY	9,65	7,68	1,97
ICUR [zł/QALY]	-	-	114 258,87
Ryzyko wznowy (RFS)			
Koszty całkowite [zł]	1 034 809	914 193	120 616
QALY	9,94	6,73	3,21
ICUR [zł/QALY]	-	-	37 599,36
Zwiększenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%			
Koszty całkowite [zł]	1 068 574	802 346	266 228
QALY	9,65	7,68	1,97
ICUR [zł/QALY]	-	-	135 226,42
Zmniejszenie oszacowanego kosztu diagnostyki w zaproponowanym PL o 20%			
Koszty całkowite [zł]	1 067 196	802 346	264 850
QALY	9,65	7,68	1,97
ICUR [zł/QALY]	-	-	134 526,63

Tab. 46. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.

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









### 3.3 Analiza probabilistyczna

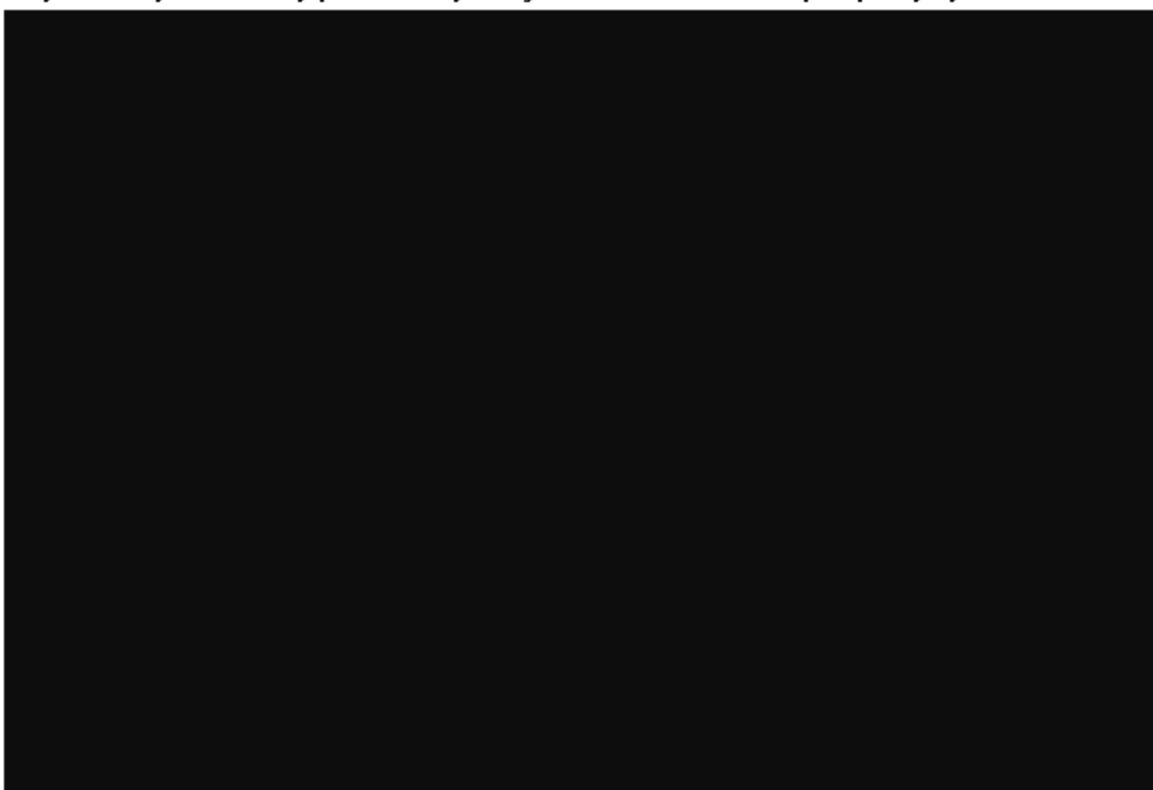
Na poniższych rycinach zamieszczono wyniki analizy probabilistycznej z perspektywy NFZ (w wariantach z i bez RSS) oraz z perspektywy wspólnej (w wariantach z i bez RSS). Podsumowane wyniki zebrano w Tab. 50.

Wyniki analizy probabilistycznej są zbieżne z wynikami analizy deterministycznej. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla progu 139 953 zł/QALY z perspektywy NFZ w wariantach z RSS wyniosło 96%, zaś w wariantach bez RSS 34%. Z perspektywy wspólnej to prawdopodobieństwo było równe 96% i 34,0% odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS.

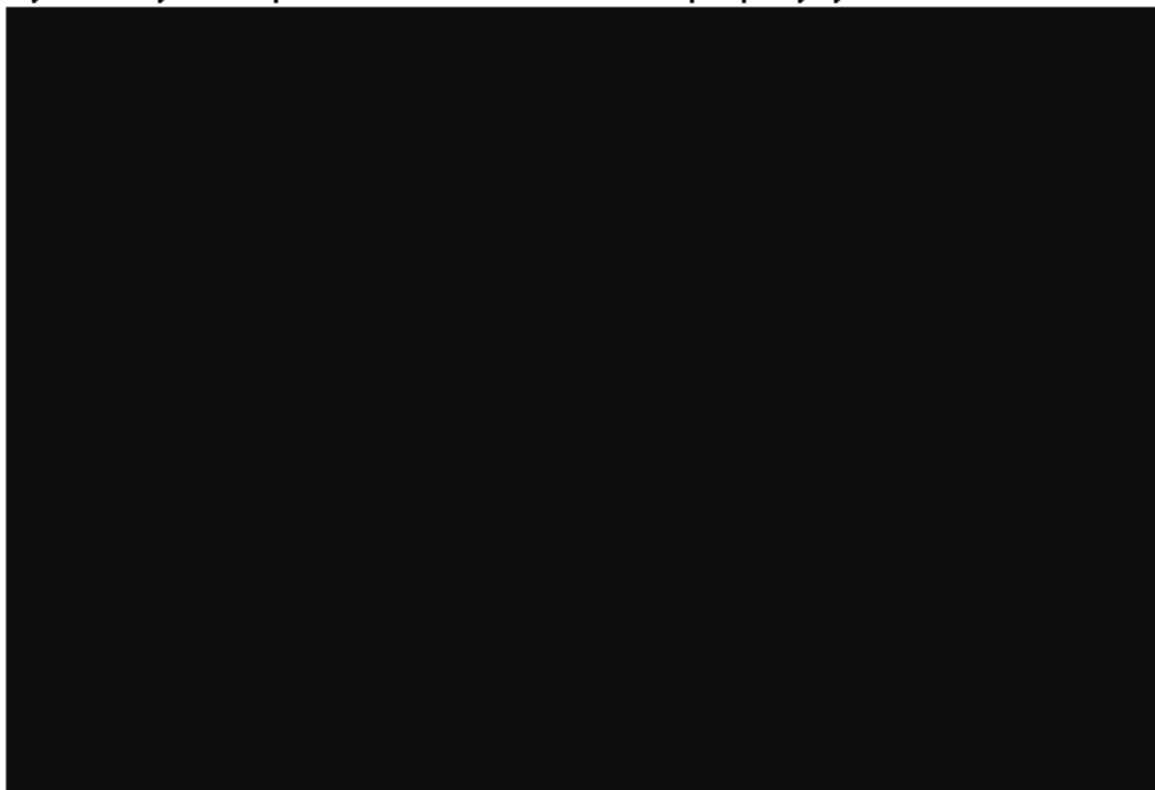
**Tab. 50. Wyniki analizy probabilistycznej.**

Wariant analizy	Delta QALY	Delta Koszt całkowity	Średni ICUR
Perspektywa NFZ z RSS	■	■	■
Perspektywa NFZ bez RSS	1,75	292 569	166 913
Perspektywa wspólna z RSS	■	■	■
Perspektywa wspólna bez RSS	1,75	292 571	166 914

**Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ.**



**Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ.**



**Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu z RSS z perspektywy wspólnej.**



**Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla wariantu z RSS z perspektywy wspólnej.**



**Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ.**



**Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ.**



**Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu bez RSS z perspektywy wspólnej.**



**Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla wariantu bez RSS z perspektywy wspólnej.**



## 4 Ograniczenia

W analizie podstawowym źródłem danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii skojarzonej jest badanie COMBI-AD. Maksymalny czas obserwacji w badaniu (60 miesięcy) wymusza jednak konieczność dopasowania krzywych powyżej czasu obserwacji, co stanowi jedno z ograniczeń analizy. W scenariuszu podstawowym przyjęto rozkłady najlepiej dopasowane do wyników badania COMBI-AD dla krzywych RFS, PFS i OS pod względem kryterium statystycznego, wizualnego dopasowania i zgodności z obserwacją kliniczną.

W badaniu COMBI-AD pacjenci nie byli obserwowani pod kątem kolejnej wznowy, dlatego też nie było możliwe oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia wznowy odległej lub zgonu przy użyciu danych z badania. Dla pacjentów w stanie wznowy lokalnej przyjęto krzywą ryzyka odpowiadającą wynikom dla pacjentów bez wznowy, a także dostosowano proporcjonalny wzrost ryzyka na podstawie wyników innego badania. Takie podejście stanowi kolejne ograniczenie analizy, jednak w przypadku braku szczegółowych danych pod kątem rozpatrywanego stanu zdrowia, podejście to jest najbardziej spójne z wynikami podstawowego badania COMBI-AD.

Kolejne ograniczenie analizy stanowi fakt, że w badaniu COMBI-AD nie obserwowano ryzyka progresji dla pacjentów w stanie wznowy odległej. Stąd w ramach oszacowania rozkładu krzywej PFS pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia przyjęto krzywą TT2L z badania COMBI-AD. Rozpoczęcie drugiej linii leczenia wiąże się z progresją leczenia, dlatego takie założenie uznano za najbardziej wiarygodne.

Oprócz ograniczeń analizy dotyczących założeń klinicznych zidentyfikowane także te dotyczące części parametrów kosztowych. Podstawowym ograniczeniem dla tej grupy parametrów jest brak wiarygodnego schematu postępowania w ramach terapii standardowej (obserwacji). Wobec powyższego zdecydowano się wykorzystać wyniki z dedykowanego badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków. Ilościowe wyniki ankiety poddawano wyliczeniu średniej arytmetycznej, natomiast jakościowe rozpatrywano i analizowano, jeśli wskazało je co najmniej dwóch ekspertów. Dzięki temu uzyskano najbardziej prawdopodobną charakterystykę terapii standardowej pod względem zużytych zasobów i wiążących się z tym kosztów w praktyce klinicznej.

Inne ograniczenie analizy stanowi konieczność oszacowania kosztów diagnostyki w nowym programie lekowym. Z uwagi na fakt, że nie ma obecnie innej wyceny dla programu lekowego w leczeniu adjuwantowym czerniaka nie można było przeprowadzić bezpośredniego porównania oszacowania kosztu. Niepewność tę jednak zaznaczono w ramach scenariuszy analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że oszacowanie kosztu diagnostyki PL nie zmienia w istotny sposób końcowych wyników ICUR.

Za ograniczenie analizy można również uznać brak publikacji wszystkich danych wejściowych do modelu, szczególnie dotyczących wartości użyteczności z badania COMBI-AD. Zdecydowano się jednak te wartości użyteczności wykorzystać w analizie podstawowej, ponieważ są spójne z podstawowym badaniem będącym źródłem danych o skuteczności i jednocześnie spójne ze stanami występującymi w modelu.

## 5 Dyskusja

### Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności (CUA), wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę i adaptując go do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Miarą wyników efektów zdrowotnych były lata życia skorygowane o jakość (QALY). Uzyskany wynik w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR) porównano z obowiązującym obecnie w Polsce progiem efektywności kosztowej wynoszącym 139 953 zł/QALY.

