

Analiza Ekonomiczna

BRAFTOVI[®] (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI[®] (binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2018 r.

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	11
ANALIZA EKONOMICZNA	14
1 Cel analizy.....	15
2 Problem decyzyjny	15
2.1 Populacja	15
2.2 Oceniana interwencja	16
2.3 Komparator.....	16
2.4 Efekty zdrowotne.....	16
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego EncoBini® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	17
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	21
3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	22
3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	24
3.4 Rekomendacje zagraniczne	25
4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności.....	26
4.1 Strategia analityczna.....	26
4.2 Technika analityczna.....	27
4.3 Perspektywa analizy.....	28
4.4 Horyzont czasowy	28
4.5 Długość cyklu modelu	28
4.6 Dyskontowanie	29
4.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	29
4.8 Parametry kliniczne modelu	32
4.8.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	33
4.8.2 Całkowite przeżycie (OS)	35
4.8.3 Czas trwania aktywnego leczenia (TTD)	39

4.8.4	Zdarzenia niepożądane	41
4.9	Użyteczności stanów zdrowia	42
4.9.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	42
4.9.2	Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia	45
4.10	Analiza kosztów	47
4.10.1	Koszty jednostkowe leków	47
4.10.1.1	EncoBini	48
4.10.1.2	Komparatory	49
4.10.1.3	Leki w kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego.....	50
4.10.2	Koszty lekowe na cykl modelu	53
4.10.2.1	EncoBini	53
4.10.2.2	Komparatory	54
4.10.3	Koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego.....	55
4.10.4	Koszty administracji (podania) leków.....	57
4.10.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	58
4.10.6	Koszty diagnostyki i monitorowania.....	60
4.10.7	Koszt leczenia wspomagającego	61
4.10.8	Koszt związany z progresją choroby.....	63
4.10.9	Koszty opieki terminalnej.....	63
5	Walidacja modelu.....	64
5.1	Walidacja wewnętrzna modelu	64
5.2	Walidacja konwergencji.....	67
5.3	Walidacja zewnętrzna.....	67
5.3.1	Mediana czasu wolnego od progresji choroby.....	68
5.3.2	Mediana czasu przeżycia całkowitego.....	68
5.3.3	Odsetki przeżycia całkowitego do 3 lat od rozpoczęcia leczenia.....	69
5.3.4	Mediana czasu do przerwania leczenia.....	69
5.3.5	Wpływ nowych technologii na postęp w leczeniu czerniaka.....	70
6	Zestawienie parametrów modelu	71
6.1	Analiza podstawowa	71
6.2	Deterministyczna analiza wrażliwości (AW).....	75
6.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	80

7	Wyniki analizy ekonomicznej.....	83
7.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	83
7.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)	85
7.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)	86
7.4	Wyniki analizy wrażliwości	87
7.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	87
7.4.1.1	Porównanie z dabrafenibem i trametynibem	87
7.4.1.2	Porównanie z kobimetynibem i wemurafenibem	100
7.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	113
7.4.2.1	Porównanie z dabrafenibem i trametynibem	113
7.4.2.2	Porównanie z kobimetynibem i wemurafenibem	115
7.5	Analiza wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji	118
8	Ograniczenia analizy	119
9	Dyskusja	122
10	Wnioski końcowe	125
11	Załączniki.....	126
11.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	126
11.2	Krzywe parametryczne dopasowane w modelu	126
11.2.1	Przeżycie wolne od progresji	126
11.2.2	Czas aktywnego leczenia.....	128
11.3	Dane tabelaryczne służące oszacowaniu przeżycia całkowitego	130
11.4	Wykresy rozrzutu (scatterplot) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (PSA).....	132
	Spis tabel.....	137
	Spis wykresów.....	140
	Piśmiennictwo	142

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AKL	Analiza Kliniczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EncoBini	Schemat terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GGT	Gamma-glutamylotransferaza
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
kaps.	kapsułki
LCI	Dolna granica przedziału ufności (z ang. <i>Lower Confidence Interval</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NMB	Korzyść monetarna netto (z ang. <i>Net Monetary Benefit</i>)

OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
tab.	tabletki
TTD	Czas aktywnego leczenia (z ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
UCI	Górna granica przedziału ufności (z ang. <i>Upper Confidence Interval</i>)
WTP	Gotowość do zapłaty (z ang. <i>Willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów stosowania enkorafenibu (produkt leczniczy BRAFTOVI®) w skojarzeniu z binimetynibem (produkt leczniczy MEKTOVI®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600, w warunkach polskich.

Analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- BRAFTOVI® – kapsułki, 42 kaps. a 75 mg (kod EAN: 3573994003946),
- BRAFTOVI® – kapsułki, 28 kaps. a 50 mg (kod EAN: 3573994003939),
- MEKTOVI® – tabletki, 84 tab. a 15 mg (kod EAN: 3573994003922),

w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Raport został wykonany na zlecenie Pierre Fabre Médicament Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) oraz analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej enko-

rafenibem oraz binimetynibem (EncoBini) oraz technologii opcjonalnych – skojarzeń wemurafenibu z kobimetynibem oraz dabrafenibu z trametynibem.

W analizie ekonomicznej wykorzystano modelu globalny wnioskodawcy, z dostosowaniem do warunków polskich poprzez wprowadzenie oszacowań własnych danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki własnego przeglądu systematycznego użyteczności),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Przeprowadzono analizę w formie analizy użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatorów przez ocenianą interwencję (terapia EncoBini). Efekty zdrowotne modelowano w oparciu o punkty końcowe związane ze skutecznością kliniczną: przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby.

Wykorzystano model o strukturze przeżycia podzielonego, w którym uwzględniono najważniejsze etapy związane z przebiegiem leczenia zaawansowanego czerniaka. Dane kliniczne dotyczące skuteczności wnioskowanej interwencji pochodziły z badania klinicznego III fazy *COLUMBUS*, dla komparatorów w ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostało porównanie pośrednie w formie metaanalizy sieciowej.

Przyjęty w analizie ekonomicznej dożywni horyzont czasowy pozwala w pełni

na oszacowanie długotrwałych efektów leczenia, w tym całkowitego przeżycia pacjentów.

W modelu przyjęto rekomendowane przez AOTMiT roczne stopy dyskontowe: 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, która ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjenta może być uważana za równoważną perspektywie łączonej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, informacje DGL NFZ o liczbie i wartości zrefundowanych opakowań leków oraz aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Każdy ze stanów zdrowia uwzględniony w modelu ma przypisaną pewną wartość użyteczności, używaną w celu obliczenia QALY. Przyjęty w analizie podstawowej zestaw użyteczności pochodził bezpośrednio z badania *COLUMBUS*.

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej:

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności oraz testowano alternatywne założenia i zestawy danych,
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

W analizie progowej, obliczono cenę zbytu netto opakowań jednostkowych produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY).

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS, ang. *Risk Sharing Scheme*) oraz w wariacie bez uwzględnienia RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu EncoBini® wynosi [REDACTED] względem terapii dabrafenibem

i trametyním oraz ██████ względem terapii kobimetyním i wemurafenibem.

Wartości ICUR w wariacie bez uwzględnienia RSS wynoszą odpowiednio ██████ zł/QALY oraz ██████ zł/QALY.

Terapia skojarzona EncoBini wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci QALY w wysokości 0,50 QALY (względem terapii dabrafenib + trametyním) i 0,58 QALY (względem terapii wemurafenib + kobimetyním).

Ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu EncoBini®, przy których koszt uzyskania QALY jest równy progowi opłacalności (139 953 zł) wynoszą: ██████ (BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg), ██████ (BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg) oraz ██████ (MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg).

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących czasu trwania leczenia oraz sposobu ekstrapolacji krzywej przeżycia całkowitego. Większość testowanych wariantów jedno- oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości miała niewielki wpływ na ostateczny wynik modelu, co potwierdza poprawne oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych, a także wewnętrzną spójność modelu farmakoekonomicznego.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii enkorafenibem i binimetyním względem

komparatorów, przy gotowości do zapłaty na QALY na poziomie proggu opłacalności (140 tys. zł), wyniosło ██████ względem terapii dabrafenibem i trametyním oraz ██████ względem terapii kobimetyním i wemurafenibem (analiza z uwzględnieniem RSS).

Wnioski końcowe

Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetyním (produkty lecznicze BRAFTOVI® i MEKTOVI®) jest ██████ opcją leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka w porównaniu z aktualnie refundowanymi w tym wskazaniu terapiami z udziałem inhibitorów kinaz BRAF/MEK, czyli terapią skojarzoną dabrafenibem i trametyním oraz terapią skojarzoną kobimetyním i wemurafenibem. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ██████ zł (względem dabrafenibu i trametyńbu) oraz ██████ zł (względem kobimetyńbu i wemurafenibu) w wariacie z uwzględnieniem RSS i znajduje się w obu przypadkach ██████ opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 zł/QALY).

Wprowadzenie refundacji terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetyním zapewniłoby lekarzom oraz pacjentom większy wybór terapii w przypadku występowania mutacji BRAF V600. Z perspektywy płatnika publicznego jest to opcja ██████ obecnie refundowanych technologii medycznych we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodność z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 7.2, str. 85.
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 7.4, str. 87.
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 3, str. 21.
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywaną technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 7.2, str. 85.
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 7.2, str. 85.
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 7.2, str. 85.
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 7.2, str. 85.
3) 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 (oszacowano koszt za 1 QALY).
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 7.3, str. 86.
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 6.1, str. 71.
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 4, str. 26.
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Model (skoroszyt kalkulacyjny) stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®.
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy

Kryterium	Miejsce w dokumencie
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, 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. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 7.2, str. 85
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 7.2, str. 85.
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Rozdział 7.1, str. 83
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Rozdział 7.1, str. 83
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdział 7.1, str. 83
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 4.6, str. 29.
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 4.9.1, str. 42.
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 6.1, str. 75.
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 6.1, str. 75.
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 7.4.1, str.87.
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 4.3, str. 28.
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdział 4.3, str. 28.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 4.4, str. 28.
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 3, str. 21. Rozdział 4.9.1, str. 42.

ANALIZA
EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów enkorafenibu (produkt leczniczy BRAFTOVI®) w skojarzeniu z binimetynibem (produkt leczniczy MEKTOVI®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600. Terapia skojarzona enkorafenibem oraz binimetynibem będzie w dalszej części analizy oznaczana także skrótem **EncoBini**.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*), niniejsza analiza stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- BRAFTOVI® – kapsułki, 42 kaps. a 75 mg (kod EAN: 3573994003946),
- BRAFTOVI® – kapsułki, 28 kaps. a 50 mg (kod EAN: 3573994003939),
- MEKTOVI® – tabletki, 84 tab. a 15 mg (kod EAN: 3573994003922),

we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym (*APD EncoBini 2018*).

2 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny analizy został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*APD EncoBini 2018*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL EncoBini 2018*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie połączenia EncoBini ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową, zgodną z wnioskiem o objęcie refundacją połączenia EncoBini ze środków publicznych oraz z charakterystyką produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI®, stanowią dorośli pacjenci

z rozpoznaniem nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (*APD EncoBini 2018*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest terapia skojarzona z zastosowaniem enkorafenibu (produkt leczniczy BRAFTOVI®) i binimetynibu (produkt leczniczy MEKTOVI®). Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD EncoBini 2018*).

2.3 Komparator

Jako komparatory (technologie opcjonalne) dla leczenia skojarzonego EncoBini w analizie kosztów-użyteczności przyjęto inne aktualnie finansowane w ramach programów lekowych terapie skojarzone z zastosowaniem inhibitora kinazy BRAF oraz inhibitora kinazy MEK. W warunkach polskich są to następujące skojarzenia:

- wemurafenib + kobimetynib (Zelboraf® + Cotellic®), stosowane w ramach programu lekowego B.48 “Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”
- dabrafenib + trametynib (Tafinlar® + Mekinist®), stosowane w ramach programu lekowego B.72 “Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”.

Komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały również uwzględnione w analizie klinicznej, poprzedzającej wykonanie niniejszej analizy ekonomicznej (*AKL EncoBini® 2018*).

Szczegółowy opis wyboru komparatorów został przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (*APD EncoBini 2018*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- czas do przerwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),

- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z randomizowanego badania III fazy *COLUMBUS* (główna publikacja *Dummer 2018*, najnowsze dane dotyczące krzywej OS znajdują się w publikacji *Dummer 2018a*; autorzy analizy ekonomicznej mieli również dostęp do danych niepublikowanych udostępnionych wraz z modelem globalnym), porównującego terapię skojarzoną EncoBini (enkorafenib + binimetynib), enkorafenib w monoterapii oraz wemurafenib w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z występującą mutacją BRAF V600. W badaniu udział wzięło 577 pacjentów. Pacjentów losowo przydzielono do jednego z trzech ramion: terapii EncoBini, w której planowane dawki dzienne wynosiły 450 mg enkorafenibu oraz 90 mg binimetynibu, monoterapii enkorafenibem w dawce dziennej 300 mg lub monoterapii wemurafenibem w dawce dziennej 1920 mg.

W drugiej części badania, na wniosek amerykańskiej agencji FDA (ang. *US Food and Drug Administration*) porównywano terapię enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu oraz bez skojarzenia z binimetynibem w dawce 45 mg. Dawki planowe mogły być modyfikowane w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjenta. Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej zaczerpniętych z AKL oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczano – dla każdej z ocenianych interwencji – efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego EncoBini® i wnioskowanie warunków objęcia refundacją

Aktualnie żaden ze składników terapii skojarzonej EncoBini nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 31/10/2018*).

Wnioskowane jest finansowanie produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® ze środków publicznych w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia zaawansowanego czerniaka skóry (*APD EncoBini 2018*). Wnioskuje się o [REDACTED]

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

Tabela 1 podsumowuje wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wraz z kalkulacją cen urzędowych (cena, grupa limitowa, poziom odpłatności).

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
	Enkorafenib	Enkorafenib	Binimetynib
Substancja czynna	Enkorafenib	Enkorafenib	Binimetynib
Dawka	50 mg	75 mg	15 mg
Postać farmaceutyczna	kapsułka	kapsułka	tabletki
Zawartość opakowania jednostkowego	28 kapsułek, kapsułka zawiera 50 mg enkorafenibu	42 kapsułek, kapsułka zawiera 75 mg enkorafenibu	84 tabletek, tabletki zawiera 15 mg binimetynibu
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego	w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	■		■
Podstawa limitu	■	■	■
PDD ⁵⁾	450 mg	450 mg	90 mg
Liczba PDD w opakowaniu	3,11	7	14
Cena hurtowa / PDD	■	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■	■
Poziom odpłatności	■	■	■

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe		
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■	■	■
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	■	■	■
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■	■	■
	Dotyczy prezentacji BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg:	Dotyczy prezentacji BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg:	Dotyczy prezentacji MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg:
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	■	■	■

¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

³⁾ Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

⁵⁾ W oparciu o dawkowanie z badania klinicznego *COLUMBUS (Dummer 2018)*.

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii łączonej enkorafenibem oraz binimetynibem w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 u dorosłych pacjentów przeprowadzono w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016*:

- Medline przez PubMed,
- EmBase,
- Cochrane Library.

Ostatnia aktualizacja wyszukiwania z dnia 27 listopada 2018 r.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), zapewniającej odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających terapię EncoBini. Przyjęto, że włączone zostaną raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów albo dostępne w formie doniesień konferencyjnych. Przez ocenę ekonomiczną rozumiano każdą analizę, w której koszt stosowania terapii EncoBini porównano z kosztem stosowania jakiegokolwiek innej technologii medycznej, w ramach analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów. Tabela 2 przedstawia przyjęte kryteria wykluczenia analiz w ramach przeprowadzonego przeglądu.

Tabela 2. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Przyczyna wykluczenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach).
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nieprzedstawiające metodyki ani wyników analizy ekonomicznej, tj. analizy inne niż: analizy kosztów, analizy minimalizacji kosztów, analizy koszty-efektywność, analizy koszty-użyteczność, zestawienia kosztów i wyników zdrowotnych, analizy wpływu na budżet.
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż nieoperacyjny lub przerzutowy czerniak z mutacją BRAF V600 u dorosłych pacjentów.
Interwencja/komparatory	Brak terapii EncoBini; brak porównania terapii EncoBini z inną interwencją.
Język	Inny niż angielski, francuski, włoski, niemiecki, hiszpański i polski.
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń.

3.2 Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W tabelach poniżej zebrano informacje przedstawiające strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii EncoBini we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	melanoma	123 059
#2	encorafenib OR binimetinib OR EncoBini	146
#3	#1 AND #2	77
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR economic OR qaly	1 091 220
#5	#3 AND #4	0

Data wyszukiwania: 27 listopada 2018 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	127 401
#2	'binimetinib'/exp AND [embase]/lim OR ('encorafenib'/exp AND [embase]/lim)	740
#3	#1 AND #2	404
#4	cost OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility' OR economic OR qaly	1 064 552
#5	#3 AND #4	8

Data wyszukiwania: 27 listopada 2018 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.

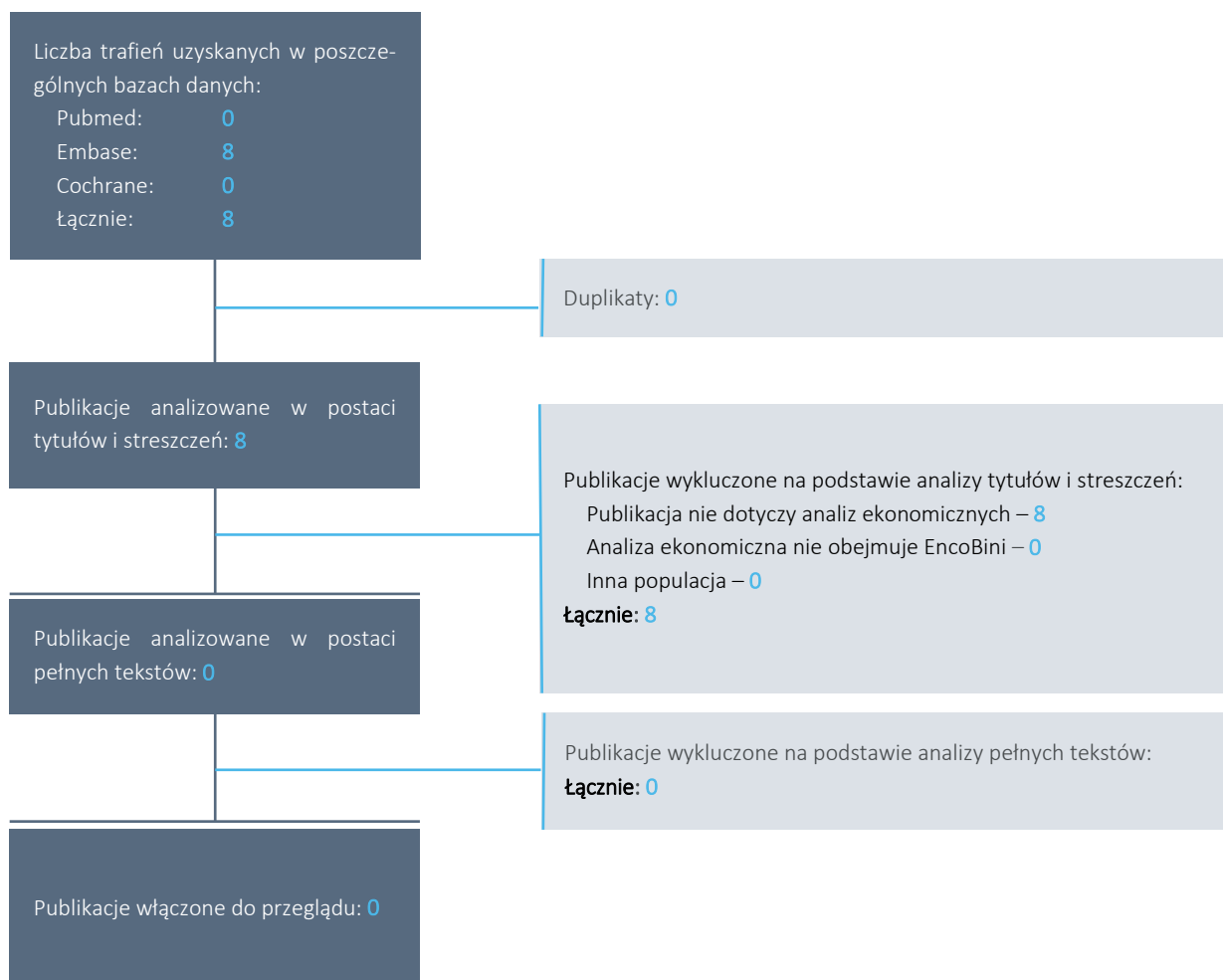
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	melanoma	4 053
#2	binimetinib OR encorafenib	39
#3	#1 AND #2	26
#4	cost OR cost-effectiveness OR cost-utility OR economic OR qaly	49 555
#5	#3 AND #4	0
#6	#5 in Technology Assessments and Economic Evaluations	0

Data wyszukiwania: 27 listopada 2018 r.

3.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii EncoBini w leczeniu czerniaka.



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego zagadnienia klinicznego.

3.4 Rekomendacje zagraniczne

Uzupełniając systematyczne wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące zastosowania terapii EncoBini w leczeniu czerniaka. Poddano przeszukaniu następujące portale internetowe agencji oceny technologii medycznych:

- Scottish Medicines Consortium (SMC),
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
- Haute Autorité de Santé (HAS),
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji zagranicznych agencji dotyczących terapii EncoBini w czerniaku. Jest to spowodowane stosunkowo niedawną rejestracją enkorafenibu oraz binimetynibu przez EMA (European Medicine Agency), obie substancję zostały dopuszczone do obrotu 26.07.2018 i znajdują się we wczesnym etapie oceny farmakoekonomicznej.

4 Metodyka analizy kosztów-użyteczności

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (skojarzenie produktów leczniczych BRAFTOVI®, enkorafenib oraz MEKTOVI®, binimetynib (EncoBini); *APD EncoBini 2018*),
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania połączenia EncoBini oraz technologii opcjonalnych (*AKL EncoBini 2018*).

Niniejszy raport stanowi adaptację i aktualizację analiz wykonanych przez firmę IQVIA, na potrzeby wnioskowania o refundację terapii skojarzonej EncoBini w krajach europejskich, w tym złożonych również do brytyjskiej agencji NICE (*IQVIA 2018*). W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika.

Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- Koszty jednostkowe i zużycie zasobów,
- Użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej),
- Skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (połączenie EncoBini) oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowań produktów leczniczych wchodzących w skład połączenia EncoBini, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 139 953 zł (*GUS 31/10/2018*).

W randomizowanym badaniu III fazy *COLUMBUS* wykazano wyższość ocenianej interwencji nad wemurafenibem stosowanym w monoterapii. Wemurafenib jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.48 "Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)", jednak od 1 marca 2017 r., tj. po wprowadzeniu refundacji inhibitorów MEK (kobimetynybu i trametynybu), inhibitory BRAF należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z inhibitorem MEK (z wyjątkiem pacjentów, którzy rozpoczęli mono-

terapię przed rozszerzeniem programów). Na tej podstawie uznano, że wemurafenib stosowany w monoterapii nie stanowi obecnie refundowanej technologii opcjonalnej, co oznacza, że w ramach badania RCT nie wykazano wyższości ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem. Tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Obliczenia te przedstawiono w rozdziale 7.1 (str. 83).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia). Uznano jednocześnie, że z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii czerniaka (zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ustalono, że odpowiada mu modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 30 lat od rozpoczęcia leczenia. W badaniu *COLUMBUS*, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie to 55,3 lata, oznacza to, że pod koniec rozważanego horyzontu czasowego kohorta pacjentów w modelu jest w wieku średnio 85,3 lat.