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym (do modelu wprowadzono długość horyzontu równą 50 lat, co przy średnim wieku populacji równym 50 lat odpowiada horyzontowi dożywotniemu). Przyjęty horyzont pozwala zatem na obserwację skutków terapii w ciągu całego życia modelowanej kohorty. W ramach analizy wrażliwości wykonano scenariusz uwzględniający zmniejszenie horyzontu. Należy mieć jednak na uwadze, że skracanie horyzontu nie ma uzasadnienia klinicznego, ponieważ terapia skojarzona wpływa na zmniejszenie liczby nawrotów, a co za tym idzie na wydłużenie życia. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), w której uwzględniono koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia działań niepożądanych. Z uwagi na fakt, że koszty te są stosunkowo niewielkie i naliczane tylko raz w modelu, wyniki z perspektywy wspólnej prawie nie różnią się od wyników z perspektywy NFZ (<0,01%).

Komparatorem dla terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu jest terapia standardowa rozumiana jako brak aktywnego leczenia oraz obserwacja pacjenta. Zużycie zasobów w ramach terapii standardowej określono na podstawie wyników dedykowanego badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków. Dzięki temu uzyskano najbardziej wiarygodny obraz praktyki klinicznej w Polsce.

Podstawowym źródłem parametrów klinicznych w analizie jest badanie COMBI-AD. Przebieg wykorzystanych w modelu krzywych RFS, PFS i OS oszacowano w długoletnim horyzoncie poprzez najlepsze dopasowanie do wyników pojedynczych pacjentów z badania COMBI-AD. Dla pacjentów z diagnozą wznowy lokalnej przyjęto rozkład RFS jak dla placebo u pacjentów bez wznowy, ale oszacowanie ryzyka kolejnej wznowy zwiększono przyjmując HR z innego badania klinicznego. Rozkład PFS dopasowano do krzywej TT2L z badania, co ma uzasadnienie kliniczne, gdyż rozpoczęcie kolejnej linii leczenia związane jest z progresją po poprzednim leczeniu.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o zarządzenia NFZ i statystyki JGP oraz z uwzględnieniem obowiązującego obwieszczenia MZ. Koszty terapii skojarzonej bez RSS pochodzą z obwieszczenia MZ. Wnioskodawca zaproponował wprowadzenie mechanizmu RSS, dzięki czemu znacznemu zmniejszeniu uległ koszt dzienny terapii. Szacowanie kosztu terapii standardowej przeprowadzono na podstawie wyników ankiety. Zarówno porady u specjalisty, jak i badania kontrolne wyceniano osobno, uwzględniając przy tym odsetek pacjentów, u których będą wykonywane (wskazany w ankiecie). Wycenie podlegał także zaproponowany przez Wnioskodawcę program lekowy (ściślej rozszerzenie programu B.72.). Niepewność oszacowania tej wyceny zaadresowano w odpowiednich scenariuszach analizy wrażliwości.

W toku przeglądu systematycznego poszukiwano wartości użyteczności do wykorzystania w modelu. Odnaleziono analizę ekonomiczną, w której implementowano użyteczności dla

stanu bez wznowy, wznowy lokalnej i odległej. Nie zdecydowano się jednak wykorzystać ich w niniejszej analizie z uwagi na fakt, że nie dotyczyły pacjentów leczonych terapią skojarzoną oraz dlatego, że wartości użyteczności uzyskane były metodą bezpośrednią, a zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT w pierwszej kolejności należałoby wykorzystać dostępne dane pozyskane metodą pośrednią. Takie dane znajdują się w modelu i pochodzą z badania COMBI-AD, co dodatkowo umożliwia zachowanie spójności źródła większości parametrów klinicznych i użyteczności.

### *Wyniki*

Wyniki analizy wskazują, że terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym. W porównaniu z terapią standardową (obserwacja) pozwala na uzyskanie dodatkowego 1,97 QALY oraz wiąże się ze zmniejszeniem liczby nawrotów (-0,29). Koszty całkowite są większe w przypadku terapii skojarzonej ( ), co wynika głównie z kosztów leków i monitorowania leczenia.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) w porównaniu z terapią standardową wyniosła ( ) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS. Bez wprowadzenia RSS ICUR z perspektywy NFZ wynosił 134 876,53 zł/QALY. Wyniki dla perspektywy wspólnej tylko nieznacznie różniły się od wyników z perspektywy NFZ (<0,01%).

Wyniki analizy wrażliwości nie prowadzą do zmiany wniosków z analizy. Największy wpływ na końcowe wyniki mają takie parametry jak: długość horyzontu analizy, czas trwania leczenia oraz uwzględnienie dyskontowania. W każdym z tych przypadków w analizie podstawowej przyjęto wartości parametrów zgodne ze wskazaniem wytycznych AOTMiT i założeń Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że terapia skojarzona w wariancie z RSS jest efektywna kosztowo z prawdopodobieństwem 96%. Dla wariantu bez RSS to prawdopodobieństwo wynosi 34%.

### *Wyniki innych analiz*

W toku przeglądu analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących analizy efektywności kosztowej terapii skojarzonej dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adjuwantowym zaawansowanego czerniaka. Odnaleziono natomiast opublikowaną pozytywną rekomendację agencji NICE dotyczącą zastosowania terapii skórzanej w leczeniu adjuwantowym.

### **NICE 2018**

Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym otrzymała pozytywną rekomendację NICE dotyczącą zastosowania u pacjentów z czerniakiem w stopniu III z mutacją BRAF V600 po całkowitej resekcji (wskazanie zgodne ze wskazaniem wnioskowanym w niniejszym raporcie). W ramach wniosku do agencji wykonano analizę ekonomiczną w oparciu o kohortowy model Markova (niniejsza analiza stanowi lokalną adaptację modelu złożonego i ocenianego przez NICE) w 50-letnim horyzoncie czasowym (interpretowanym jako horyzont dożywności). Parametry kliniczne zaczerpnięto głównie z badania COMBI-AD. Użyteczności również przyjęto na podstawie wyników badania COMBI-AD. Koszty i zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane brytyjskiego systemu ochrony zdrowia. W Tab. 51 zamieszczony wynik analizy w postaci parametru ICER i na podstawie średniego kursu funta oszacowano jego wartość w PLN. Jest ona mniejsza niż wartość ICER bez RSS uzyskana w tej



analizie. Z pewnością w pierwszej kolejności ma na to wpływ cena za mg substancji wchodzących w skład terapii skojarzonej (w modelu NICE jest niższa cena bez RSS), a także wprowadzenie do modelu założeń i kosztów z polskiej praktyki klinicznej.

**Tab. 51. Wynik analizy ekonomicznej NICE 2018 (NICE 2018).**

	ICER (£/QALY)	ICER (PLN/QALY)
Wskazana przez Komisję wartość ICER w rekomendacji NICE	£20,039	████████

1 £ = 4,9437 PLN (średni kurs NBP z dnia 18.02.2019, NBP 2019)

## 6 Wnioski

Zastosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wiąże się z uzyskaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych we wnioskowanej populacji w porównaniu z terapią standardową (obserwacja).

W wariacie analizie bez RSS terapia skojarzona jest efektywna kosztowo w porównaniu z terapią standardową (ICUR poniżej wartości progu efektywności kosztowej).



## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): do 8.10.2018;
- Cochrane Library: do 8.10.2018;
- EMBASE do 8.10.2018.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 52, Tab. 53, Tab. 54). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 18).

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

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

Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 55. Wyniki z włączonych publikacji opisano w rozdziale zawierającym dyskusję.

**Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 8.10.2018.**

1	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	2807
2	„Quality of Life”[Mesh]	167174
3	„Value of Life”[Mesh]	5616
4	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	10453
5	„Models, Economic”[Mesh]	13566
6	„Markov Chains”[Mesh]	12987

7	„Monte Carlo Method”[Mesh]	25844
8	„Decision Trees”[Mesh]	10305
9	economic* [tw]	617213
10	cost* [tw]	511339
11	costing* [tw]	4245
12	costly [tw]	30988
13	costed [tw]	303
14	price* [tw]	32475
15	pricing* [tw]	4696
16	pharmacoeconomic* [tw]	3667
17	„quality of life” [tw]	283216
18	qol* [tw]	32852
19	hrqol* [tw]	13531
20	“Quality adjusted life year*” [tw]	4452
21	qaly* [tw]	8820
22	cba [tw]	26176
23	cea [tw]	21024
24	cua [tw]	1087
25	utilit* [tw]	179774
26	markov* [tw]	25072
27	„monte carlo” [tw]	51343
28	„decision tree” [tw]	5763
29	„decision model” [tw]	1568
30	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)	1480012
31	dabrafenib [tw]	822
32	trametinib [tw]	805
33	„dabrafenib” [Supplementary Concept]	381
34	„trametinib” [Supplementary Concept]	352
35	JTP 74057	806
36	JTP74057	805
37	JTP-74057	806
38	GSK 1120212	805
39	GSK1120212	817
40	GSK-1120212	805
41	GSK 2118436	822
42	GSK2118436	829

43	GSK-2118436	822
44	mekinist	10
45	tafinlar	14
46	(#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45)	1209
47	(#30 and #46)	97

**Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 8.10.2018.**

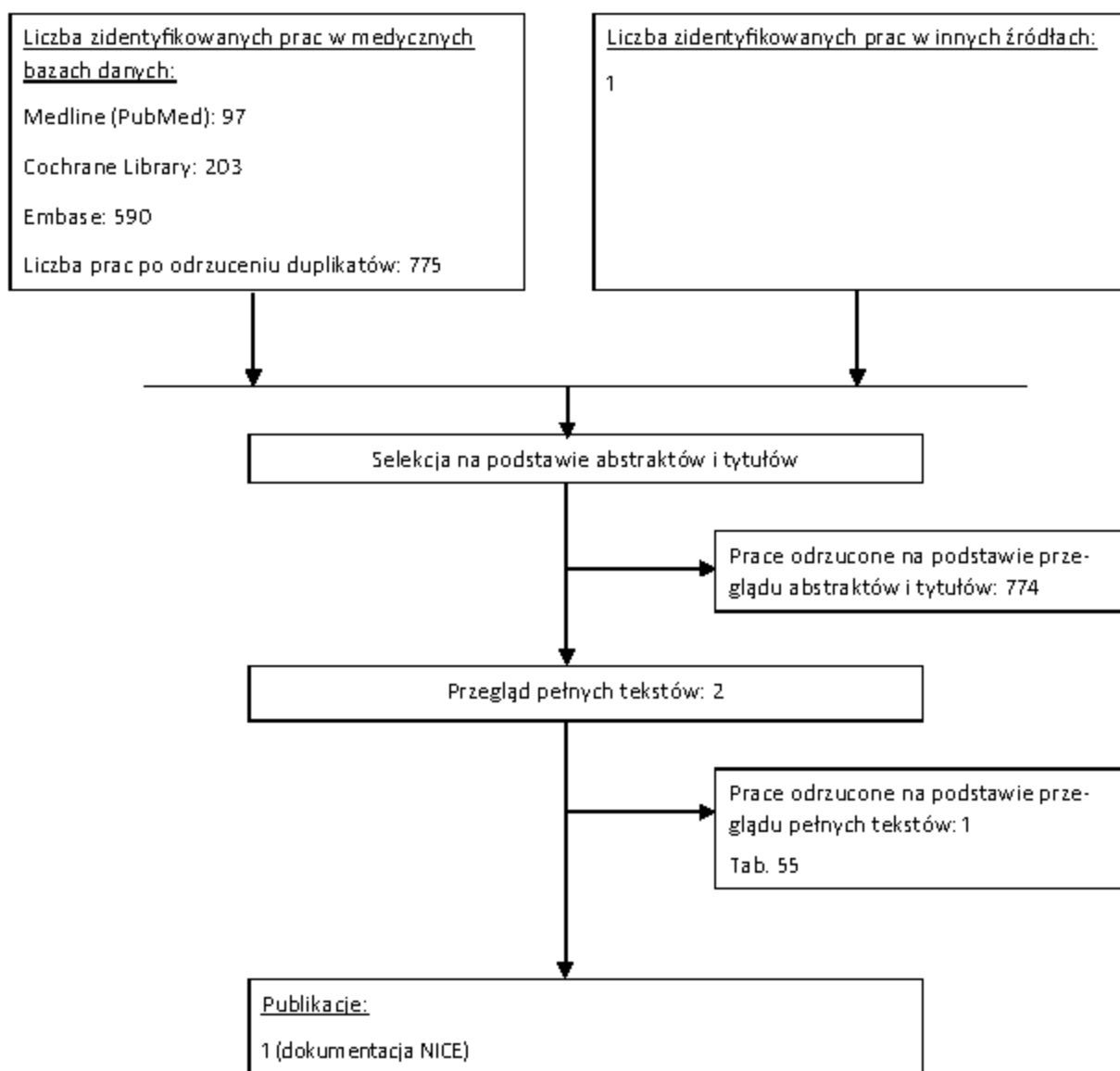
1	dabrafenib:ti,ab,kw	149
2	trametinib:ti,ab,kw	179
3	JTP 74057:ti,ab,kw	0
4	JTP74057:ti,ab,kw	0
5	JTP-74057:ti,ab,kw	0
6	GSK 1120212:ti,ab,kw	0
7	GSK1120212:ti,ab,kw	6
8	GSK-1120212:ti,ab,kw	0
9	GSK 2118436:ti,ab,kw	0
10	GSK2118436:ti,ab,kw	1
11	GSK-2118436:ti,ab,kw	0
12	mekinist:ti,ab,kw	1
13	tafinlar:ti,ab,kw	1
14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	203
	#14 Trials	203

**Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 8.10.2018.**

1	'trametinib'/exp OR 'trametinib' AND [embase]/lim	3465
2	'dabrafenib'/exp AND [embase]/lim	3012
3	'jtp 74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
4	'jtp74057':ab,ti AND [embase]/lim	0
5	'jtp-74057':ab,ti AND [embase]/lim	7
6	'gsk 1120212':ab,ti AND [embase]/lim	8
7	'gsk1120212':ab,ti AND [embase]/lim	149
8	'gsk-1120212':ab,ti AND [embase]/lim	8
9	'gsk 2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4
10	'gsk2118436':ab,ti AND [embase]/lim	82
11	'gsk-2118436':ab,ti AND [embase]/lim	4
12	mekinist:ab,ti AND [embase]/lim	18
13	tafinlar:ab,ti AND [embase]/lim	20

14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4632
15	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	552702
16	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	435805
17	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	212
18	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	20811
19	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	9072
20	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	215427
21	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	547286
22	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	36833
23	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	6801
24	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	53060
25	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	4322
26	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	301031
27	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	19229
28	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	20241
29	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	15145
30	cba:ab,ti AND [embase]/lim	10530
31	cea:ab,ti AND [embase]/lim	26919
32	cua:ab,ti AND [embase]/lim	982
33	69tility*:ab,ti AND [embase]/lim	31
34	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	19671
35	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	29931
36	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	109236
37	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	1548057
38	#14 AND #37	590

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 55. Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Przypis	Powód odrzucenia
Johnston KM, McPherson E, Osenenko K, Vergidis J, Levy AR, Peacock S. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015 Apr;15(2):229-42.	Brak informacji w przeglądzie o publikacjach dotyczących leczenia adjuwantowego.

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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

- MEDLINE (PubMed): do 4.10.2018;
- Cochrane Library: do 4.10.2018.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania użyteczności zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 56, Tab. 57). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 19).

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

<i>Metoda badania:</i>	użyteczności dla stanów zdrowia zgodnych z opisanymi w modelu; użyteczności wyznaczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D lub metodą bezpośrednią; w miarę możliwości z jednego źródła
<i>Populacja:</i>	pacjenci z czerniakiem złośliwym w leczeniu adjuwantowym
<i>Stan publikacji</i>	pełne teksty
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, polski

**Tab. 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 4.10.2018.**

1	EQ 5D [tw]	6309
2	EQ5D [tw]	453
3	EuroQoL [tw]	4386
4	EQ-5D-3L [tw]	556
5	Utility [tw]	174295
6	QALY [tw]	7246
7	Time trade-off [tw]	1058
8	standard gamble [tw]	801
9	cost-utility [tw]	4085
10	cost-effectiveness [tw]	52783
11	utilities [tw]	6156
12	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)	232267
13	„Melanoma”[Mesh]	87791

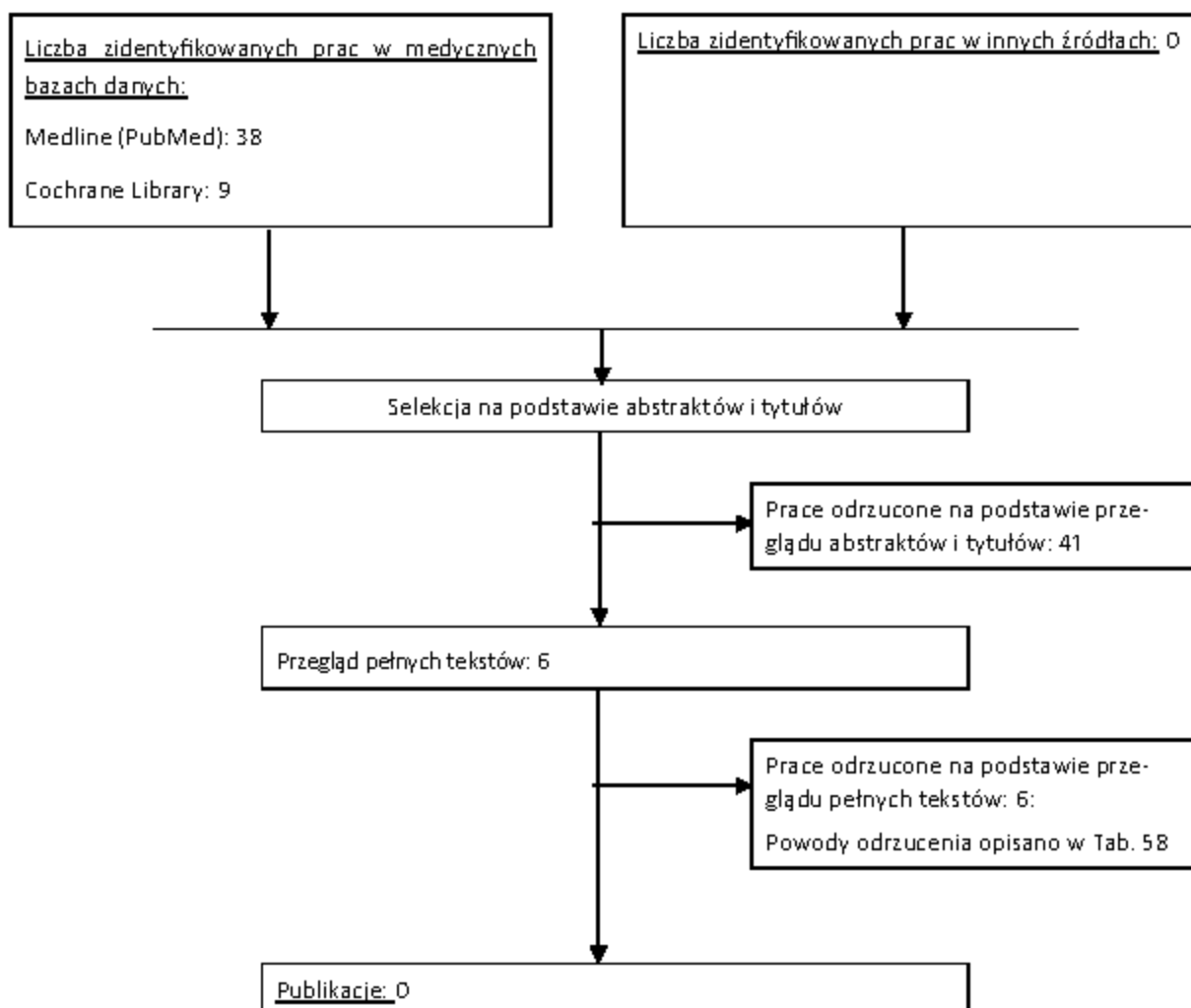


14	melanoma [tw]	120527
15	(#13 or #14)	120695
16	metastatic [tw]	200686
17	unresectable [tw]	16536
18	metastasis [tw]	320212
19	advanced [tw]	373005
20	metastases [tw]	148690
21	inoperable [tw]	12094
22	(#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21)	826743
23	adjuvant [tw]	155176
24	(#12 and #15 and #22 and #23)	38

**Tab. 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 4.10.2018.**

1	(EQ 5D):ti,ab,kw	2817
2	(EQ5D):ti,ab,kw	358
3	(EuroQoL):ti,ab,kw	1902
4	(EQ-5D-3L):ti,ab,kw	246
5	Utility:ti,ab,kw	10853
6	QALY:ti,ab,kw	1882
7	(Time trade-off):ti,ab,kw	237
8	(standard gamble):ti,ab,kw	81
9	(cost-utility):ti,ab,kw	1231
10	(cost-effectiveness):ti,ab,kw	13446
11	utilities:ab,ti,kw	702
12	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)	25910
13	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1522
14	melanoma:ti,ab,kw	4090
15	#13 or #14	4092
16	metastatic:ti,ab,kw	17769
17	metastasis:ti,ab,kw	14263
18	metastases:ti,ab,kw	7489
19	unresectable:ti,ab,kw	2850
20	inoperable:ti,ab,kw	1750
21	advanced:ti,ab,kw	39130
22	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	61590
23	adjuvant:ti,ab,kw	22355
23	#12 and #15 and #22 and #23	9

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 58. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Przypis	Powód odrzucenia
Cormier JN, Xing Y, Ding M, Cantor SB, Salter KJ, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, Ross M. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2007 Jun 10;25(17):2442-8.	Użyteczności uzyskane metodą bezpośrednią, nie ma użyteczności związanych z leczeniem TAF+MEK.
Hagen B, Trinh VA. Managing Side Effects of Vemurafenib Therapy for Advanced Melanoma. <i>J Adv Pract Oncol</i> . 2014 Nov-Dec;5(6):400-10.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Kirkwood JM, Dreno B, Hauschild A, Schadendorf D, Testori A, Hersey P, Jamoul C, Peeters O, and Therasse P. DERMA phase III trial of MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic (ASCI) as adjuvant therapy in patients with MAGE-A3-positive resected stage III melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011 29:15_suppl, TPS232-TPS232	Brak pełnego tekstu.
Luu C, Khushalani NI, Zager JS. Intralesional and systemic immunotherapy for metastatic melanoma. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2016 Dec;16(12):1491-1499.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

Przypis	Powód odrzucenia
Menzies AM, Long GV. New combinations and immunotherapies for melanoma: latest evidence and clinical utility. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2013 Sep;5(5):278-85.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.
Trinh VA, Davis JE, Anderson JE, Kim KB. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. <i>Ann Pharmacother.</i> 2014 Apr;48(4):519-29.	Brak wartości użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu.