4.5 Długość cyklu modelu

Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc (1/12 roku). Długość ta odpowiada częstotliwości raportowania punktów końcowych w badaniu *COLUMBUS*, w którym to zdarzenia odnotowywano na koniec każdego miesiąca badania. W celu uwzględnienia niepewności wynikającej z tego, że w rzeczywistości pacjenci mogą przechodzić do innego stanu w różnych momentach cyklu, w modelu zastosowano standardową w tym przypadku korektę połowy cyklu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (AOTMiT 2016), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w skoroszytcie kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* (zwanym dalej modelem) z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

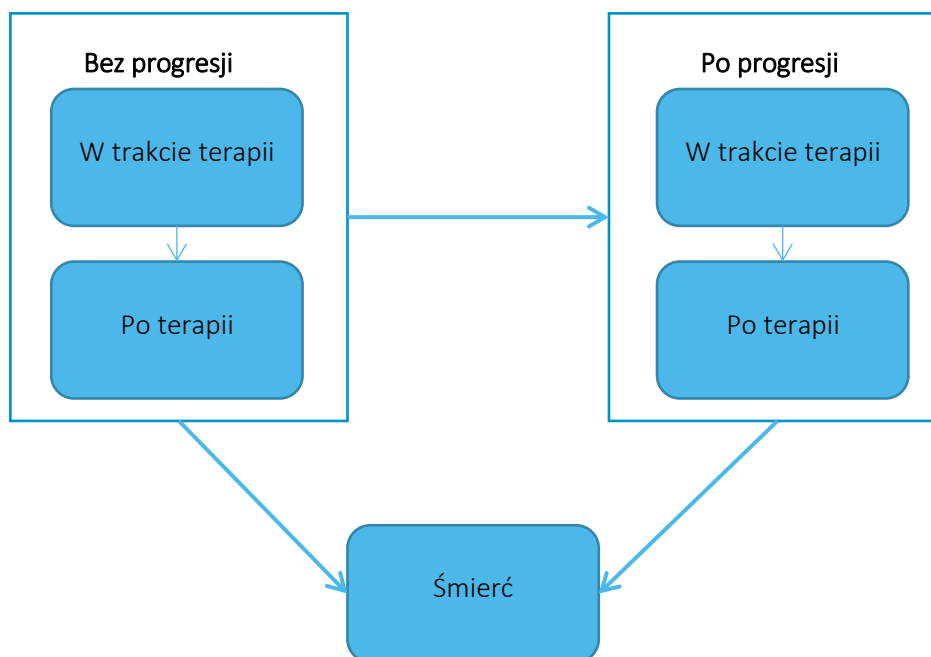
Wykorzystany model o strukturze przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*) posiada trzy główne stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- Stan bez progresji (choroba stabilna),
- Stan po progresji choroby,
- Zgon pacjenta.

Dodatkowo, w pierwszych dwóch stanach (przed i po progresji) rozróżnia się dwa podstany, w zależności od typu otrzymywanego leczenia: stany „W trakcie terapii” oraz „Po terapii”.

Graficznie strukturę modelu przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Struktura modelu przeżycia podzielonego.



Kohorta pacjentów wchodzi do modelu w stanie „Bez progresji – W trakcie terapii”. Przejścia pomiędzy stanami odbywają się zgodnie z podziałami zdefiniowanymi przez krzywe przeżycia: krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression-free survival*), krzywą przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall survival*) oraz krzywą czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *Time to treatment discontinuation*).

Odsetek kohorty pozostający w stanie „Bez progresji” odczytano bezpośrednio z krzywej PFS. Krzywa OS wyznacza natomiast odsetek pacjentów żywych w danym okresie modelu, odsetek pacjentów w stanie „Śmierć” jest więc jej dopełnieniem i wynosi $1 - OS$. Odsetek pacjentów w stanie „Po progresji” wyznaczony jest jako różnica pomiędzy odsetkiem żywych, a odsetkiem pacjentów w stanie „Bez progresji”, czyli $OS - PFS$.

Podział na podstany „W trakcie terapii” oraz „Po terapii” odbywa się przy pomocy krzywej TTD, przy czym w stanie „Bez progresji – W trakcie terapii” znajdują się odsetek kohorty spełniający będący jednocześnie poniżej krzywej TTD oraz krzywej PFS, zaś w stanie „Po progresji – W trakcie terapii” warunkiem jest przebywanie jednocześnie pomiędzy krzywą PFS a OS oraz poniżej krzywej TTD.

Podział modelu prezentuje także Tabela 6.

Tabela 6. Standy zdrowia uwzględnione w modelu.

Stan zdrowia	Podstan	Definicja	Zasada podziału
Bez progresji		Pacjenci żywi, bez progresji (choroba stabilna)	PFS
	W trakcie terapii	Otrzymujący główne leczenie w danym ramieniu	PFS oraz TTD
	Po terapii	Nie otrzymujący żadnego leczenia lub otrzymujący kolejną terapię przeciwnowotworową	PFS oraz 1-TTD
Po progresji		Pacjenci żywy, po progresji choroby	OS-PFS
	W trakcie terapii	Otrzymujący główne leczenie w danym ramieniu	OS-PFS oraz TTD
	Po terapii	Otrzymujący po progresyjną terapię przeciwnowotworową lub BSC	OS-PFS oraz 1-TTD
Śmierć			1-OS

BSC: najlepsze leczenie objawowe (ang. *Best supportive care*).

Przebieg leczenia EncoBini oraz komparatorami modelowano w ten sam, przedstawiony powyżej sposób. Różnice w efektywności klinicznej między porównywanymi interwencjami uwzględniono jako hazardy względne wystąpienia poszczególnych punktów końcowych (OS, PFS).

W modelach dotyczących farmakoterapii w zaawansowanych stadiach nowotworów, gdzie leczenie prowadzi się tak długo jak długo osiągnana jest korzyść kliniczna (tj. do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub pogorszenia jakości życia), czas przebywania na leczeniu modelowany jak alternatywnie na dwa sposoby. Pierwszy, uproszczony sposób opiera się na założeniu leczenia do progresji choroby – przyjmuje się wówczas, że wszyscy pacjenci w stanie „Bez progresji” są leczeni główną terapią w danym ramieniu, a po przejściu do stanu „Po progresji” zmieniają leczenie (innymi słowy, odsetki pacjentów pozostających na leczeniu modelowane są w oparciu o krzywa PFS). Alternatywą, użytą w prezentowanym modelu, jest wykorzystanie krzywej TTD w celu wyznaczenia odsetka pacjentów w trakcie leczenia podstawowego. Takie postępowanie podyktowane było dwoma czynnikami. Po pierwsze pacjenci mogą przerwać leczenie jeszcze przed progresją choroby (np. z powodu zdarzeń niepożądanych, pogorszenia sprawności lub jakości życia, decyzji pacjenta), a z drugiej strony może też zdarzyć się sytuacja, w której pacjent (w trakcie badania klinicznego) będzie leczony jeszcze przez pewien czas po progresji, jeżeli lekarz stwierdzi, że terapia dalej może przynieść oczekiwany rezultat. Użycie PFS do wyznaczenia czasu trwania leczenia było krytykowane przez ekspertów ERG podczas oceny analizy wnioskodawcy dla terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib składanej w Wielkiej Brytanii (*NICE TA 396*).

Struktura modelu jest zgodna z innymi modelami dotyczącymi leczenia onkologicznego, w tym na przykład z załączonymi do wniosków o refundację trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem (*NICE TA 396*) czy pembrolizumabu (*NICE TA 366*) w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka.

W każdym miesięcznym cyklu modelu naliczane są uśrednione koszty oraz efekty zdrowotne zależne od rozkładu kohorty na zdefiniowane w modelu stany zdrowia. Efekty zdrowotne porównywanych interwencji, uzyskiwane w horyzoncie modelu ekonomicznego, podane są w dodatkowych latach życia (LY, ang. *life years*) oraz w latach życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Model uwzględnia również wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Przyjęte w analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowotnych z badania *COLUMBUS* uwzględniają już wpływ wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas aktywnego leczenia, w związku z czym zdarzenia niepożądane są modelowane jedynie poprzez uwzględnienie średnich kosztów generowanych przez ich wystąpienie.

4.8 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*),
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, ang. *overall survival*),
- czas aktywnego leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej schematu EncoBini pochodziły z randomizowanego badania III fazy *COLUMBUS* porównującego terapię EncoBini czyli skojarzenie enkorafenibu w dawce 450 mg raz dziennie oraz binimetynibu w dawce 45 mg dwa razy dziennie, leczenie enkorafenibem w monoterapii w dawce 300 mg dziennie oraz monoterapię wemurafenibem w dawce 960 mg dwa razy dziennie u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600. Głównym ocenianym efektem końcowym była czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej centralnej komisji, dla porównania EncoBini vs wemurafenib. Tabela 7 zawiera podstawowe charakterystyki pacjentów włączonych do badania *COLUMBUS*.

Tabela 7. Uśrednione podstawowe charakterystyki pacjentów z badania *COLUMBUS*.

Charakterystyka	Wielkość
Wiek	55,3 lata
Masa	80,43 kg
BSA	1,92 m ²
Wzrost	171,25 cm
Odsetek mężczyzn	57,9%

BSA: powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*)

Główną publikacją dotyczącą badania *COLUMBUS* jest *Dummer 2018*, dodatkowo publikacja *Dummer 2018a* przedstawia zaktualizowane krzywe przeżycia całkowitego użyte w niniejszej analizie. Wraz z modelem globalnym zostały także udostępnione autorom dane niepublikowane pochodzące z *Clinical Study Report (CSR)* oraz analizy *post-hoc* danych z poziomu pacjenta dotyczące między innymi użyteczności stanów zdrowia.

Różnice w efektach klinicznych między ocenianą interwencją a komparatorami były modelowane za pomocą hazardów względnych (HR, ang. *hazard ratio*), wyznaczonych w ramach porównania pośredniego techniką metaanalizy sieciowej, przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (*AKL EncoBini 2018*).

Szczegóły dotyczące oszacowania poszczególnych parametrów modelu podane są w następujących podrozdziałach.

4.8.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Krzywa przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) dla EncoBini została wyznaczona na podstawie krzywych Kaplana-Meiera pochodzących z lokalnej oceny w badaniu *COLUMBUS* oraz ich parametrycznej ekstrapolacji na dalszy okres trwania modelu. Danych z oceny lokalnej użyto w celu zachowania spójności z metaanalizą sieciową, w której wyznaczono hazardy względne (HR, ang. *hazard ratio*) przeżycia wolnego od progresji dla komparatorów względem EncoBini. Ekstrapolując dane z badania, do krzywych K-M dopasowano sześć krzywych parametrycznych. Rozważane krzywe przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Matematyczne wzory parametrycznych funkcji przeżycia.

Nazwa krzywej	Matematyczny wzór krzywej	Hazard	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3
Wykładnicza	$\exp(-\lambda t)$	λ	$\lambda = \exp(X'\beta)$	nd	nd
Log-normalna*	$F(t) = \Phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)$ $f(t) = \frac{\phi\left(\frac{\log(t) - \mu}{\sigma}\right)}{t\sigma}$	$h(t) = f(t)/F(t)$	μ	σ	nd
Log-logistyczna	$\frac{1}{1 + \lambda t^\theta}$	$\log\left(\frac{1}{1 + \lambda(t-1)^\theta}\right) - \log\left(\frac{1}{1 + \lambda t^\theta}\right)$	$\lambda = \exp(-X'\beta)$	$\theta = 1/\gamma$	nd
Weibulla	$\exp(-\lambda t^p)$	$\lambda(t^p - (t-1)^p)$	$\lambda = \exp(X'\beta)$	p	nd
Gompertza	$\exp\left(-\frac{\lambda}{\gamma} \exp(\gamma t)\right)$	$\frac{\lambda}{\gamma} \{\exp(\gamma t) - \exp[\gamma(t-1)]\}$	$\lambda = \exp(X'\beta)$	γ	nd
Uogólniona gamma	$1 - \Gamma\left[\lambda^{-2} \exp\left(\frac{\lambda[\log(t) - \beta]}{\sigma}\right); \lambda^{-2}\right] \text{ if } \lambda > 0$ $\Gamma[\lambda^{-2} (\exp\left(\frac{\lambda[\log(t) - \beta]}{\sigma}\right)); \lambda^{-2}] \text{ if } \lambda < 0$	(zobacz Latimer 2011)	λ	β	σ

*oznaczenia $\phi(\cdot)$ i $\Phi(\cdot)$ oznaczają, odpowiednio funkcję gęstości oraz dystrybuantę rozkładu normalnego.

Wyboru najlepiej dopasowanej krzywej dokonano na podstawie kryteriów informacyjnych Akaike oraz Bayesa (niższe wartości kryteriów AIC i BIC oznaczają lepszą jakość dopasowania). Do analizy podstawowej wybrana została krzywa uogólniona gamma, którą za najlepiej dopasowaną uznały oba kryteria statystyczne.

Tabela 9. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych PFS z badania COLUMBUS.

Kryterium	Weibulla	Wykładnicza	Log-logistyczna	Log-normalna	Gamma	Gompertza
AIC	1002,104	1000,370	982,863	977,272	970,965	997,524
BIC	1008,619	1003,628	989,378	983,787	980,737	1004,039

AIC – kryterium informacyjne Akaike; BIC – bayesowskie kryterium informacyjne.

Szczegóły dotyczące dopasowania krzywych parametrycznych zawarto w Załączniku 11.2.1 (str. 126).

Krzywe przeżycia wolnego od progresji dla komparatorów wyznaczono przy założeniu stałego w czasie hazardu względnego progresji lub zgonu względem EncoBini. Innymi słowy, krzywe PFS dla komparatorów otrzymano poprzez przeskalowanie krzywej PFS dla EncoBini w ten sposób, by iloraz hazardów między komparatorem a EncoBini był stały i równy założonej wartości w każdym punkcie czasowym.

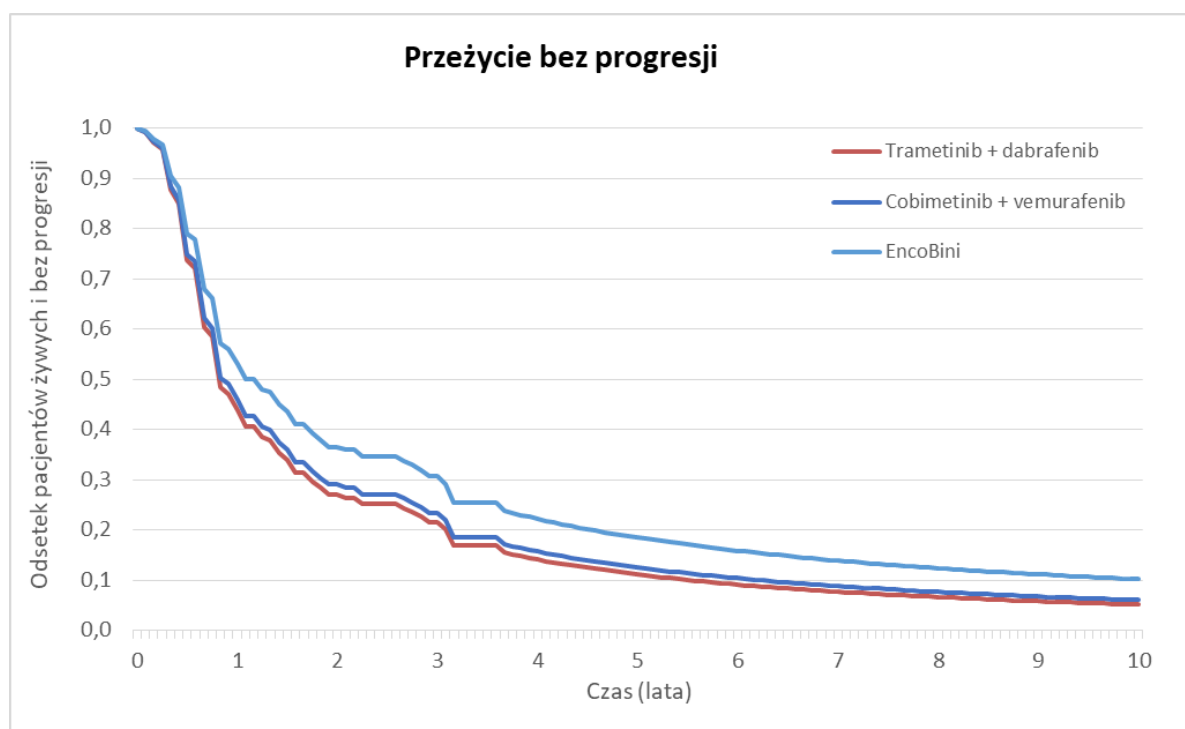
Wartości HR zostały wyznaczone w ramach porównania pośredniego wchodzącego w skład analizy klinicznej (AKL *EncoBini* 2018).

Tabela 10. Hazardy względne wyznaczone w metaanalizie sieciowej (AKL *EncoBini* 2018).

Komparator	Wartość HR (komparator vs EncoBini)	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Dabrafenib + Trametynyb	1,30	0,96	1,77
Wemurafenib + Kobimetynyb	1,23	0,88	1,73

Po przyjęciu wyżej opisanych założeń krzywe użyte do opisu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej przedstawiają się następująco:

Wykres 3. Czas przeżycia bez progresji choroby dla EncoBini oraz komparatorów.



W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono warianty analizy, w których przyjęto dwie kolejne najlepiej dopasowane (według kryteriów dopasowania) krzywe parametryczne, czyli krzywą log-normalną oraz log-logistyczną.

4.8.2 Całkowite przeżycie (OS)

Ekstrapolacja przeżycia całkowitego przy pomocy krzywych parametrycznych wiąże się z często nierealistycznym założeniem, że występujący w trakcie badania trend wzrostowy ryzyka śmierci utrzyma się w całym okresie ekstrapolacji. Tymczasem w rzeczywistości wzrost ryzyka śmierci jest silnie związany z

wystąpieniem progresji choroby, a więc w momencie, w którym większość pacjentów doświadczy już progresji, ryzyko śmierci powinno się stabilizować. Co więcej, przyjęcie w modelu pewnego ustalonego hazardu względnego komparatora względem porównywanej interwencji dla krzywej OS skutkuje założeniem, że efekt leczenia na przeżycie pacjenta utrzymuje się nawet podczas terapii kolejnych linii leczenia.

Podejście to było również krytykowane przez komitet ERG (Evidence Review Group) oceniający analizy przedstawione w NICE, dotyczące terapii nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (*NICE TA 319, NICE TA 414, NICE TA 321, NICE TA 396*).

W modelu, celem uniknięcia wyżej wymienionych ograniczeń, przyjęto alternatywne podejście do modelowania przeżycia całkowitego.

- W pierwszym etapie modelu (do 44 miesiąca) użyto krzywych Kaplana-Meiera z badania *COLUMBUS*,
- Do oszacowania przeżycia całkowitego w okresie od zakończenia czasu obserwacji w badaniu do 20 roku w modelu wykorzystano dane z rejestru American Joint Committee on Cancer (AJCC),
- Pomiędzy 20 a 30 rokiem w modelu użyto śmiertelności z populacji ogólnej, powiększonego o współczynnik śmiertelności związany z występowaniem czerniaka.

Dane z rejestru AJCC, przedstawione w publikacji *Balch 2009*, były analizowane oddzielnie dla każdego ze stadium onkologicznego choroby. Dla pacjentów w stadium III i niższym dane obejmowały okres 20 lat od rozpoznania danego stanu, a dla pacjentów w stanie IV – 10 lat. W przypadku pacjentów w stadium IV, dostępne krzywe z rejestru AJCC ekstrapolowano na kolejne 10 lat przy założeniu stałego ryzyka zgonu w tym okresie. Zestawienie tabelaryczne tych danych przedstawiono w załączniku 11.3 (str. 130).

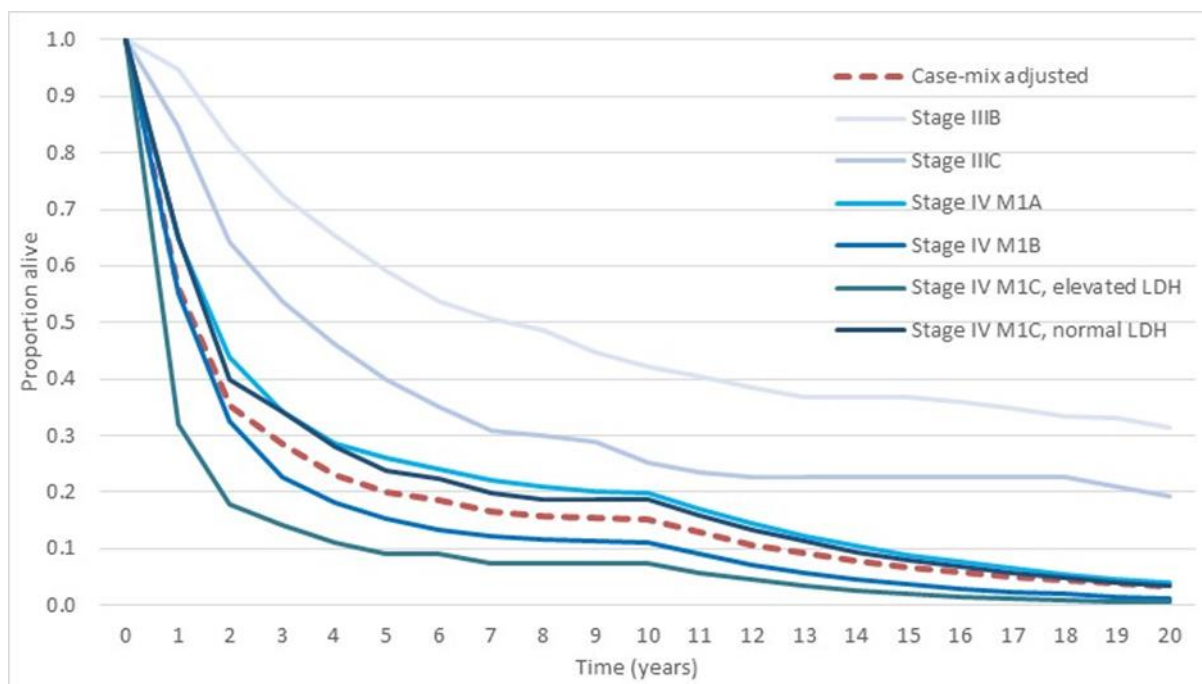
Krzywa OS użyta w modelu w okresie od 10 do 20 roku symulacji jest średnią ważoną krzywych odpowiadającym danym stadium choroby, za wagi przyjęto początkową strukturę zaawansowania nowotworu w modelu. W wariancie podstawowym analizy struktura ta odpowiada rozkładowi z badania *COLUMBUS* (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Rozkład początkowy kohorty w modelu według stadium zaawansowania choroby (badanie COLUMBUS).

Stadium	Odsetek kohorty
IIIb	0,5%
IIIc	4,0%
IVa	13,7%
IVb	18,0%
IVc – podniesiony poziom LDH	23,6%
IVc – normalny poziom LDH	40,2%

Krzywe dostępne w publikacji *Balch 2009* oraz krzywą ważoną przyjętą w modelu (czerwona linia przerywana) przedstawia Wykres 4, poniżej.

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego z rejestru AJCC, w zależności od stadium zaawansowania choroby.



Rejestr AJCC udostępnia dane o przeżyciu całkowitym sprzed około 10 lat. W ostatnich latach pojawiło się wiele skutecznych nowoczesnych terapii, dostępnych dla pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem. Aby odzwierciedlić osiągnięty od tego czasu postęp w leczeniu, do krzywej z rejestru zastosowany jest hazard względny zgonu pochodzący z badania *CheckMate 066* (publikacja *Robert 2015*) porównującego terapię niwolumabem z terapią dakarbazyną (HR = 0,42, 95%CI: 0,25-0,73).

Po 20 roku, tj. poza horyzontem maksymalnej obserwacji pacjentów w rejestrze AJCC, w modelu używane jest przeżycie całkowite na poziomie populacji ogólnej zwiększone hazard względny wynoszący 1,48 (obliczony jako iloraz ryzyka z końca krzywej AJCC ($R_1=0,005$) oraz populacji globalnej w wieku odpowiadającym wiekowi kohorty w modelu, czyli 75 lat ($R_2=0,003$)). Dane tabelaryczne dotyczące przeżycia w populacji ogólnej przedstawiono w załączniku 11.3 (str. 130).

Krzywe dla komparatorów otrzymano przyjmując wartości hazardów względnych vs. EncoBini otrzymane w metaanalizie sieciowej przeprowadzonej w analizie klinicznej AKL *EncoBini 2018*.

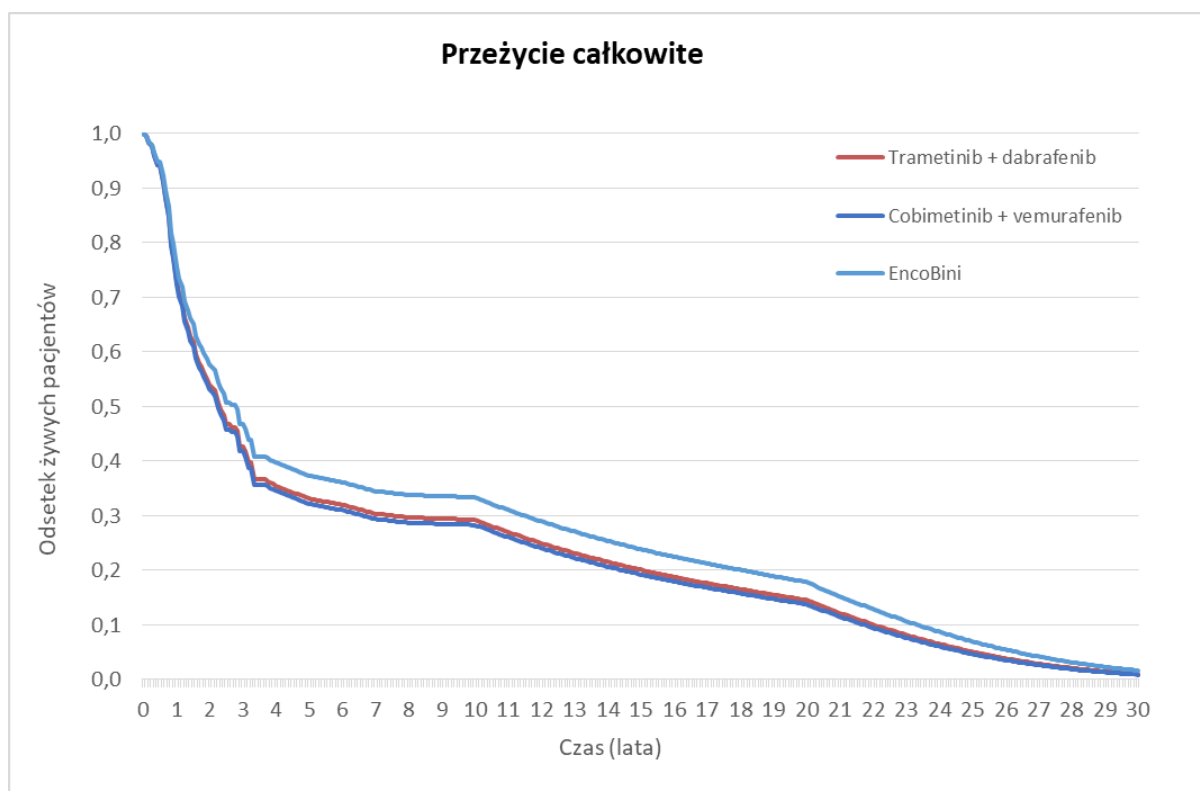
Tabela 12. Hazardry względne przeżycia całkowitego vs. EncoBini wyznaczone w AKL *EncoBini 2018*.