## 7.3 Tablice trwania życia

Tab. 59. Tablica trwania życia (GUS 2017).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00446	0,00361	51	0,00724	0,00272
1	0,00028	0,00023	52	0,00797	0,00301
2	0,00019	0,00015	53	0,00877	0,00334
3	0,00013	0,00010	54	0,00964	0,00370
4	0,00010	0,00008	55	0,01059	0,00409
5	0,00009	0,00008	56	0,01161	0,00452
6	0,00009	0,00008	57	0,01270	0,00499
7	0,00009	0,00008	58	0,01386	0,00550
8	0,00009	0,00007	59	0,01509	0,00605
9	0,00009	0,00007	60	0,01640	0,00665
10	0,00010	0,00007	61	0,01778	0,00730
11	0,00010	0,00008	62	0,01922	0,00801
12	0,00011	0,00010	63	0,02073	0,00877
13	0,00013	0,00012	64	0,02231	0,00960
14	0,00017	0,00014	65	0,02394	0,01048
15	0,00022	0,00016	66	0,02565	0,01143
16	0,00032	0,00019	67	0,02741	0,01243
17	0,00045	0,00022	68	0,02926	0,01350
18	0,00059	0,00024	69	0,03121	0,01463
19	0,00071	0,00026	70	0,03329	0,01585
20	0,00080	0,00026	71	0,03555	0,01718
21	0,00085	0,00025	72	0,03806	0,01866
22	0,00088	0,00024	73	0,04086	0,02035
23	0,00090	0,00023	74	0,04404	0,02232
24	0,00093	0,00023	75	0,04765	0,02464
25	0,00097	0,00023	76	0,05174	0,02741
26	0,00101	0,00025	77	0,05635	0,03068
27	0,00105	0,00026	78	0,06148	0,03454
28	0,00109	0,00028	79	0,06715	0,03903
29	0,00114	0,00031	80	0,07332	0,04420
30	0,00121	0,00033	81	0,07999	0,05005
31	0,00128	0,00035	82	0,08713	0,05659
32	0,00136	0,00038	83	0,09474	0,06381
33	0,00145	0,00041	84	0,10280	0,07171
34	0,00154	0,00045	85	0,11135	0,08029
35	0,00165	0,00050	86	0,12041	0,08955
36	0,00177	0,00055	87	0,13001	0,09949

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
37	0,00191	0,00060	88	0,14024	0,11018
38	0,00207	0,00067	89	0,15116	0,12164
39	0,00225	0,00075	90	0,16272	0,13389
40	0,00246	0,00084	91	0,17525	0,14710
41	0,00270	0,00094	92	0,18851	0,16120
42	0,00298	0,00105	93	0,20250	0,17620
43	0,00329	0,00118	94	0,21722	0,19212
44	0,00364	0,00131	95	0,23268	0,20894
45	0,00402	0,00146	96	0,24886	0,22666
46	0,00444	0,00163	97	0,26575	0,24526
47	0,00490	0,00181	98	0,28334	0,26473
48	0,00541	0,00200	99	0,30162	0,28504
49	0,00596	0,00222	100	0,32054	0,30613
50	0,00657	0,00246	-		



<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------



		<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>		
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>



<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

		[REDACTED]
--	--	------------

## 7.5 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 1

Tab. 60. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja).\*

Ekspert	[Redacted]																	
	[Redacted]						[Redacted]						[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\*Na szaro zaznaczono przyjęte założenia na podstawie średnich wyników z ankiet.

Tab. 61. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące odczeków pacjentów z wykonywanymi badaniami kontrolnymi.\*



\*Na szaro zaznaczono przyjęte założenia na podstawie średnich wyników z ankiet.

Tab. 62. Zestawienie innych, wskazanych przez ekspertów, badań kontrolnych wykonywanych w ramach terapii standardowej.

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

Tab. 63. Zestawienie odsetków pacjentów z wykonywanymi do datkowymi badaniami w ramach terapii standardowej.

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



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

Tab. 64. Szczegółowe komentarze ekspertów klinicznych dotyczące badań kontrolnych w ramach terapii standardowej.

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

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

Tab. 65. Sposób oszacowania osetków pacjentów z TK i MRI OUN (badanie dodatkowe wskazane przez ekspertów w terapii standardowej).

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

## 7.6 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 2

Tab. 66. Szczegółowe wskazania ekspertów dotyczące odsetków pacjentów z badaniami w ramach kwalifikacji do PL.

[Redacted]	[Redacted]											
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]					
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]					
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					


Tab. 67. Szczegółowe wskazania ekspertów dotyczące osetków pacjentów z badaniami w ramach monitorowania w PL.




## 7.7 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych - pytanie 3

Tab. 68. Rozkład procentowy udziału poszczególnych schematów w ramach leczenia wznowy o dległej po pierwotnym leczeniu adjuwantowym.

	[Redacted]													
	[Redacted]							[Redacted]						
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]

Tab. 69. Rozkład procentowy udziału poszczególnych schematów w ramach leczenia wznowy odległej po obserwacji zastosowanej po zabiegu chirurgicznym.

	[Redacted]													
	[Redacted]							[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]
[Redacted]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]	[Bar]

## 7.8 Wycena świadczeń kosztochłonnych

**Tab. 70. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).**

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy	5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274,00
	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481,00
	5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00
	Średnia arytmetyczna		439,67

**Tab. 71. Wycena tomografii komputerowej głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).**

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
TK głowy	5.03.00.0000025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	171,00
	5.03.00.0000094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	277,00
	5.03.00.0000027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	351,00
	Średnia arytmetyczna		266,33

**Tab. 72. Wycena rezonansu magnetycznego głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).**

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
MRI głowy	5.03.00.0000075	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322,00
	5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00
	Średnia arytmetyczna		463,50

**Tab. 73. Wycena tomografii komputerowej innej okolicy anatomicznej (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ).**

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
TK innej okolicy anatomicznej	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192,00
	5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320,00
	5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00
	Średnia arytmetyczna		309,00



## 7.9 Wycena świadczeń kontraktowanych odrębnie

Tab. 74. Wycena pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, Załącznik 1 11/2019/DSOZ)

Procedura	Kod	Nazwa świadczenia	Wycena świadczenia [zł]
pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	5.10.00.0000103	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 714,00
	5.10.00.0000104	pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 021,00
	Średnia arytmetyczna		3 367,50

## 7.10 Zestawienie leków przeciwnadciśnieniowych

W poniższej tabeli (Tab. 75) zestawiono leki przeciwnadciśnieniowe niezłożone, które wykorzystano do oszacowania kosztu leczenia nadciśnienia (działanie niepożądane). Do oszacowania kosztu DDD stosowania leków przeciwnadciśnieniowych wykorzystano dane z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 stycznia 2019 r. oraz dane refundacyjne za okres od listopada 2017 r. do października 2018 r. (Komunikat DGL). Wartości DDD uzyskano ze strony WHO (WHO DDD). Na tej podstawie oszacowano średni koszt za DDD z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej ważony udziałem w refundacji poszczególnych opakowań leków.

Tab. 75. Koszt za DDD leków przeciwnadciśnieniowych niezłożonych (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL).

Kod EAN	Nazwa	Cena detaliczna [zł]	Wysokość do płaty świadczeniobiorcy [zł]	Udział	Koszt DDD NFZ [zł]	Koszt DDD wspólna [zł]
5909990109920	Sectral 200, tabl. powł., 200 mg	10,80	8,73	0,037%	0,14	0,72
5909990110018	Sectral 400, tabl. powł., 400 mg	20,10	12,77	0,010%	0,24	0,67
5909990642267	Adipine, tabl., 10 mg	12,27	3,68	0,346%	0,14	0,20
5909990642311	Adipine, tabl., 5 mg	7,19	2,89	0,183%	0,14	0,24
5909991230845	Agen 10, tabl., 10 mg	10,87	3,26	0,018%	0,13	0,18
5909991226909	Agen 10, tabl., 10 mg	11,73	3,52	0,022%	0,14	0,20
5909991099022	Agen 10, tabl., 10 mg	14,65	6,06	0,561%	0,14	0,24
5909991302184	Agen 10, tabletki, 10 mg	11,56	3,47	0,009%	0,13	0,19
5909991226916	Agen 10, tabl., 10 mg	22,13	6,64	0,018%	0,13	0,18
5909991067540	Agen 10, tabl., 10 mg	26,44	9,26	0,400%	0,14	0,22
5909991231811	Agen 5, tabl., 5 mg	5,83	1,75	0,022%	0,14	0,19
5909991098926	Agen 5, tabl., 5 mg	7,59	3,29	0,324%	0,14	0,25
5909991295226	Agen 5, tabletki, 5 mg	6,31	2,01	0,008%	0,14	0,21
5909991295233	Agen 5, tabl., 5 mg	12,18	3,65	0,000%	0,14	0,20

5909991067533	Agen 5, tabl., 5 mg	13,88	5,29	0,223%	0,14	0,23
5909991008734	Aldan, tabl., 10 mg	11,70	3,51	0,458%	0,14	0,20
5909991008635	Aldan, tabl., 5 mg	6,22	1,92	0,273%	0,14	0,21
5055565738177	Almiden, tabl., 10 mg	9,69	2,91	0,000%	0,11	0,16
5055565738191	Almiden, tabl., 10 mg	18,05	5,42	0,000%	0,11	0,15
5055565738078	Almiden, tabl., 5 mg	5,04	1,51	0,000%	0,12	0,17
5055565738092	Almiden, tabl., 5 mg	9,69	2,91	0,000%	0,11	0,16
5055565738108	Almiden, tabl., 5 mg	13,91	4,17	0,000%	0,11	0,15
5909991068073	Alneta, tabl., 10 mg	14,56	5,97	0,016%	0,14	0,24
5909991068097	Alneta, tabl., 10 mg	26,10	8,92	0,001%	0,14	0,22
5909991067977	Alneta, tabl., 5 mg	7,48	3,18	0,017%	0,14	0,25
5909991067991	Alneta, tabl., 5 mg	13,71	5,12	0,001%	0,14	0,23
5909990958008	Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	9,45	2,84	0,059%	0,11	0,16
5909990954254	Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	5,03	1,51	0,037%	0,12	0,17
5909990800551	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	9,79	2,94	0,206%	0,11	0,16
5909990800469	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	5,16	1,55	0,091%	0,12	0,17
5909991225650	Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	10,93	3,28	0,003%	0,13	0,18
5909990842698	Amlomyl, tabl., 10 mg	10,72	3,22	0,120%	0,13	0,18
5909991362195	Amlomyl, tabletki, 10 mg	10,08	3,02	0,000%	0,12	0,17
5909990842476	Amlomyl, tabl., 5 mg	6,01	1,80	0,050%	0,14	0,20
5909990642625	Amlonor, tabl., 10 mg	14,11	5,52	0,091%	0,14	0,24
5909990642618	Amlonor, tabl., 5 mg	7,25	2,95	0,048%	0,14	0,24
5909991361020	Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	9,82	2,95	0,000%	0,12	0,18
5909991371784	Amlopin 10 mg, tabletki, 10 mg	8,70	2,61	0,000%	0,11	0,16
5909991276027	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	10,36	3,11	0,152%	0,12	0,17
5909997218090	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	12,29	3,70	0,206%	0,14	0,20
5909997213699	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	12,39	3,80	0,060%	0,14	0,21
5909990048977	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	16,26	7,67	1,568%	0,14	0,27
5909997231501	Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	9,46	2,84	0,219%	0,11	0,16
5909991361013	Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	6,04	2,03	0,000%	0,14	0,22
5909991371708	Amlopin 5 mg, tabletki, 5 mg	5,66	1,70	0,000%	0,14	0,20
5909991200732	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	6,22	1,92	0,110%	0,14	0,21
5909997218113	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	6,91	2,61	0,218%	0,14	0,23
5909997213675	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	7,48	3,18	0,041%	0,14	0,25
5909990048939	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	8,33	4,03	0,949%	0,14	0,28
5909991337742	Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	6,16	1,86	0,021%	0,14	0,21
5909990799817	Amlotzek, tabl., 10 mg	18,82	10,23	2,239%	0,14	0,31