Komparator	Hazard względny	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Dabrafenib + Trametytib	1,12	0,81	1,53
Wemurafenib + Kobimetytib	1,15	0,80	1,64

Przedział ufności liczony z $\alpha = 0,05$.

Po przyjęciu powyższych założeń, krzywa przeżycia całkowitego użyta w modelu ma postać przedstawioną na Wykres 5.

Wykres 5. Czas przeżycia całkowitego dla EncoBini oraz komparatorów.



W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono warianty analizy, w których przyjęto alternatywne podejście do modelowania OS polegające na ekstrapolacji danych z krzywych K-M za pomocą najlepiej dopasowanej (według kryteriów dopasowania) krzywej parametrycznej, czyli przy pomocy krzywej log-normalnej o parametrach $\mu = 1,044$ oraz $\sigma = 2,998$.

Testowano również alternatywną strukturę wyjściową zaawansowania nowotworu. Użyto w tym celu dystrybucji z badania *coBRIM* (publikacja *Larkin 2014*). Badanie to dotyczyło skuteczności terapii kobicetynibem oraz wemurafenibem wśród pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600. Przyjęty w tym wariancie rozkład wyjściowy prezentuje poniższa tabela.

Tabela 13. Rozkład początkowy kohorty w modelu według stadium zaawansowania choroby (badanie *coBRIM*, *Larkin 2014*).

Stadium	Odsetek kohorty
IIIb	0,0%
IIIc	6,9%
IVa	16,2%
IVb	16,6%
IVc – podniesiony poziom LDH	27,0%
IVc – normalny poziom LDH	33,4%

Dodatkowo, po przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej (rozdział 5.3, str. 67) do analizy wrażliwości dodano wariant zawierający alternatywny HR w wysokości 0,72, odzwierciedlający postęp w leczeniu czerniaka względem danych raportowanych w rejestrze AJCC, który pochodził z publikacji *Polkowska 2017*.

4.8.3 Czas trwania aktywnego leczenia (TTD)

Krzywa czasu trwania aktywnego leczenia dla EncoBini została wyznaczona na podstawie krzywych Kaplana-Meiera pochodzących z badania *COLUMBUS* oraz ich parametrycznej ekstrapolacji na dalszy okres trwania modelu. W analizie podstawowej wykorzystano dane cenzurujące śmierć oraz przerwanie obserwacji pacjenta. W celu ekstrapolacji danych z badania, do krzywych K-M dopasowano sześć krzywych parametrycznych. Opis matematyczny rozważanych krzywych przedstawia Tabela 8 (str. 34).

Wybór najlepiej dopasowanej krzywej odbył się na podstawie kryteriów informacyjnych Akaike oraz Bayesa. Do analizy podstawowej wybrana została krzywa log-logistyczna, najlepiej dopasowana do danych wg obu rozważanych kryteriów statystycznych (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych TTD z badania *COLUMBUS*.

Kryterium	Weibulla	Wykładnicza	Log-logistyczna	Log-normalna	Gamma	Gompertza
AIC	1176,275	1174,281	1162,822	1168,582	1169,135	1172,547
BIC	1182,790	1177,539	1169,337	1175,097	1178,908	1179,062

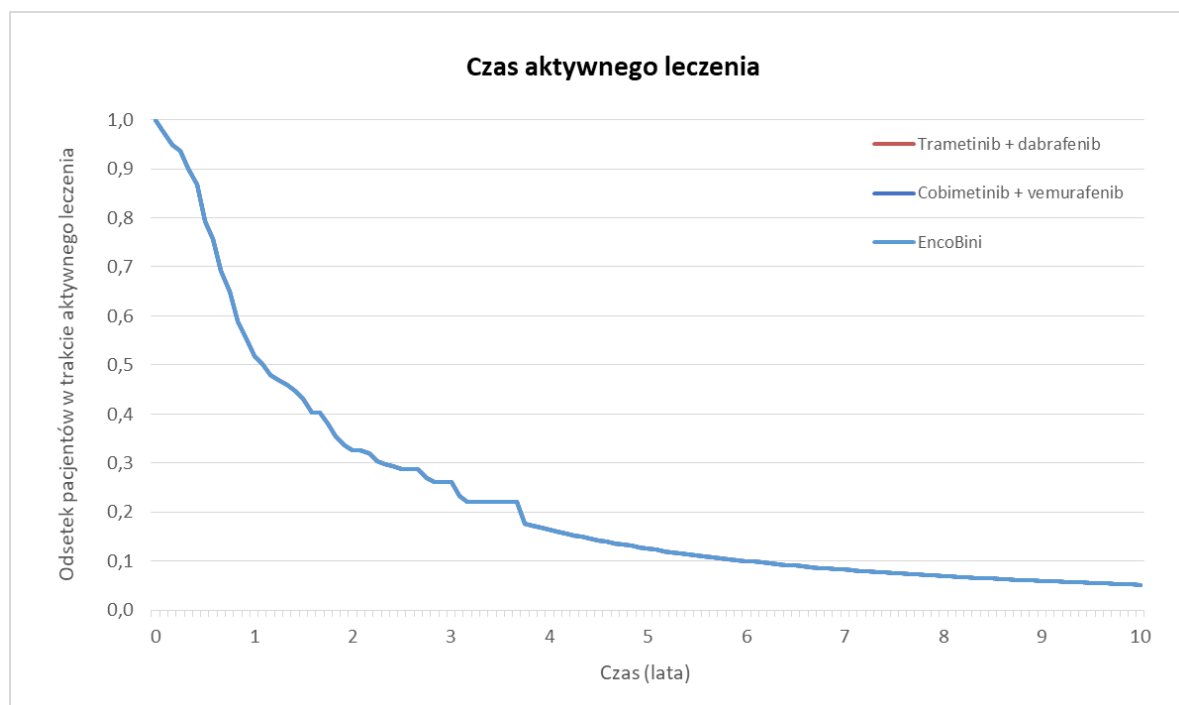
AIC – kryterium informacyjne Akaike; BIC – Bayesowskie kryterium informacyjne.

Szczegóły dotyczące dopasowania krzywych parametrycznych zawarto w Załączniku 11.2.1 (str. 126).

Czas trwania aktywnego leczenia dla komparatorów przyjęto za równy wyznaczonemu dla EncoBini. W trakcie procesu selekcji badań do metaanalizy sieciowej stwierdzono, że żadne z badań dla komparatorów nie uwzględniło TTD jako punktu końcowego. Jako alternatywę próbowano rozważać medianę czasu ekspozycji na lek, jednak nie udało się skompletować wystarczających danych pozwalających na stworzenie połączonej sieci do metaanalizy. W związku z niemożliwością przeprowadzenia porównania pośredniego dla czasu aktywnego leczenia założono brak różnic w TTD dla EncoBini oraz komparatorów.

Po przyjęciu wyżej opisanych założeń krzywe użyte do opisu czasu trwania aktywnego leczenia w podstawowym wariancie analizy ekonomicznej przedstawiają się następująco:

Wykres 6. Czas trwania aktywnego leczenia dla EncoBini oraz komparatorów.



Po zakończeniu aktywnego leczenia założono, że pacjenci otrzymają kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego. Szczegóły dotyczące tego założenia przedstawiono w rozdziale „Analiza kosztów” (rozdział 4.10, str. 47).

W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono warianty analizy, w których przyjęto dwie kolejne najlepiej dopasowane (według kryteriów dopasowania) krzywe parametryczne, czyli krzywą log-normalną oraz gamma.

4.8.4 Zdarzenia niepożądane

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego jest modelowane jako zdarzenie jednorazowe, niezwiązane z żadnym ze stanów modelu. Jako, że w użytecznościach stanów zdrowia z badania *COLUMBUS* uwzględniony jest już ewentualny wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów, nie było konieczne dodatkowe naliczanie utraty użyteczności związanej z AEs, uwzględniono natomiast koszty zdarzeń niepożądanych (rozdział 4.10.2, str. 53).

W związku z metodyką tego postępowania w modelu uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane, które mogą mieć istotny wpływ na koszty leczenia. Ze zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w trakcie trwania badania *COLUMBUS* wybrano zdarzenia w stopniu natężenia 3 oraz 4, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednym z ramion badania. Wyselekcjonowane zgodnie z tą metodą zdarzenia wraz z ich częstością występowania przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 i ich częstość w badaniu *COLUMBUS*.

Zdarzenie niepożądane	Ramię EncoBini	Ramię wemurafenibu
Nadciśnienie	5,2%	3,2%
Ból stawów	0,5%	5,9%
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	6,8%	0,0%
Zwiększony poziom enzymu GGT ¹⁾	9,4%	3,2%
Zwiększony poziom enzymu ALT ²⁾	5,2%	1,6%

¹⁾ GGT - gamma glutamylotransferaza, ²⁾ ALT - aminotransferaza alaninowa.

Dla komparatorów przeprowadzono w analizie klinicznej (*AKL EncoBini 2018*) porównanie pośrednie (w formie metaanalizy sieciowej), w ramach którego porównywano częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4. Wyznaczone w niej ilorazy szans (OR, ang. *Odds Ratio*) przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia względem EncoBini.

Komparator	Iloraz szans	Dolna granica przedziału ufności	Górna granica przedziału ufności
Dabrafenib + Trametynib	0,85	0,51	1,43
Wemurafenib + Kobimetynib	2,24	1,27	3,96

Przedziały ufności zostały wyznaczone z $\alpha = 0,05$.

Przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie dostarczyła wystarczająco wiarygodnych informacji dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z czym zdecydowano się użyć jednego wspólnego ilorazu szans dla wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących w modelu (OR = 0,85 dla dabrafenibu + trametynibu oraz OR = 2,24 dla wemurafenibu + kobimetynibu).

4.9 Użyteczności stanów zdrowia

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

W niniejszej analizie zastosowano strategię opartą na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, stanowiącą preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego (*AOTMiT 2016*). W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności, dostarczający wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowotnych związanych z przebiegiem klinicznym czerniaka.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie informacji medycznych Medline przez PubMed oraz w bazie Embase.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, hiszpańskim, włoskim i francuskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Tabelę zawierającą wyszukiwane kwerendy oraz otrzymane wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	melanoma AND (eq5d OR eq 5d OR euroqol OR eq-5d OR euro qol OR hui OR hui3 OR hui-3 OR huiiii OR hui-iii OR sf-6d OR short-from six-dimension)	68

Data wyszukiwania 27.11.2018 r.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	127 401
2	eq5d:ab,ti OR (eq AND 5d:ab,ti) OR euroqol:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR (euro AND qol:ab,ti) OR hui3:ab,ti OR 'hui 3':ab,ti OR huiiii:ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR ('short form' AND 'six dimension':ab,ti)	17 500
3	#1 AND #2	68

Data wyszukiwania 27.11.2018 r.