5909990799718	Amlozek, tabl., 5 mg	12,94	8,64	1,301%	0,14	0,43
5909991236687	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	11,73	3,52	0,011%	0,14	0,20
5909990565993	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	14,54	5,95	0,170%	0,14	0,24
5909990565986	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	7,47	3,17	0,090%	0,14	0,25
5909990907519	Cardilopin, tabl., 10 mg	13,43	4,84	0,115%	0,14	0,22
5909990907311	Cardilopin, tabl., 2.5 mg	5,21	3,06	0,043%	0,14	0,35
5909990907410	Cardilopin, tabl., 5 mg	6,91	2,61	0,115%	0,14	0,23
5909990794461	Finamlox, tabl., 10 mg	13,99	5,40	0,027%	0,14	0,23
5909990794430	Finamlox, tabl., 5 mg	6,91	2,61	0,010%	0,14	0,23
5909990993116	Normodipine, tabl., 10 mg	12,18	3,65	0,131%	0,14	0,20
5909990993017	Normodipine, tabl., 5 mg	6,29	1,99	0,053%	0,14	0,21
5909990963119	Tenox, tabl., 10 mg	14,56	5,97	0,134%	0,14	0,24
5909990963010	Tenox, tabl., 5 mg	7,48	3,18	0,062%	0,14	0,25
5909990421824	Tenox, tabl., 5 mg	21,23	8,34	0,012%	0,14	0,24
5909991283797	Vilpin, tabl., 10 mg	10,85	3,26	0,006%	0,14	0,19
5909991312374	Vilpin, tabletki, 10 mg	9,83	2,95	0,003%	0,12	0,18
5909991337599	Vilpin, tabl., 10 mg	9,83	2,95	0,001%	0,12	0,18
5909991042912	Vilpin, tabl., 10 mg	14,33	5,74	0,165%	0,14	0,24
5909991312367	Vilpin, tabletki, 5 mg	5,83	1,82	0,001%	0,14	0,21
5909990621217	Vilpin, tabl., 5 mg	7,20	2,90	0,043%	0,14	0,24
5909990370610	Atenold Sanofi 25, tabl., 25 mg	7,19	3,37	0,096%	0,19	0,36
5909990011414	Atenold Sanofi 50, tabl., 50 mg	7,19	3,37	0,069%	0,19	0,36
5909990118915	Lotensin, tabl. powl., 10 mg	21,48	18,86	0,037%	0,07	0,58
5909990119011	Lotensin, tabl. powl., 20 mg	31,33	26,08	0,049%	0,07	0,42
5909990118816	Lotensin, tabl. powl., 5 mg	15,54	15,44	0,005%	0,01	0,83
5909991197049	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	19,57	6,40	0,016%	0,22	0,33
5909991197056	Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	28,46	9,60	0,012%	0,21	0,32
5909991197070	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	10,28	3,20	0,041%	0,24	0,34
5909991197063	Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	15,05	4,80	0,020%	0,23	0,33
5909990813551	Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	10,47	3,20	0,004%	0,24	0,35
5909990813483	Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	5,34	3,27	0,008%	0,14	0,36
5909991152017	Bisoprolol VP, tabletki, 10 mg	10,02	3,20	0,000%	0,23	0,33
5909991151911	Bisoprolol VP, tabletki, 5 mg	5,13	3,20	0,000%	0,13	0,34
5909991015114	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	10,87	3,54	0,200%	0,24	0,36
5909991015015	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	6,66	4,59	0,237%	0,14	0,44
5909991066529	Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	19,19	6,40	0,051%	0,21	0,32
5909991066420	Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	10,10	3,20	0,095%	0,23	0,34

5909990633852	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	10,47	3,20	0,098%	0,24	0,35
5909990633869	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	20,09	6,40	0,085%	0,23	0,33
5909990633791	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	6,09	4,02	0,093%	0,14	0,41
5909990633807	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	10,55	3,22	0,143%	0,24	0,35
5909991097523	Sobycoor, tabl. powl., 10 mg	12,97	5,64	0,023%	0,24	0,43
5909991097554	Sobycoor, tabl. powl., 10 mg	24,92	10,26	0,043%	0,24	0,42
5909991097400	Sobycoor, tabl. powl., 5 mg	6,60	4,53	0,056%	0,14	0,44
5909991097448	Sobycoor, tabl. powl., 5 mg	12,97	5,64	0,105%	0,24	0,43
5909990430123	Atacand, tabl., 16 mg	30,31	11,49	0,320%	0,34	0,54
5909990430017	Atacand, tabl., 8 mg	15,98	11,28	0,001%	0,34	1,14
5909990430024	Atacand, tabl., 8 mg	15,23	5,82	0,038%	0,34	0,54
5909990739653	Candepres, tabl., 16 mg	28,93	10,11	0,217%	0,34	0,52
5909990739707	Candepres, tabl., 32 mg	44,65	13,40	0,089%	0,28	0,40
5909990739592	Candepres, tabl., 8 mg	15,24	5,83	0,050%	0,34	0,54
5909991306991	Candesartan Genoptim, tabl., 16 mg	23,26	6,98	0,011%	0,29	0,42
5909991306885	Candesartan Genoptim, tabl., 8 mg	12,44	3,73	0,002%	0,31	0,44
5909990937172	Carzap, tabl., 16 mg	26,09	7,83	0,208%	0,33	0,47
5909990937196	Carzap, tabl., 16 mg	52,53	15,76	0,243%	0,33	0,47
5909990937264	Carzap, tabl., 32 mg	49,56	14,87	0,197%	0,31	0,44
5909990937080	Carzap, tabl., 8 mg	13,83	4,42	0,047%	0,34	0,49
5909990937103	Carzap, tabl., 8 mg	27,57	8,75	0,043%	0,34	0,49
5909990962945	Kandesar, tabl., 16 mg	26,09	7,83	0,016%	0,33	0,47
5909990962839	Kandesar, tabl., 8 mg	13,83	4,42	0,001%	0,34	0,49
5909991020507	Kangen, tabl., 16 mg	23,69	7,11	0,002%	0,30	0,42
5909990772193	Karbis, tabl., 16 mg	29,49	10,67	0,474%	0,34	0,53
5909990772209	Karbis, tabl., 16 mg	53,20	15,96	1,098%	0,33	0,48
5909990772230	Karbis, tabl., 32 mg	53,20	15,96	0,455%	0,33	0,48
5909990772162	Karbis, tabl., 8 mg	15,53	6,12	0,101%	0,34	0,55
5909990772179	Karbis, tabl., 8 mg	29,83	11,01	0,142%	0,34	0,53
5909990801350	Ranacand, tabl., 16 mg	29,49	10,67	0,099%	0,34	0,53
5909990801367	Ranacand, tabl., 8 mg	16,21	6,80	0,018%	0,34	0,58
5909990678648	Czaprol, tabl. powl., 1 mg	8,82	8,82	0,001%	0,00	0,74
5909990678655	Czaprol, tabl. powl., 2,5 mg	14,19	12,44	0,016%	0,06	0,51
5909990678679	Czaprol, tabl. powl., 5 mg	23,16	19,22	0,060%	0,07	0,41
5909990066636	Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	5,32	5,32	0,005%	0,00	0,89
5909990066667	Cilan, tabl. powl., 1 mg	9,22	9,22	0,008%	0,00	0,77
5909990066780	Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	16,17	14,06	0,040%	0,07	0,54
5909990066803	Cilan, tabl. powl., 5 mg	26,09	21,87	0,114%	0,07	0,43
5909990141012	Cloпамid VP, tabl., 20 mg	7,71	2,31	0,041%	0,14	0,19
5909990482917	Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	11,23	3,78	0,028%	0,50	0,75

5909990483310	Dilzem 180 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	16,30	3,52	0,017%	0,57	0,72
5909990213214	Dilzem retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	9,63	4,84	0,026%	0,43	0,86
5909990112616	Oxycardil 120, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	11,09	3,64	0,078%	0,50	0,74
5909990416318	Oxycardil 180, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	16,22	3,44	0,029%	0,57	0,72
5909990121120	Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg	10,65	3,20	0,037%	0,50	0,71
5909990015030	Enarenal, tabl., 10 mg	6,12	4,01	0,044%	0,07	0,20
5909990015054	Enarenal, tabl., 10 mg	11,76	7,54	0,888%	0,07	0,20
5909990020836	Enarenal, tabl., 20 mg	11,24	7,02	0,045%	0,07	0,19
5909990020829	Enarenal, tabl., 20 mg	20,10	12,80	0,975%	0,06	0,17
5909990014934	Enarenal, tabl., 5 mg	3,88	3,88	0,012%	0,00	0,26
5909990014958	Enarenal, tabl., 5 mg	7,23	5,12	0,191%	0,07	0,24
5909990868414	Teveten, tabl. powł., 600 mg	25,45	20,75	0,002%	0,34	1,82
5909990344918	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	17,59	9,58	0,017%	0,14	0,31
5909990344819	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	12,49	8,48	0,013%	0,14	0,45
5909990223794	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	3,59	3,21	0,568%	0,01	0,12
5909990135028	Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	3,58	3,20	1,300%	0,01	0,12
5909991069919	Tanatril, tabl., 10 mg	20,14	18,39	0,013%	0,06	0,72
5909991070014	Tanatril, tabl., 20 mg	35,57	31,63	0,011%	0,07	0,64
5909991069810	Tanatril, tabl., 5 mg	8,96	8,96	0,002%	0,00	0,64
5909990975815	Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	8,73	3,90	1,000%	0,27	0,49
5909991276621	Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	14,14	4,48	0,411%	0,27	0,39
5909990957125	Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,33	2,50	0,000%	0,27	0,41
5909990644933	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,14	2,31	0,086%	0,27	0,40
5909990799398	Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,09	2,26	0,074%	0,27	0,39
5909991271671	Indapamide SR Mercapharm / Indasis SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	6,81	2,04	0,050%	0,27	0,38
5909990586806	Indapamidum 123ratio, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,15	2,32	0,019%	0,27	0,40
5909990863013	Indapen, tabl. powł., 2.5 mg	9,00	3,63	0,192%	0,27	0,45

5909990665907	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	8,38	3,55	0,695%	0,27	0,47
5909990223121	Indapres, tabl. powł., 2.5 mg	9,86	2,96	0,095%	0,23	0,33
5909991025014	Indix SR, tabl. o przedk. uwalnianiu, 1.5 mg	7,33	2,50	0,356%	0,27	0,41
5908289660401	Indix SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	20,45	6,14	0,023%	0,27	0,38
5909990012688	lpres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	8,81	3,98	0,241%	0,27	0,49
5909990834730	Ivipamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,16	2,33	0,023%	0,27	0,40
5909990770182	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	8,56	3,73	0,035%	0,27	0,48
5909990424801	Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,16	2,33	0,101%	0,27	0,40
5909990424849	Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	13,80	4,14	0,106%	0,27	0,38
5909990734993	Sympamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	7,14	2,31	0,111%	0,27	0,40
5909990738212	Tertensif SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	12,73	7,90	1,648%	0,27	0,71
5909990747085	Iprestan, tabl. powł., 150 mg	17,60	8,19	0,028%	0,34	0,63
5909990747122	Iprestan, tabl. powł., 300 mg	33,62	14,80	0,029%	0,34	0,60
5909991324575	Iprestan, tabletki powłokane, 300 mg	24,84	7,45	0,001%	0,31	0,44
5909990747054	Iprestan, tabl. powł., 75 mg	9,07	4,37	0,001%	0,34	0,65
5909990650521	Lacipil, tabl. powł., 2 mg	7,51	5,51	0,066%	0,14	0,54
5909990650620	Lacipil, tabl. powł., 4 mg	15,03	11,02	0,617%	0,14	0,54
5909990625697	Lacipil, tabl. powł., 6 mg	22,40	16,39	0,242%	0,14	0,53
5909991134907	Lapixen, tabl. powł., 2 mg	7,44	5,44	0,013%	0,14	0,53
5907695215205	Lapixen, tabl. powł., 2 mg	14,78	10,77	0,005%	0,14	0,53
5909991134938	Lapixen, tabl. powł., 4 mg	14,86	10,85	0,097%	0,14	0,53
5907695215212	Lapixen, tabl. powł., 4 mg	29,23	21,22	0,036%	0,14	0,52
5909991134969	Lapixen, tabl. powł., 6 mg	22,20	16,19	0,051%	0,14	0,53
5907695215229	Lapixen, tabl. powł., 6 mg	43,39	31,36	0,022%	0,14	0,52
5909991235826	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	7,37	5,26	0,009%	0,07	0,25
5909991013417	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	9,59	7,48	0,045%	0,07	0,32
5909991235819	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	14,36	10,14	0,019%	0,07	0,24
5909991013516	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	18,28	14,06	0,092%	0,07	0,30
5909991266608	LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	14,54	10,32	0,004%	0,07	0,24
5909991365691	LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	14,31	10,09	0,000%	0,07	0,24
5909991357337	LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	13,74	9,52	0,000%	0,07	0,23
5909991013318	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	4,79	4,79	0,005%	0,00	0,32

5909990939817	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	12,42	10,31	0,096%	0,07	0,41
5909990939916	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	19,98	15,76	0,174%	0,07	0,33
5909990939718	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	8,08	8,08	0,013%	0,00	0,54
5909990682447	Lisiprol, tabl., 10 mg	12,31	10,56	0,180%	0,06	0,44
5909990682461	Lisiprol, tabl., 20 mg	19,81	15,87	0,262%	0,07	0,35
5909990682409	Lisiprol, tabl., 5 mg	7,81	7,81	0,022%	0,00	0,56
5909991133122	Ranopri, tabl., 10 mg	9,34	7,59	0,051%	0,06	0,33
5909991133023	Ranopri, tabl., 20 mg	17,24	13,30	0,094%	0,07	0,31
5909991132927	Ranopri, tabl., 5 mg	4,64	4,64	0,010%	0,00	0,33
5909990702886	Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	14,10	4,69	0,021%	0,34	0,50
5909990674411	Cozaar, tabl. powl., 50 mg	15,00	5,59	0,130%	0,34	0,54
5909991108212	Lakea, tabl. powl., 50 mg	15,11	5,02	0,063%	0,34	0,50
5909990770601	Loreblok, tabl. powl., 50 mg	11,56	3,47	0,017%	0,29	0,41
5909991272340	Lorista, tabl. powl., 100 mg	17,00	5,10	0,010%	0,21	0,30
5909990638659	Lorista, tabl. powl., 100 mg	27,11	8,29	0,207%	0,34	0,48
5909991268404	Lorista, tabl. powl., 50 mg	9,28	2,78	0,007%	0,23	0,33
5909990818914	Lorista, tabl. powl., 50 mg	14,34	4,93	0,387%	0,34	0,51
5909991268411	Lorista, tabl. powl., 50 mg	17,00	5,10	0,027%	0,21	0,30
5909990649112	Lorista, tabl. powl., 50 mg	29,69	10,87	0,348%	0,34	0,53
5909991268428	Lorista, tabl. powl., 50 mg	24,25	7,28	0,043%	0,20	0,29
5909990649129	Lorista, tabl. powl., 50 mg	34,49	10,35	0,693%	0,29	0,41
5909991055110	Losacor, tabl. powl., 50 mg	15,91	5,82	0,174%	0,34	0,53
5909990639885	Losagen, tabl. powl., 50 mg	10,42	3,13	0,035%	0,26	0,37
5909990760770	Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg	9,29	2,79	0,003%	0,23	0,33
5909991297060	Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg	16,90	5,07	0,003%	0,21	0,30
5909991296940	Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg	9,24	2,77	0,023%	0,23	0,33
5909990956654	Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	15,33	5,24	0,003%	0,34	0,51
5909990862238	Losartanum 123ratio, tabl. powl., 50 mg	11,52	3,46	0,001%	0,27	0,38
5909990621439	Losartic, tabl. powl., 50 mg	14,39	4,98	0,059%	0,34	0,51
5909990573905	Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	16,15	6,06	0,407%	0,34	0,54
5909990724345	Presartan, tabl. powl., 50 mg	12,56	3,77	0,046%	0,29	0,42
5909990481118	Xartan, tabl. powl., 50 mg	23,38	13,29	0,346%	0,34	0,78
5909990887194	Zeprez, tabl. powl., 50 mg	11,27	3,38	0,005%	0,26	0,38
5909990034529	Metocard, tabl., 100 mg	8,70	4,88	0,050%	0,19	0,44
5909991073541	Selmet, tabl. powl., 50 mg	3,51	3,20	0,000%	0,03	0,35
5909990750290	Daneb, tabl., 5 mg	11,57	4,94	0,367%	0,24	0,41
5909990662425	Ebivol, tabl., 5 mg	13,93	6,60	0,507%	0,24	0,46
5909990662456	Ebivol, tabl., 5 mg	22,65	7,99	0,040%	0,24	0,38
5909990805495	Ivineb, tabl., 5 mg	11,73	5,10	0,088%	0,24	0,42
5909990685189	Nebicard, tabl., 5 mg	16,10	9,47	0,269%	0,24	0,58

5909990685202	Nebicard, tabl., 5 mg	23,64	9,95	0,287%	0,24	0,42
5909990689774	Nebilenin, tabl., 5 mg	16,55	9,92	0,742%	0,24	0,59
5909990670185	Nebilet, tabl., 5 mg	16,12	9,49	2,208%	0,24	0,58
5909990648719	Nebinad, tabl., 5 mg	15,60	8,97	0,131%	0,24	0,56
5909990673865	Nebispes, tabl., 5 mg	16,67	10,04	0,153%	0,24	0,60
5909990653300	NebivoLEK, tabl., 5 mg	12,82	6,19	0,220%	0,24	0,46
5907626703897	NebivoLEK, tabl., 5 mg	21,55	7,86	0,232%	0,24	0,38
5909990641000	Nebivor, tabl., 5 mg	38,58	14,15	0,014%	0,24	0,39
5909990640997	Nebivor, tabl., 5 mg	12,40	5,07	0,095%	0,24	0,41
5909990642809	Nedal, tabl., 5 mg	17,58	10,95	1,153%	0,24	0,63
5909990694778	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	4,92	4,92	0,033%	0,00	0,33
5909990694785	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	9,86	6,92	0,198%	0,10	0,33
5909990694761	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	7,71	4,77	0,067%	0,10	0,26
5909990694754	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	15,11	9,24	0,410%	0,10	0,25
5909990984954	Erbugen, tabl., 4 mg	7,89	5,78	0,000%	0,07	0,26
5909990957606	Perindanor, tabl., 4 mg	7,89	5,78	0,008%	0,07	0,26
5909990957774	Perindanor, tabl., 8 mg	15,56	11,34	0,002%	0,07	0,26
5909991263713	Prenessa, tabl., 4 mg	8,85	6,74	0,000%	0,07	0,30
5909990569311	Prenessa, tabl., 4 mg	13,56	11,45	0,285%	0,07	0,45
5909991263904	Prenessa, tabl., 8 mg	15,68	11,46	0,001%	0,07	0,26
5909990336081	Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	35,37	30,10	1,495%	0,07	0,47
5909990337774	Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	22,21	19,58	1,750%	0,07	0,59
5909991033507	Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	2,95	2,95	0,002%	0,00	0,94
5909991033590	Propranolol Accord, tabl. powl., 40 mg	5,58	3,20	0,005%	0,19	0,45
5909990112111	Propranolol WZF, tabl., 10 mg	3,80	3,80	0,024%	0,00	1,22
5909990112210	Propranolol WZF, tabl., 40 mg	6,93	4,55	0,075%	0,19	0,55
5909990707010	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	12,44	12,10	0,037%	0,02	0,62
5909990707119	Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	20,17	17,36	0,214%	0,07	0,50
5909991080129	Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	31,15	25,90	0,098%	0,07	0,42
5909990706914	Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	9,06	9,06	0,004%	0,00	0,91
5909991125516	Acurenal, tabl. powl., 10 mg	12,67	12,33	0,022%	0,02	0,63
5909991125615	Acurenal, tabl. powl., 20 mg	18,02	15,21	0,134%	0,07	0,45
5909990953882	Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30,21	24,59	0,028%	0,07	0,38
5909991125417	Acurenal, tabl. powl., 5 mg	9,00	9,00	0,003%	0,00	0,90
5909991165710	Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	15,58	12,77	0,031%	0,07	0,39



5909991340766	Ampril 10 mg, tabletki, 10 mg	15,56	12,80	0,001%	0,02	0,13
5909991308971	Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	16,70	12,80	0,002%	0,03	0,14
5909990571468	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	17,72	12,80	0,310%	0,04	0,15
5909990571475	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	33,51	25,60	0,078%	0,03	0,14
5909991347420	Ampril 10mg tabletki, tabletki, 10 mg	16,13	12,80	0,000%	0,03	0,13
5909990571499	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	9,44	6,40	0,148%	0,05	0,16
5909990571505	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	18,40	12,80	0,046%	0,05	0,15
5909990653379	Apo-Rami, tabl., 10 mg	19,57	11,95	0,242%	0,07	0,17
5909990653355	Apo-Rami, tabl., 2.5 mg	5,32	3,57	0,015%	0,06	0,19
5909990653362	Apo-Rami, tabl., 5 mg	10,35	6,41	0,126%	0,07	0,18
5909990337989	Axtil, tabl., 10 mg	21,56	13,13	2,696%	0,07	0,18
5909990337958	Axtil, tabl., 2.5 mg	5,85	3,74	0,189%	0,07	0,20
5909990337972	Axtil, tabl., 5 mg	11,30	7,08	1,216%	0,07	0,19
5909990962020	Ivpril, tabl., 10 mg	18,51	11,95	0,011%	0,06	0,17
5909990961955	Ivpril, tabl., 2.5 mg	5,13	3,38	0,003%	0,06	0,18
5909990961986	Ivpril, tabl., 5 mg	9,77	5,97	0,017%	0,07	0,17
5909991286132	Piramil, tabl., 10 mg	17,61	11,95	0,000%	0,05	0,16
5909991344603	Piramil, tabletki, 10 mg	15,56	12,80	0,002%	0,02	0,13
5909990661756	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	19,31	11,95	1,656%	0,07	0,17
5909990212170	Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	6,70	4,59	0,148%	0,07	0,22
5909990212248	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	10,91	6,69	1,044%	0,07	0,18
5909990924653	Polpril, tabl., 10 mg	20,02	12,16	3,660%	0,07	0,18
5909990694655	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	21,34	13,48	1,685%	0,07	0,19
5909990924608	Polpril, tabl., 2.5 mg	5,38	3,63	0,425%	0,06	0,19
5909990924646	Polpril, tabl., 5 mg	10,52	6,58	2,161%	0,07	0,19
5909990694631	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	11,06	7,12	0,759%	0,07	0,20
5909991093334	Ramicoor, tabl. powl., 10 mg	15,23	11,95	0,129%	0,03	0,14
5909991093280	Ramicoor, tabl. powl., 2.5 mg	4,38	3,20	0,013%	0,04	0,16
5909991093303	Ramicoor, tabl. powl., 5 mg	8,19	5,97	0,066%	0,04	0,15
5909991070540	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	17,50	11,95	0,003%	0,05	0,16
5909991070441	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	9,27	5,97	0,001%	0,06	0,17
5909990017461	Ramistad 10, tabl., 10 mg	15,23	11,95	0,068%	0,03	0,14
5909990017447	Ramistad 2,5, tabl., 2.5 mg	4,43	3,20	0,005%	0,04	0,16
5909990017454	Ramistad 5, tabl., 5 mg	8,64	5,97	0,043%	0,05	0,15
5909990916016	Tritace 10, tabl., 10 mg	21,35	13,49	8,887%	0,07	0,19
5909991367084	Tritace 10, tabletki, 10 mg	18,91	11,95	0,001%	0,06	0,17
5909990478217	Tritace 2,5, tabl., 2.5 mg	9,28	7,53	0,416%	0,06	0,33
5909990478316	Tritace 5, tabl., 5 mg	13,12	9,18	2,925%	0,07	0,23