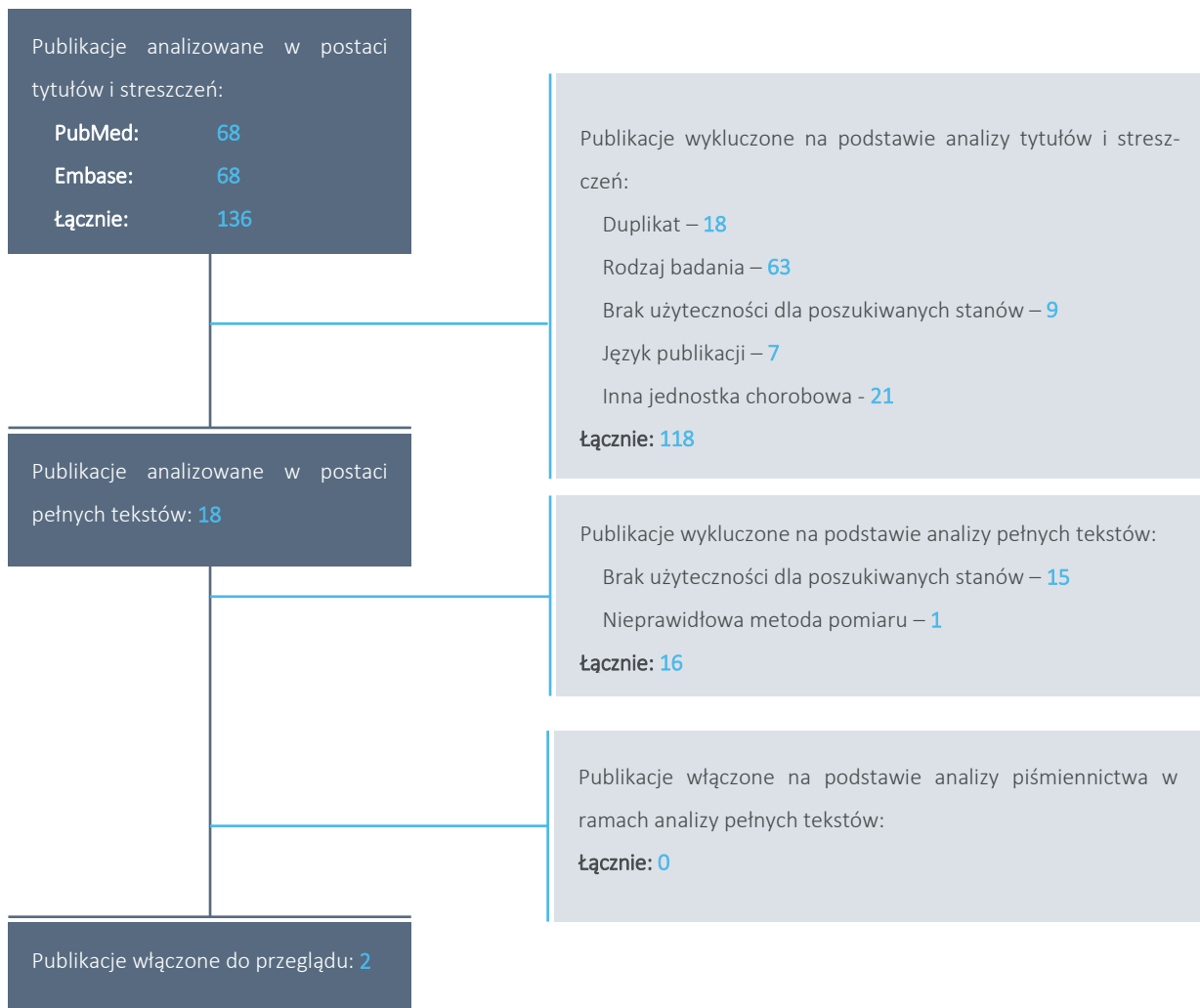
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające pierwotne badania użyteczności, w tym publikowane przeglądy systematyczne, związane z czerniakiem. Tabela 19 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 19. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem klinicznym czerniaka.

Powód wykluczenia	Opis powodu wykluczenia
Duplikat	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Rodzaj badania/analizy	Publikacje nie przedstawiające wyników pomiaru użyteczności u pacjentów z czerniakiem
Wskazanie kliniczne	Wskazanie inne niż czerniak skóry
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję
Narzędzie pomiaru użyteczności	Inne niż metody pośrednie pomiaru użyteczności (np. kwestionariusze EQ-5D, HUI lub SF-6D)
Język publikacji	Inny niż angielski, niemiecki, polski, francuski, hiszpański i włoski
Poszukiwane użyteczności	Niezwiązane ze stanami zdrowotnymi uwzględnionymi w modelu

Wykres 7 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 133 (115 po odliczeniu duplikatów) rekordów potencjalnie zawierających poszukiwane użyteczności. Analizie pełnych tekstów poddano 18 publikacji, z których 2 ostatecznie włączono do wyników przeglądu: *Hatswell 2014* oraz abstrakt z konferencji *Harrison 2015*.

Tabela 20 przedstawia szczegóły dotyczące populacji i metodyki odnalezionych publikacji.

Tabela 20. Populacja oraz metodyka publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu.

Publikacja	Populacja i interwencja	Użyty formularz	Metodyka badania
<i>Hatswell 2014</i>	676 pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym stadium czerniaka. Pacjenci leczeni byli ipilimumabem, eksperymentalną terapią gp100 lub terapią kombinowaną ipilimumab + gp100.	SF-6D	Badanie kliniczne III fazy, formularz oceny zdrowia wypełniło 599 pacjentów.
<i>Harrison 2015</i>	409 pacjentów (201 w ramieniu niwolumabu) z nieoperacyjnym zaawansowanym stadium czerniaka. Pacjenci leczeni byli niwolumabem lub dakarbazyną.	EQ-5D, z taryfą australijską	Badanie kliniczne III fazy. Pacjenci wypełniali formularz oceny zdrowia co 6 tygodni w trakcie trwania badania.

Tabela 21 podsumowuje wyniki przeglądu systematycznego użyteczności dla stanów zdrowotnych zależnych od progresji pacjenta.

Tabela 21. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym.

Publikacja	Użyteczności stanów zdrowia	
	Bez progresji	Po progresji
<i>Hatswell 2014</i>	0,648	0,626
<i>Harrison 2013</i>	0,84 ¹⁾ (CI: 0,83-0,85)	0,83 ¹⁾ (CI: 0,80-0,86)

¹⁾ W badaniu podano użyteczności stanów zdrowia według EQ-5D z przyjętą taryfą australijską, w tabeli podano użyteczności z ramienia niwolumabu; CI – 95% przedział ufności.

4.9.2 Przyjęte w modelu użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia pochodzą z analizy *post-hoc* danych z pierwszej części badania *COLUMBUS*, przeprowadzonej przez autorów modelu globalnego. W badaniu *COLUMBUS* użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L.

W modelu użyto trzech wartości dotyczących jakości życia pacjentów, użyteczności w stanie przed progresją oraz użyteczności po progresji choroby. Dodatkowo w modelu uwzględniono jednorazowe (naliczane w cyklu, w którym nastąpiła progresja) obniżenie użyteczności spowodowane progresją choroby.

W modelu założono, że użyteczności stanów zdrowia po leczeniu EncoBini oraz uwzględnionymi w analizie komparatorami w poszczególnych stanach nie będą zależne od zastosowanej interwencji, tj. różnica w efektach między porównywanymi strategiami leczenia będzie wynikać wyłącznie z różnic w proporcji pacjentów pozostających w danych stanach zdrowia.

Tabela 22. Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w analizie post-hoc badania *COLUMBUS*.

Stan zdrowia	Użyteczność	SD
Bez progresji, w trakcie głównego leczenia	■	■
Jednorazowe obniżenie użyteczności spowodowane progresją choroby	■	■
Po progresji choroby ¹⁾	■	■

¹⁾ W celu wyznaczenia użyteczności dla tego stanu zdrowia posłużono się zsumowanymi danymi z ramion EncoBini oraz monoterapii wemurafenibem.

Jako użyteczność stanu przed progresją użyto wartości wyznaczonej w ramieniu EncoBini badania *COLUMBUS*. Połączenie danych z obu ramion dla tego stanu nie jest pożądane, z racji potencjalnie różnego wpływu zdarzeń niepożądanych i profilu bezpieczeństwa wemurafenibu oraz łączonej terapii enkorafenibem oraz binimetynibem na użyteczność.

Połączenie danych dla stanu po progresji z obu ramion badania *COLUMBUS* służy zwiększeniu precyzji oszacowania. W stanie po progresji pacjenci nie otrzymują już leków pierwszej linii leczenia, więc różnicowanie użyteczności w tym stanie prowadziłoby do założenia o zachowywaniu się wpływu leczenia na jakość życia po jego zakończeniu.

W modelu uwzględniono również spadek użyteczności wraz z wiekiem kohorty (początkowy wiek kohorty wynosi 55 lat). Użyto w tym celu badania *Golicki 2017*, w którym wyznaczono polskie normy (użyteczności w populacji ogólnej) dla kwestionariusza EQ-5D-5L.

Tabela 23. Obniżenie użyteczności związane z wiekiem kohorty w modelu na podstawie *Golicki 2017*.

Wiek kohorty w modelu	Obniżenie użyteczności związane z wiekiem (względem początkowego wieku kohorty)
65-74 lat	-0,04
≥75 lat	-0,13

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera trzy warianty dotyczące zestawów użyteczności stanów zdrowia, przedstawia je Tabela 24. Dodatkowo zawiera ona również wariant, w którym nie zastosowano obniżenia użyteczności związanego z wiekiem.

Tabela 24. Deterministyczna analiza wrażliwości związana z użytecznościami stanów zdrowia.

Wariant analizy wrażliwości	Użyteczność pacjentów bez progresji, w trakcie leczenia	Użyteczność pacjentów po progresji
Użyteczności z badania <i>Harrison 2015</i>	0,84	0,83

Wariant analizy wrażliwości	Użyteczność pacjentów bez progresji, w trakcie leczenia	Użyteczność pacjentów po progresji
Użyteczność po progresji z ramienia EncoBini badania <i>COLUMBUS</i>	0,78	0,72
Użyteczność po progresji z ramienia wemurafenibu badania <i>COLUMBUS</i>	0,78	0,63

W ramach AW testowano użyteczności pochodzące z badania zidentyfikowanego w ramach przeglądu (*Harrison 2015*); nie testowano użyteczności z badania *Hatswell 2014*, użyteczności w nim znacznie różniły się od wyznaczonych w badaniach *Harrison 2015* oraz *COLUMBUS*, co może wynikać z użycia innego formularza (SF-6D). Drugi oraz trzeci wariant analizy wrażliwości polegały na przyjęciu dla pacjentów po progresji użyteczności wyznaczonych w poszczególnych ramionach badania *COLUMBUS*. Testowano również skrajne warianty oszacowań użyteczności dla poszczególnych stanów, obliczone w oparciu o granice 95% przedziału ufności dla oszacowań podstawowych.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, użytecznościom stanów zdrowia przypisano rozkład beta.

4.10 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków,
- Koszty administracji (podania) leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego,
- Koszty leczenia objawowego,
- Koszty opieki terminalnej.

Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

4.10.1 Koszty jednostkowe leków

W następnych podrozdziałach przedstawiono warunki refundacji zgodne z najnowszym dostępnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ/31/10/2019*) oraz dane z komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji (*NFZ/23/11/2018*).

4.10.1.1 EncoBini

Zgodnie z propozycją przedstawioną we wniosku o objęcie refundacją ze środków publicznych, ceny zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® wynoszą:

- BRAFTOVI®, opakowanie 28 kaps. a 50 mg: [REDACTED]
- BRAFTOVI®, opakowanie 42 kaps. a 75 mg: [REDACTED]
- MEKTOVI®, opakowanie 84 tab. a 15 mg: [REDACTED]

Przeprowadzone kalkulacje cen preparatów EncoBini® w przypadku podjęcia decyzji o ich refundacji ze środków publicznych opierają się na zasadach przedstawionych w Rozdziale 3. Ustawy o refundacji: Kryteria tworzenia poziomów odpłatności i grup limitowych oraz kryteria podejmowania decyzji o objęciu refundacją i zasady ustalania urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Cenę hurtową brutto obliczono w oparciu o obowiązującą na dzień składania wniosku marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu i powiększoną o stawkę VAT. Zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją przyjęto, że leki wchodzące w skład terapii EncoBini będą dostępne dla świadczeniobiorców [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowe informacje dotyczące wnioskowanych warunków objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® i MEKTOVI® przedstawiono w Rozdziale 2.5.

Ceny urzędowe leków wchodzących w skład terapii EncoBini, w przypadku wprowadzenia jej refundacji przedstawia Tabela 25.

Tabela 25. Urzędowe ceny produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® w przypadku umieszczenia ich w wykazie leków refundowanych.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
BRAFTOVI®, kapsułki ¹⁾	28 kaps. a 50 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BRAFTOVI®, kapsułki	42 kaps. a 75 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MEKTOVI®, tabletki	84 tab. a 15 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (Rozdział 2.5, str. 17), w wariacie analizie z uwzględnieniem RSS efektywne ceny (brutto) za opakowania jednostkowe wynoszą odpowiednio:

- [REDACTED] dla opakowania BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg,

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

- [REDAKTOWANE] dla opakowania BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg,
- [REDAKTOWANE] dla opakowania MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg.