5909991264673	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	15,91	11,95	0,025%	0,04	0,14
5909997203416	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	17,26	12,80	0,000%	0,04	0,14
5909997211992	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	17,26	12,80	0,000%	0,04	0,14
5909990610532	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	21,23	12,80	3,150%	0,07	0,18
5909991004392	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	58,87	38,40	0,025%	0,06	0,16
5909990610440	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	5,73	3,62	0,158%	0,07	0,19
5909991004378	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	16,33	10,01	0,003%	0,07	0,18
5909997212296	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	9,83	6,40	0,000%	0,06	0,16
5909990610495	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	11,13	6,91	1,183%	0,07	0,19
5909991004385	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30,92	19,20	0,017%	0,07	0,17
5909990891832	Actelsar, tabl., 40 mg	14,36	4,95	0,102%	0,34	0,51
5909990891863	Actelsar, tabl., 80 mg	27,17	8,35	0,748%	0,34	0,49
5909990440726	Micardis, tabl., 40 mg	25,07	15,66	0,046%	0,34	0,90
5909990440818	Micardis, tabl., 80 mg	22,34	12,93	0,004%	0,34	0,80
5909990440825	Micardis, tabl., 80 mg	34,15	15,33	0,429%	0,34	0,61
5909990936670	Polsart, tabl., 40 mg	17,49	8,08	0,277%	0,34	0,62
5909990936700	Polsart, tabl., 80 mg	33,43	14,61	1,052%	0,34	0,60
5909990463428	Pritor, tabl., 40 mg	19,86	10,45	0,012%	0,34	0,71
5909990463527	Pritor, tabl., 80 mg	26,41	7,92	0,159%	0,33	0,47
5909991060220	Telmabax, tabl., 40 mg	12,98	3,89	0,001%	0,32	0,46
5909991060268	Telmabax, tabl., 80 mg	24,39	7,32	0,003%	0,30	0,44
5909990992058	Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	14,25	4,84	0,018%	0,34	0,51
5909990992065	Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	27,05	8,23	0,141%	0,34	0,48
5909991036768	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	14,23	4,82	0,197%	0,34	0,51
5909991036867	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	26,89	8,07	1,013%	0,34	0,48
5909991229801	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	23,54	7,06	0,084%	0,29	0,42
5909991018429	Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	12,69	3,81	0,017%	0,32	0,45
5909991018436	Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	23,71	7,11	0,149%	0,30	0,42
5909990840472	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	17,23	7,82	0,006%	0,34	0,62
5909990840557	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	32,90	14,08	0,029%	0,34	0,59
5909990821839	Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	13,55	4,14	0,004%	0,34	0,48
5909990821792	Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	24,96	7,49	0,032%	0,31	0,45
5909990974863	Telmix, tabl., 40 mg	16,57	7,16	0,063%	0,34	0,59
5909990974887	Telmix, tabl., 40 mg	27,00	8,18	0,069%	0,34	0,48
5909990974979	Telmix, tabl., 80 mg	31,58	12,76	0,265%	0,34	0,56
5909990974993	Telmix, tabl., 80 mg	51,38	15,41	0,337%	0,32	0,46
5909990902002	Telmizek, tabl., 40 mg	17,91	8,50	0,332%	0,34	0,64
5909990902095	Telmizek, tabl., 80 mg	34,03	15,21	1,374%	0,34	0,61

5909991361969	Telmizek, tabletki, 80 mg	22,92	6,88	0,000%	0,29	0,41
5909990818082	Tezeo, tabl., 40 mg	17,18	7,77	0,072%	0,34	0,61
5909991086626	Tezeo, tabl., 40 mg	27,13	8,31	0,104%	0,34	0,48
5909990818150	Tezeo, tabl., 80 mg	32,76	13,94	0,271%	0,34	0,59
5909991086633	Tezeo, tabl., 80 mg	51,65	15,50	0,469%	0,32	0,46
5909997077628	Tolura, tabl., 40 mg	32,16	13,34	0,156%	0,34	0,57
5909997077635	Tolura, tabl., 40 mg	39,42	11,83	0,148%	0,33	0,47
5909997077697	Tolura, tabl., 80 mg	61,70	24,05	0,717%	0,34	0,55
5909997077703	Tolura, tabl., 80 mg	75,16	22,55	0,747%	0,31	0,45
5909997077604	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	17,85	8,44	0,113%	0,34	0,64
5909997077673	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	33,18	14,36	0,526%	0,34	0,59
5909990941841	Zanacodar, tabl., 40 mg	12,69	3,81	0,068%	0,32	0,45
5909990941926	Zanacodar, tabl., 80 mg	23,82	7,15	0,312%	0,30	0,43
5909990870905	Apo-Valsart, tabl. powl., 160 mg	22,92	6,88	0,023%	0,29	0,41
5909990870561	Apo-Valsart, tabl. powl., 80 mg	14,51	5,10	0,009%	0,34	0,52
5909990773763	Avasart, tabl. powl., 160 mg	26,89	8,07	0,327%	0,34	0,48
5909990773695	Avasart, tabl. powl., 80 mg	14,39	4,98	0,106%	0,34	0,51
5909990688739	Awalone, tabletki powlekane, 160 mg	21,44	6,43	0,055%	0,27	0,38
5909990688548	Awalone, tabletki powlekane, 80 mg	11,51	3,45	0,011%	0,29	0,41
5909991230395	Axudan, tabl. powl., 160 mg	20,31	6,09	0,002%	0,25	0,36
5909990831067	Axudan, tabl. powl., 160 mg	28,36	9,54	0,522%	0,34	0,51
5909991253912	Axudan, tabletki powlekane, 160 mg	20,71	6,21	0,011%	0,26	0,37
5909990831081	Axudan, tabl. powl., 160 mg	42,64	12,79	0,206%	0,27	0,38
5909990831159	Axudan, tabl. powl., 320 mg	48,43	14,53	0,265%	0,30	0,43
5909990830961	Axudan, tabl. powl., 80 mg	14,96	5,55	0,120%	0,34	0,53
5909991253226	Axudan, tabletki powlekane, 80 mg	11,39	3,42	0,003%	0,28	0,41
5909990830985	Axudan, tabl. powl., 80 mg	22,18	6,65	0,046%	0,28	0,40
5909990751877	Bespres, tabl. powl., 160 mg	26,89	8,07	0,442%	0,34	0,48
5909991350680	Bespres, tabletki powlekane, 160 mg	20,42	6,13	0,001%	0,26	0,36
5909990751594	Bespres, tabl. powl., 80 mg	14,23	4,82	0,147%	0,34	0,51
5909990929238	Diovan, tabl. powl., 160 mg	18,93	9,52	0,004%	0,34	0,68
5909990929214	Diovan, tabl. powl., 160 mg	35,96	17,14	0,145%	0,34	0,64
5909990929115	Diovan, tabl. powl., 80 mg	23,47	14,06	0,014%	0,34	0,84
5909990686254	Ivisart, tabl., 160 mg	22,11	6,63	0,062%	0,28	0,39
5909990685981	Ivisart, tabl., 80 mg	11,69	3,51	0,010%	0,29	0,42
5909991055929	Nortivan Neo, tabletki powlekane, 160 mg	21,33	6,40	0,038%	0,27	0,38

5909991055899	Nortivan Neo, tabletki powlekane, 80 mg	11,44	3,43	0,010%	0,29	0,41
5909990682065	Tensart, tabl. powl., 160 mg	25,44	7,63	0,633%	0,32	0,45
5909990681877	Tensart, tabl. powl., 80 mg	14,39	4,98	0,090%	0,34	0,51
5909991299590	Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	21,44	6,43	0,019%	0,27	0,38
5909991299583	Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	11,51	3,45	0,003%	0,29	0,41
5909990818983	Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	56,10	16,83	1,408%	0,33	0,47
5909990818990	Valsacor 160 mg tabletki, tabl. powl., 160 mg	79,36	23,81	0,100%	0,31	0,44
5909990074969	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	27,46	8,64	1,742%	0,34	0,49
5909990779147	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	52,97	15,89	0,600%	0,33	0,47
5909991261801	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	41,05	12,32	0,040%	0,26	0,37
5909991216306	Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	38,46	11,54	0,007%	0,24	0,34
5909990818853	Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	29,72	9,55	0,171%	0,34	0,50
5909990074945	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	14,51	5,10	0,290%	0,34	0,52
5909990818860	Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	41,63	12,49	0,008%	0,32	0,46
5909990857081	Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	21,31	6,39	0,023%	0,27	0,38
5909990856954	Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	11,50	3,45	0,006%	0,29	0,41
5909990986057	Valsartan Aurobindo, tabl. powl., 160 mg	21,33	6,40	0,001%	0,27	0,38
5909991266455	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	21,42	6,43	0,073%	0,27	0,38
5909991266479	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	40,22	12,07	0,027%	0,25	0,36
5909991266387	Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 80 mg	11,50	3,45	0,020%	0,29	0,41
5909990693276	Valsotens, tabl. powl., 160 mg	23,49	7,05	0,127%	0,29	0,42
5909990804580	Valtap, tabl. powl., 160 mg	28,36	9,54	0,194%	0,34	0,51
5909991344375	Valtap, tabletki powlekane, 160 mg	20,42	6,13	0,000%	0,26	0,36
5909991088118	Valtap, tabl. powl., 160 mg	44,80	13,44	0,183%	0,28	0,40
5909990804542	Valtap, tabl. powl., 80 mg	14,96	5,55	0,049%	0,34	0,53
5909991088101	Valtap, tabl. powl., 80 mg	22,91	6,87	0,044%	0,29	0,41
5909991202330	Valzek, tabl., 160 mg	25,18	7,55	1,164%	0,31	0,45
5909991202286	Valzek, tabl., 80 mg	13,37	4,01	0,420%	0,33	0,48
5909990827480	Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28,36	9,54	1,163%	0,34	0,51

5909990827459	Vanatex, tabl. powł., 80 mg	14,96	5,55	0,308%	0,34	0,53
5909991003081	Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	26,86	8,06	0,000%	0,34	0,48
5909991002794	Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	14,21	4,80	0,000%	0,34	0,51
5909990045419	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	8,17	3,20	0,020%	0,50	0,82
5909990045211	Staveran 40, tabl. powł., 40 mg	3,21	3,21	0,004%	0,00	0,96
5909990045310	Staveran 80, tabl. powł., 80 mg	5,88	3,63	0,011%	0,34	0,88
Średni ważony udziałem w refundacji koszt za mg					0,18	0,36

## 7.11 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 76 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 2.</b> Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 lutego 2019 r.
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.11 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3.1
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	

<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale Metody
<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe Tafinlar® i Mekinist®.
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.13
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.11
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej. Rozdział 2.2
<p><b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy. Rozdział 2.3
<p><b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w rozdziale 7.1
<p><b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.....	10
Ryc. 2. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów RFS do krzywej z badania COMBI-AD wg kryterium BIC. ....	11
Ryc. 3. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów PFS do krzywej TT2L z badania COMBI-AD wg kryterium BIC. ....	13
Ryc. 4. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów PFS do krzywej TT2L z badania COMBI-AD wg kryterium AIC. ....	14
Ryc. 5. Wyniki najlepszego dopasowania rozkładów OS do krzywej 2LOS z badania COMBI-AD wg kryterium BIC. ....	15
Ryc. 6. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie RFS dla leczenia adjuwantowego oraz terapii standardowej (obserwacja) na podstawie wyników z badania COMBI-AD. ....	16
Ryc. 7. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie RFS po lokalnej wznowie na podstawie wyników z badania COMBI-AD.....	16
Ryc. 8. Rozkład możliwych do wystąpienia zdarzeń w stanie wznowy odległej na podstawie wyników z badania COMBI-AD.....	17
Ryc. 9. Tabela z protokołu badania COMBI-AD zawierająca wartości średnich dawek dziennych. ....	22
Ryc. 10. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ. ....	57
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ.....	57
Ryc. 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu z RSS z perspektywy wspólnej. ....	58
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla wariantu z RSS z perspektywy wspólnej. ....	58
Ryc. 14. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ. ....	59
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla wariantu bez RSS z perspektywy NFZ.....	59
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej dla wariantu bez RSS z perspektywy wspólnej. ....	60
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla wariantu bez RSS z perspektywy wspólnej. ....	60
Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....	70
Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji użyteczności (diagram PRISMA).....	73



## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Charakterystyka pacjentów w badaniu COMBI-AD. ....	9
Tab. 3. Wartości średnie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami w pierwszej i drugiej linii leczenia we wznowie w zależności od wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub zastosowania terapii standardowej (obserwacja) - wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych.....	17
Tab. 4. Częstość działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia w badaniu COMBI-AD.....	18
Tab. 5. Cena preparatów Tafinlar® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ.....	20
Tab. 6. Cena preparatów Mekinist® na podstawie cen zamieszczonych w Obwieszczeniu MZ.....	21
Tab. 7. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia terapią skojarzoną dabrafenib + trametynib na podstawie oszacowania autorów modelu bazującego na wynikach poszczególnych pacjentów z badania COMBI-AD. ....	22
Tab. 8. Zestawienie cen substancji czynnych stosowanych w I i II linii leczenia wznowy odległej w ramach programów lekowych i chemioterapii. ....	24
Tab. 9. Prawdopodobieństwo zakończenia leczenia we wznowie w II linii dla wszystkich terapii podstawie oszacowania autorów modelu bazującego na wynikach badania CheckMate 037. ....	25
Tab. 10. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. ....	26
Tab. 11. Koszt podania leków z PL 59 w ramach hospitalizacji jednodniowej w programie lekowym (Załącznik 1k 7/2019/DGL). ....	26
Tab. 12. Koszt 1 podania dakarbazyny (5 dni) w ramach hospitalizacji onkologicznej dla chemioterapii (Załącznik 1e 56/2018/DGL).....	26
Tab. 13. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 7/2019/DGL (Załącznik 1k 7/2019/DGL). ....	27
Tab. 14. Podsumowanie rocznego kosztu porad ambulatoryjnych w PL. ....	27
Tab. 15. Informacja o finansowaniu świadczenia w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Zarządzenie 22/2018/DSOZ i 64/2018/DSOZ) oraz w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie (Zarządzenie 11/2019/DSOZ) dla badań wymienionych w harmonogramie programu lekowego dabrafenibu + trametynibu.....	27
Tab. 16. Wycena świadczenia kontraktowanego odrębnie - badanie wykrywające mutację BRAF V600 (Załącznik 1 11/2019/DSOZ).....	29
Tab. 17. Wycena świadczeń specjalistycznych (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ).....	29
Tab. 18. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu diagnostyki w PL. ....	30
Tab. 19. Oszacowanie kosztów świadczeń kosztochłonnych i kontraktowanych odrębnie. ....	31
Tab. 20. Założenia dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej przyjęte na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych. ....	32

Tab. 21. Wycena porad ambulatoryjnych i badań kontrolnych w ramach terapii standardowej (Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ). .....	33
Tab. 22. Wycena świadczeń kosztochłonnych (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ). .....	33
Tab. 23. Wycena diagnostyki w programach lekowych dla poszczególnych schematów leczenia w I i II linii w stanie wznowy odległej (Załącznik 1l 7/2019/DGL).....	34
Tab. 24. Koszt diagnostyki w ramach chemioterapii (Załącznik 1 (1j) 9/2019/DGL).....	34
Tab. 25. Sumaryczne koszty leczenia działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia. ....	35
Tab. 26. Oszacowanie kosztu leczenia nadciśnienia. ....	36
Tab. 27. Koszt hospitalizacji z powodu gorączki na podstawie statystyki JGP z 2016 roku (JGP 2016). .....	36
Tab. 28. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2017 (Sprawozdanie Hospicjum 2017). .....	37
Tab. 29. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Załącznik 1 74/2018/DSOZ). .....	37
Tab. 30. Koszty świadczeń w opiece paliatywnej z losowo wybranych ośrodków (Informator o umowach). .....	37
Tab. 31. Średnie wartości wskaźnika użyteczności EQ-5D z badania COMBI-AD (dane wnioskodawcy, EQ-5D COMBI-AD).....	38
Tab. 32. Wyniki estymacji parametrów metodą GEE na podstawie danych z badania COMBI-AD (dane wnioskodawcy, EQ-5D COMBI-AD). .....	39
Tab. 33. Oszacowane wartości użyteczności wykorzystane w analizie.....	39
Tab. 34. Wartości użyteczności dla populacji generalnej z podziałem na wiek i płeć (Golicki 2015). .....	40
Tab. 35. Zestawienie parametrów modelu. ....	40
Tab. 36. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	45
Tab. 37. Parametry i rozkłady tych parametrów uwzględnione w analizie probabilistycznej. ....	46
Tab. 38. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ z RSS.....	48
Tab. 39. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ bez RSS.....	48
Tab. 40. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej z RSS.....	49
Tab. 41. Wyniki scenariusza podstawowego z perspektywy wspólnej bez RSS.....	49
Tab. 42. Cena progowa preparatu Tafinlar® dla scenariusza podstawowego. ....	50
Tab. 43. Cena progowa preparatu Mekinist® dla scenariusza podstawowego. ....	50
Tab. 44. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS. ....	50
Tab. 45. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS. ....	51
Tab. 46. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej z RSS.....	52
Tab. 47. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej bez RSS. ....	53
Tab. 48. Cena progowa dabrafenibu w analizie wrażliwości. ....	54
Tab. 49. Cena progowa trametynibu w analizie wrażliwości. ....	55
Tab. 50. Wyniki analizy probabilistycznej. ....	56

Tab. 51. Wynik analizy ekonomicznej NICE 2018 (NICE 2018). .....	64
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 8.10.2018. ....	66
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane na dzień 8.10.2018. ....	68
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie EMBASE na dzień 8.10.2018. ....	68
Tab. 55. Publikacje odrzucone w toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia. ....	70
Tab. 56. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed na dzień 4.10.2018. ....	71
Tab. 57. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane na dzień 4.10.2018. ....	72
Tab. 58. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia. ....	73
Tab. 59. Tablica trwania życia (GUS 2017). ....	75
Tab. 60. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące zużycia zasobów w ramach terapii standardowej (obserwacja).*	85
Tab. 61. Szczegółowe wyniki ankiety wśród 6 ekspertów klinicznych dotyczące odsetków pacjentów z wykonywanymi badaniami kontrolnymi.*	86
Tab. 62. Zestawienie innych, wskazanych przez ekspertów, badań kontrolnych wykonywanych w ramach terapii standardowej. ....	86
Tab. 63. Zestawienie odsetków pacjentów z wykonywanymi dodatkowymi badaniami w ramach terapii standardowej. ....	87
Tab. 64. Szczegółowe komentarze ekspertów klinicznych dotyczące badań kontrolnych w ramach terapii standardowej. ....	88
Tab. 65. Sposób oszacowania odsetków pacjentów z TK i MRI OUN (badanie dodatkowe wskazane przez ekspertów w terapii standardowej). ....	89
Tab. 66. Szczegółowe wskazania ekspertów dotyczące odsetków pacjentów z badaniami w ramach kwalifikacji do PL. ....	90
Tab. 67. Szczegółowe wskazania ekspertów dotyczące odsetków pacjentów z badaniami w ramach monitorowania w PL. ....	91
Tab. 68. Rozkład procentowy udziału poszczególnych schematów w ramach leczenia wznowy odległej po pierwotnym leczeniu adjuwantowym. ....	93
Tab. 69. Rozkład procentowy udziału poszczególnych schematów w ramach leczenia wznowy odległej po obserwacji zastosowanej po zabiegu chirurgicznym. ....	94
Tab. 70. Wycena tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ). ....	95
Tab. 71. Wycena tomografii komputerowej głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ) ....	95
Tab. 72. Wycena rezonansu magnetycznego głowy (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ) ....	95
Tab. 73. Wycena tomografii komputerowej innej okolicy anatomicznej (Załącznik 1b 22/2018/DSOZ). ....	95
Tab. 74. Wycena pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, Załącznik 1 11/2019/DSOZ) ....	96

Tab. 75. Koszt za DDD leków przeciwnadciśnieniowych niezłożonych (Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL) .....	96
Tab. 76 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	108

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- CheckMate 037** Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):383-90.
- CheckMate 066** Paly V, Colby C, Gillo teau I, Exuzides A, Briggs A. Predictors Of Utility Over Time Among Patients With Treatment-Naive Advanced Melanoma From The Phase 3 Checkmate 066 Trial. *Value Health.* 2015;18(7):A474. Epub 2015/11/05.
- ChPL Detimedac®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Detimedac® [https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-692\\_N-29057-20150822000043.pdf](https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-692_N-29057-20150822000043.pdf)
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda® [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135470/anx\\_135470\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135470/anx_135470_pl.pdf)
- ChPL Mekinist®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist® [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx\\_135479\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf) [dostęp: 30.08.2018].
- ChPL Tafinlar®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar® [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137593/anx\\_137593\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524137593/anx_137593_pl.pdf) [dostęp: 30.08.2018].
- coBRIM** Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.  
Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248-60.
- COMBI-AD** Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala 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 RKirkwood J. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:1813-1823.
- COMBI-v** Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1389-98.
- EQ-5D COMBI-AD** Dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, dostarczone przez wnioskodawcę.
- GUS 2017** Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2017 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-2,12.html> [dostęp: 13.02.2019]
- Informator o umowach** Strona internetowa NFZ. Informator o zawartych umowach w 2018 roku. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx?OW=01> [dostęp: 01.10.2018].
- JGP 2016** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 13.02.2019].

<b>NBP 2019</b>	Tabela średnich kursów walut w NBP na dzień 18 lutego 2019 roku. <a href="https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&amp;c=/ascx/tabarch.ascx&amp;n=a034z190218">https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&amp;c=/ascx/tabarch.ascx&amp;n=a034z190218</a> [dostęp: 18.02.2019].
<b>NICE 2018</b>	Rekomendacja NICE dot. wniosku terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib [TA544] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta544">https://www.nice.org.uk/guidance/ta544</a> [dostęp: 18.02.2019].
<b>Novartis 2017</b>	Novartis. COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBination with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. 2017.
<b>Komunikat DGL</b>	Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość refundacji opakowań substancji czynnych w latach 2017-2018. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a> [dostęp: 13.02.2019].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019.
<b>Robert 2014</b>	Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(4):320-30. Epub 2014/11/18.
<b>Robert 2015</b>	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372(26):2521-32.
<b>Rozporządzenie 2012</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Salama 2013</b>	Salama AK, de Rosa N, Scheri RP, Pruitt SK, Herndon JE, Marcello J, et al. Hazard-rate analysis and patterns of recurrence in early stage melanoma: moving towards a rationally designed surveillance strategy. <i>PLoS One.</i> 2013;8(3):e57665.
<b>Sprawozdanie Hospicjum 2017</b>	Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2017. <a href="http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-FINANSOWE-BILANS-RACHUNEK-ZYSK%3893W-I-STRAT-2017.pdf">http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2016/07/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-FINANSOWE-BILANS-RACHUNEK-ZYSK%3893W-I-STRAT-2017.pdf</a> [dostęp: 13.02.2019]
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>WHO DDD</b>	<a href="http://www.whocc.no/atc_ddd_index/">http://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> [dostęp: 13.02.2019].
<b>Załącznik 1k 7/2019/DGL</b>	Załącznik 1k do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r.
<b>Załącznik 1l 7/2019/DGL</b>	Załącznik 1l do Zarządzenia nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r.
<b>Załącznik 1e 56/2018/DGL</b>	Załącznik 1e do Zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r.
<b>Załącznik 1 (1j) 9/2019/DGL</b>	Załącznik 1 (1j) do Zarządzenia nr 9/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2019 r.
<b>Załącznik 1b 22/2018/DSOZ</b>	Załącznik 1b do Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r.
<b>Załącznik 1 (5a) 64/2018/DSOZ</b>	Załącznik 1 (5a) do Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r.

<b>Załącznik 6 80/2014/DGL</b>	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych. Załącznik nr 6 do Zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
<b>Załącznik 1 74/2018/DSOZ</b>	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r.
<b>Załącznik 1 11/2019/DSOZ</b>	Załącznik 1 do Zarządzenia nr 11/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2019 r.