Zestawienie kosztów za opakowanie jednostkowe EncoBini® podsumowuje Tabela 26.

Tabela 26. Koszt opakowania jednostkowego (cena brutto) EncoBini® w zależności od uwzględnienia RSS.

Produkt leczniczy	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W analizie podstawowej do obliczeń przyjęto planowe dawki leków, w szczególności dawkę enkorafenibu w wysokości 450 mg/dzień, która realizowana jest podaniem sześciu tabletek z opakowania BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg. W związku z powyższym w analizie podstawowej założono, że wszystkie podania enkorafenibu będą realizowane z wykorzystaniem tego opakowania.

W analizie wrażliwości testowano dwa warianty, w którym dawki planowe skorygowano o względną intensywność dawki, uwzględniającą możliwość modyfikacji dawki w trakcie leczenia, opóźnienia podania leku oraz czasowe wstrzymanie leczenia. W jednym z tych wariantów założono, że cała redukcja dawki enkorafenibu (względem planowej) związana z względną intensywnością dawki wynika ze zmniejszonej dawki dobowej do 300 mg/dzień, która jest realizowana przy pomocy opakowania BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg. Jest to konserwatywne założenie, jako że w rzeczywistej praktyce klinicznej względna intensywność dawki będzie się wiązać również z pominięciem podania leku, które będzie generować oszczędności.

4.10.1.2 Komparatory

Komparatorami w niniejszej analizie są terapie kombinowane dabrafenib + trametynib oraz wemurafenib + kobimetynib. Zestawienie ich cen urzędowych na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych (MZ/31/10/2018) przedstawia Tabela 27.

Tabela 27. Urzędowe ceny komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 50 mg	20 356,89	21 985,44	23 084,71	23 084,71
Tafinlar®, kaps.	28 kaps. a	4 749,94	5 129,94	5 386,44	5 386,44

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
twarde	50 mg				
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 75 mg	30 535,33	32 978,16	34 627,07	34 627,07
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 75 mg	7 124,91	7 694,90	8 079,65	8 079,65
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 0,5 mg	5 775,00	6 237,00	6 548,85	6 548,85
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 2 mg	23 100,00	24 948,00	26 195,40	26 195,40
Cotellic®, tabl.	63 tabl. a 20 mg	23 176,79	25 030,93	26 282,48	26 282,48
Zelboraf®, tabl.	56 tabl. a 240 mg	6 261,00	6 761,88	7 099,97	7 099,97

Tabela 28 przedstawia obliczone na podstawie komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji ceny jednostkowe brutto (NFZ/23/11/2018). W wariancie podstawowym analizy użyto ważonych cen za miligram substancji, za wagi przyjmując łączne ilości zrefundowanych miligramów za okres od początku 2018 roku, tj. od 01.2018. Ceny leków wyznaczono wykorzystując dane o refundacji za okres 01.2018 - 08.2018.

Tabela 28. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna ilość zrefundowanej substancji [mg]	Wartość refundacji NFZ [zł]	Koszt za miligram substancji [zł]	Średni ważony koszt za miligram [zł]
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 50 mg	51	308 600	858 587	2,78 zł	2,78
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 50 mg	159	222 600	619 263	2,78 zł	
Tafinlar®, kaps. twarde	120 kaps. a 75 mg	895	8 052 745	22 329 063	2,77 zł	
Tafinlar®, kaps. twarde	28 kaps. a 75 mg	1 290	2 708 400	7 535 154	2,78 zł	
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 0,5 mg	248	3 725	325 155	87,30 zł	87,11
Mekinist®, tabl.	30 tabl. a 2 mg	1 197	71 824	6 255 907	87,10 zł	
Cotellic®, tabl.	63 tabl. a 20 mg	570	717 980	7 984 575	11,12 zł	11,12
Zelboraf®, tabl.	56 tabl. a 240 mg	3 002	40 349 361	10 797 486	0,27 zł	0,27

4.10.1.3 Leki w kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego

Po zakończeniu aktywnego leczenia EncoBini lub komparatorem założono, że pacjenci będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia przeciwnowotworowego z zastosowaniem immunoterapii (w

ramach programu lekowego) lub chemioterapii (w ramach katalogu chemioterapii). Szczegóły dotyczące założeń związanych z tymi terapiami podano w rozdziale 4.10.3 (str. 55). Aktualny rozdział prezentuje ceny jednostkowe leków, które wchodzą w skład kolejnych linii leczenia w modelu.

Tabela 29 zawiera informacje o produktach leczniczych wchodzących w skład uwzględnionych w analizie terapii przeciwnowotworowych zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ/31/10/2018).

Tabela 29. Urzędowe ceny leków przeciwnowotworowych na podstawie obwieszczenia MZ

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Ipilimumab (program lekowy B.59)	Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	13 391,61	14 462,94	15 186,09	15 186,09
	Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	53 566,44	57 851,76	60 744,35	60 744,35
Niwolumab (program lekowy B.59)	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30
	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555,54	2 683,32	2 683,32
Pembrolizumab (program lekowy B.59)	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	14 902,58	16 094,79	16 899,53	16 899,53
	Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. a 50 mg	7 451,29	8 047,39	8 449,76	8 449,76
Dakarbazyna (C. katalog chemioterapii)	Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	10 fiol.po 100 mg	140,00	151,20	158,76	158,76
	Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiol.po 1000 mg	140,00	151,20	158,76	158,76
	Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	10 fiol.po 200 mg	280,00	302,40	317,52	317,52

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
	Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiol.po 500 mg	70,00	75,60	79,38	79,38

Tabela 28 przedstawia obliczone na podstawie komunikatów NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji ceny jednostkowe brutto (NFZ/23/11/2018). W wariancie podstawowym analizy użyto ważonych cen za miligram substancji, za wagi przyjmując łączne ilości zrefundowanych miligramów za okres od początku 2018 roku, tj. od 01.2018.

Tabela 30. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Liczba zrefundowanych opakowań	Łączna ilość zrefundowanej substancji [mg]	Wartość refundacji NFZ [zł]	Koszt za miligram substancji [zł]	Średni ważony koszt za miligram [zł]
Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	338	16 907	3 525 759	208,54	208,64
Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	128	25 629	5 348 835	208,70	
Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5 811	581 086	26 600 053	45,78	45,92
Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5 406	216 256	10 011 015	46,29	
Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	114	11 354	787 698	69,38	89,76
Keytruda®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	1 fiol. a 50 mg	5 626	281 313	25 482 791	90,59	
Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	10 fiol.po 100 mg	470	470 050	74 370	0,16	0,16
Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiol.po 1000 mg	206	205 911	31 688	0,15	
Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji	10 fiol.po 200 mg	1 370	2 740 489	433 111	0,16	
Detimedac®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji	1 fiol.po 500 mg	3 061	1 530 737	242 104	0,16	

4.10.2 Koszty lekowe na cykl modelu

Kolejne dwa podrozdziały prezentują koszty lekowe w przełożeniu na cykl modelu (trwający jeden miesiąc równy 1/12 roku). W analizie podstawowej nie używano względnych intensywności dawek (RDI, ang. Relative Dose Intensity), podyktowane to było znacznymi różnicami w metodyce ich wyznaczenia między porównywanymi terapiami, co – przy niewielkich różnicach kosztów porównywanych interwencji – mogło prowadzić do błędnych wniosków z analizy. Analiza wrażliwości zawiera wariant uwzględniający RDI dla enkorafenibu i binimetynibu oraz komparatorów (schematów dabrafenib + trametynib oraz Wemurafenib + Kobimetynib). Wartości RDI w tym scenariuszu podano w tabelach prezentujących schematy dawkowania.

4.10.2.1 EncoBini

Dzienne dawki enkorafenibu oraz binimetynibu wchodzących w skład terapii EncoBini wyznaczono zgodnie z badaniem *COLUMBUS*, schemat dawkowania przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Dawkowanie leków wchodzących w skład terapii EncoBini.

Lek	Dawka na podanie	Podajń dziennie	Ilość dni leczenia w ciągu jednego cyklu leczenia(28 dni)	Względna intensywność dawki ¹⁾
Enkorafenib	450 mg	1	28	1 (analiza podstawowa) / █████ (AW)
Binimetynib	45 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / █████ (AW)

¹⁾ Względna intensywność dawki (RDI, ang. *Relative Dose Intensity*) wyznaczona w trakcie badania *COLUMBUS* – używana w analizie wrażliwości.

Obliczenia kosztów lekowych pokazuje Tabela 32.

Tabela 32. Koszty lekowe terapii EncoBini (analiza podstawowa).

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Enkorafenib	████	450	████	██████	██████
Binimetynib	████	90	████	██████	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Enkorafenib	████	450	██████	██████	██████
Binimetynib	████	90	████	██████	██████

Łączny koszt terapii EncoBini na jeden cykl modelu wynosi ████████ (bez RSS: ████████).

4.10.2.2 Komparatory

Dawkowanie w porównywanych schematach leczenia wyznaczono zgodnie z zaleceniami NICE, przedstawiono je w Tabeli 33. Względną intensywność dawki zaczerpnięto z raportów NICE dla porównywanych interwencji.

Tabela 33. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych terapii.

Lek	Dawka na podanie	Podajń dziennie	Ilość dni leczenia w ciągu jednego cyklu leczenia(28 dni)	Względna intensywność dawki
Trametynyb ¹⁾	2 mg	1	28	1 (analiza podstawowa) / 0,96 (AW)
Dabrafenib ¹⁾	150 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / 0,92 (AW)
Kobimetynyb ²⁾	60 mg	1	21	1 (analiza podstawowa) / 0,88 (AW)
Wemurafenib ²⁾	960 mg	2	28	1 (analiza podstawowa) / 0,88 (AW)

¹⁾ Źródło: NICE TA 396,

²⁾ Źródło: NICE TA 414.

Obliczone na tej podstawie koszty lekowe przedstawiono w Tabeli 34.

Tabela 34. Koszty lekowe porównywanych terapii (analiza podstawowa).

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Trametynyb	87,04	2	174,22	4 878,18	5 299,22
Dabrafenib	2,77	300	832,65	23 314,20	25 326,44
Kobimetynyb	11,12	60	667,25	14 012,33	15 221,73
Wemurafenib	0,27	1 920	513,79	14 386,18	15 627,84

Łączne koszty terapiami porównywanymi na jeden cykl modelu wynoszą:

- Dabrafenib + Trametynyb: 30 625,65 zł,
- Wemurafenib + Kobimetynyb: 30 849,57 zł.

W deterministycznej analizie wrażliwości uwzględniono dwa warianty dotyczące cen komparatorów. W obu przyjęto ceny z obwieszczenia MZ, z tym, że w pierwszym pozostawiono ceny leków używanych w kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego zgodnie z komunikatami NFZ DGL, a w drugim również w kolejnych liniach użyto cen z obwieszczenia MZ. Koszty lekowe komparatorów w tych wariantach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Koszty lekowe porównywanych terapii w analizie wrażliwości (na podstawie obwieszczenia MZ).

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na dzień [zł]	Koszt na cykl leczenia (28 dni) [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]
Trametynib	436,59	2,00	873,18	24 449,04	26 559,23
Dabrafenib	3,85	300,00	1 154,24	32 318,59	35 108,00
Kobimetynib	20,86	60,00	1 251,55	26 282,48	28 550,91
Wemurafenib	0,53	1 920,00	1 014,28	28 399,88	30 851,06

4.10.3 Koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego

W wariantcie podstawowym analizy założono, że wszyscy pacjenci będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia przeciwnowotworowego po zakończeniu terapii porównywanymi interwencjami (EncoBini lub komparatorami). Koszt związany z kolejnymi liniami leczenia przeciwnowotworowego naliczany jest w całości w cyklu, w którym następuje przerwanie aktywnego leczenia. Rodzaj otrzymywanej terapii ustalono na podstawie danych z badania *COLUMBUS*, w którym pacjenci mogli otrzymać kolejne leczenie z wyboru lekarza. Nie wszystkie terapie dostępne dla pacjentów w badaniu są jednak refundowane w warunkach polskich, dlatego z badania wybrano jedynie te, z których mogliby skorzystać pacjenci w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków budżetowych.

Tabela 36. Rozkład kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego w badaniu *COLUMBUS* oraz użyty w modelu.

Terapia	Odsetek pacjentów w ramieniu EncoBini badania <i>COLUMBUS</i> otrzymujących daną terapię	Przeskalowany odsetek pacjentów otrzymujących daną terapię użyty w modelu ¹⁾
Ipilimumab	25,6%	37,5%
Pembrolizumab	21,7%	31,8%
Niwolumab	10,9%	16,0%
Chemioterapia ²⁾	10,1%	14,8%

¹⁾ Skalowania dokonano w taki sposób, aby wybrane terapię stanowiły łącznie 100% terapii kolejnych linii, ²⁾ Jako reprezentatywne dla grupy chemioterapii wybrano leczenie dakarbazyną, zgodnie z zaleceniami *PTOK 2013 (1)*.

Średni czas trwania kolejnej terapii obliczono jako średnią ważoną czasów trwania poszczególnych terapii. Czas trwania leczenia przyjęto za równy 28,86 tygodni dla terapii immuno-onkologicznych oraz 23,55 tygodni dla chemioterapii. Założenie takie jest spójne z wcześniejszymi analizami złożonymi do NICE (np. *NICE TA 396*). Obliczony w ten sposób średni czas trwania leczenia wyniósł 6,46 miesiąca.

Założenia dotyczące dawkowania przedstawiono w Tabeli 37. Dla leków stosowanych w kolejnej linii leczenia nie uwzględniono RDI z powodu braku wystarczających danych.

Tabela 37. Schematy dawkowania kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego.

Terapia	Sposób i wielkość dawkowania	Dawka na podanie [mg] ¹⁾	Długość cyklu	Maksymalna liczba cykli leczenia
Ipilimumab	3 mg/kg	241,29	1 podanie na 21 dni	4
Pembrolizumab	2 mg/kg	160,86	1 podanie na 21 dni	nd
Niwolumab	3 mg/kg	241,29	1 podanie na 14 dni	nd
Chemioterapia (dakarbazyna)	850 mg/m ²	1 633,70	1 podanie na 21 dni	nd

¹⁾ Charakterystyki pacjenta przyjęto zgodnie z badaniem COLUMBUS (Tabela 7, str. 33).

Zgodnie z kosztami jednostkowymi obliczonymi w rozdziale 4.10.1.3 (str. 50) na podstawie raportów DGL (NFZ/23/11/2018) i przedstawionymi powyżej schematami dawkowania wyznaczono koszty kolejnych linii leczenia. Lekom podawanym w kolejnych liniach leczenia naliczono koszty zgodnie z metodą podaną w rozdziale 4.10.4 (str. 57), wszystkie cztery terapie uwzględnione w modelu podawane są drogą dożylną.

Tabela 38. Koszty lekowe kolejnych linii leczenia.

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na cykl leczenia [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]	Koszty administracji leczenia na cykl modelu [zł]	Łączny koszt w trakcie trwania leczenia [zł]
Ipilimumab	208,64	241,29	50 341,88	nd ¹⁾	nd ¹⁾	203 314,39
Pembrolizumab	89,76	160,86	14 439,20	20 913,91	704,97	143 587,31
Niwolumab	45,92	241,29	11 079,17	24 070,81	1 057,46	166 895,77
Chemioterapia (dakarbazyna)	0,16	1 633,70	257,96	373,63	704,97	5 845,75

¹⁾ Dla ipilimumabu zamiast obliczać koszt na cykl modelu, w celu obliczenia całkowitego kosztu leczenia koszt dzienny (z uwzględnionym kosztem administracji) pomnożono przez maksymalną ilość podań (4).

Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera wariant, w którym przyjęto ceny komparatorów oraz leków kolejnej linii leczenia na podstawie obwieszczenia MZ. Koszty w tym wariantcie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Koszty lekowe kolejnych linii leczenia według obwieszczenia MZ.

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na cykl leczenia [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]	Koszty administracji leczenia na cykl modelu [zł]	Łączny koszt w trakcie trwania leczenia [zł]
Ipilimumab	303,72	241,29	73 285,03	nd ¹⁾	nd ¹⁾	295 087,01
Pembrolizumab	169,00	160,86	27 184,58	39 374,50	704,97	266 197,94
Niwolumab	67,08	241,29	16 186,46	35 167,00	1 057,46	240 593,95

Lek	Koszt za miligram substancji [zł]	Całkowita dawka dzienna [mg]	Koszt na cykl leczenia [zł]	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc) [zł]	Koszty administracji leczenia na cykl modelu [zł]	Łączny koszt w trakcie trwania leczenia [zł]
Chemioterapia (dakarbazyne)	0,16	1 633,70	259,37	375,67	704,97	5 856,78

¹⁾ Dla ipilimumabu zamiast obliczać koszt na cykl modelu, w celu obliczenia całkowitego kosztu leczenia koszt dzienny (z uwzględnionym kosztem administracji) pomnożono przez maksymalną ilość podań (4).

Drugim wariantem AW dotyczącym kolejnych linii leczenia było przyjęcie alternatywnego rozkładu używanych terapii. Dane z badania klinicznego zastąpiono w tym wariantcie przez oszacowanie na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2017 (UR/2/2018/III). Na podstawie zużycia ipilimumabu, pembrolizumabu oraz niwolumabu wyznaczono odsetki tych trzech terapii, które rozdzielono przyjmując, że 85,2% pacjentów przyjmować będzie immunoterapię, a 14,8% chemioterapię (jak w badaniu COLUMBUS). Wyznaczone odsetki przedstawiono poniżej.

Tabela 40. Rozkład kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego w wariantcie AW.

Lek	Odsetek pacjentów otrzymujący dany lek jako kolejną linię leczenia
Ipilimumab	9,4%
Pembrolizumab	35,8%
Niwolumab	40,0%
Chemioterapia (dakarbazyne)	14,8%

4.10.4 Koszty administracji (podania) leków

W analizie rozróżniono dwa typy leków ze względu na sposób podania: tabletki lub kapsułki podawane doustnie oraz preparaty podawane drogą dożylną. Założono, że leki podawane doustnie będą wydawane pacjentom raz na miesiąc i ich administracja będzie rozliczana w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Odnośnie leków podawanych dożylnie, założono, że każdorazowo wlew będzie wymagał hospitalizacji pacjenta. Rozliczenie takiej hospitalizacji odbywa się w ramach świadczenia „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Tabela 41. Założenia dotyczące kosztów administracji leków uwzględnionych w modelu.

Sposób podania	Założenie	Świadczenie	Cena świadczenia, źródło	Koszt na cykl modelu (1 miesiąc)
Doustnie	Raz na miesiąc pacjentom wydawane jest opakowanie leku.	„Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” Kod świadczenia: 5.08.07.0000004	108,16 zł <i>DGL/2018/068</i>	108,16 zł
Dożylnie	Podanie (wlew) preparatu wiąże się każdorazowo z potrzebą hospitalizacji pacjenta.	„Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” Kod świadczenia: 5.08.07.0000003	486,72 zł <i>DGL/2018/068</i>	486,72 zł x Ilość podań leku w trakcie miesiąca

4.10.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzeniom niepożądanym występującym w modelu przypisano koszty związane z ich leczeniem. Wyznaczając koszty wystąpienia zdarzeń założono, że zdarzenia III stopnia nie będą wymagały hospitalizacji, jedynie wystąpienia zdarzenia IV stopnia może wiązać się z potrzebą hospitalizacji. W badaniu *COLUMBUS* jedynie dwa zdarzenia uwzględnione w modelu, podwyższony poziom kreatyniny oraz podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy, wystąpiły w IV stopniu nasilenia w związku z czym założono, że u niektórych pacjentów będzie wymagana hospitalizacja. Odsetki zdarzeń w IV stopniu nasilenia zaczerpnięto z połączonych danych obu ramion badania *COLUMBUS*. U pacjentów niewymagających hospitalizacji ustalono, że koszty będą się kształtować na poziomach zgodnych z założeniami przedstawionymi w Tabela 42.

Tabela 42. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów niewymagających hospitalizacji.

Zdarzenie niepożądane	Założenie dotyczące finansowania	Świadczenie	Źródło	Koszt wystąpienia
Nadciśnienie	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą oraz przyjmowanie leków na nadciśnienie ³⁾ .	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064, <i>AE Tafinlar®</i> , <i>Mekinist® 2015</i>	33,00 zł + 31,53 zł = 64,53 zł
Ból stawów (artralgia)	Komplet świadczeń oraz farmakoterapii związany z leczeniem artalgii ⁴⁾ .	nd	<i>Ługowska 2012</i>	463,55 zł
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Wymagane przeprowadzenie cotygodniowych dodatkowych badań krwi w okresie kolejnych dwóch miesięcy (łącznie 8 badań).	2 x Świadczenie „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000012	DSOZ/2018/064	2 x 65,00 zł = 130,00 zł

Zdarzenie niepożądane	Założenie dotyczące finansowania	Świadczenie	Źródło	Koszt wystąpienia
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą.	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064	33,00 zł
Podwyższony poziom ALT ²⁾	Wymagana konsultacja z lekarzem specjalistą.	Świadczenie „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” Kod świadczenia: 5.30.00.0000011	DSOZ/2018/064	33,00 zł

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza; ²⁾ ALT – aminotransferaza alaninowa; ³⁾ Koszty leczenia nadciśnienia przyjęto zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem (AE Tafinlar®, Mekinist® 2015). Koszty wyznaczone na rok 2015 przeniesiono do niniejszej analizy uwzględniając wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”; ⁴⁾ Koszty leczenia bólu stawów przyjęto zgodnie z obliczeniami przedstawionymi w badaniu Ługowska 2012, prezentującym analizę kosztów związanych z leczeniem czerniaka w Polsce. Koszty wyznaczone na rok 2015 przeniesiono do niniejszej analizy uwzględniając wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”.

Odsetki pacjentów wymagających hospitalizacji w przypadku wystąpienia podwyższonych poziomów kreatyniny lub GGT przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego.

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	15,4%
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	4,2%

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza;

Koszty naliczane w przypadku hospitalizacji przedstawione są w Tabeli 44.

Tabela 44. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów wymagających hospitalizacji.

Zdarzenie niepożądane	Założenie dotyczące finansowania	Świadczenie	Źródło	Koszt wystąpienia
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	Wymagana jest 1-dniowa hospitalizacja pacjenta do czasu obniżenia poziomu kreatyniny.	Leczenie jednego dnia w ramach grupy JGP „Badania w zakresie dróg moczowych” Kod świadczenia: 05.51.01.0011086	DSOZ/2017/119	270,00 zł
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	Zakłada się, że u pacjenta wystąpiła przewlekła choroba wątroby i następuje jej leczenie.	Hospitalizacja w ramach grupy JGP „Przewlekłe choroby wątroby bez pw > 17 r.ż.” Kod świadczenia: 5.51.01.0007015	DSOZ/2017/119	2271,00 zł

¹⁾ GGT – gamma-glutamylotransferaza;

Całkowity koszt wystąpienia zdarzenia niepożądanego wyliczono jako średnią ważoną kosztów w przypadkach z oraz bez wymaganej hospitalizacji pacjenta.

Tabela 45. Koszt jednostkowy wystąpienia zdarzenia niepożądanego naliczany w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt jednostkowy naliczany w modelu
Nadciśnienie	64,53 zł
Bóle stawów	33,00 zł
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	151,54 zł
Podwyższony poziom GGT ¹⁾	126,25 zł
Podwyższony poziom ALT ²⁾	33,00 zł

4.10.6 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania naliczane są w każdym miesięcznym cyklu modelu i uzależnione są od rodzaju leczenia otrzymywanego przez pacjenta.

W trakcie terapii głównym leczeniem naliczany jest ryczałt diagnostyczny związany z wykonywaniem programu leczenia czerniaka. Konserwatywnie założono przy tym, że koszt ryczałtu diagnostycznego dla terapii EncoBini będzie równy wyższemu spośród kosztów dla komparatorów.

Tabela 46. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie głównego leczenia.

Lek	Nazwa świadczenia / założenie	Koszt świadczenia	Źródło	Koszt na cykl miesięczny
EncoBini	Równy wyższemu z ryczałtów dla komparatorów.	5 757,00 zł	Założenie własne	479,75 zł
Dabrafenib + Trametynib	Świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem” Kod świadczenia: 5.08.08.0000080	5 757,00 zł	DGL/2018/098	479,75 zł
Wemurafenib + Kobimetynib	Świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry” Kod świadczenia: 5.08.08.0000055	4 337,00 zł	DGL/2018/098	361,42 zł

Po przerwaniu lub zakończeniu głównego leczenia, pacjenci otrzymują leczenie kolejną terapią. Przyjęto, że to leczenie trwa średnio 6,5 miesięcy (opis założeń znajduje się w rozdziale 4.10.3, str. 55) i koszty z nim związane naliczane są jednorazowo, w cyklu, w którym następuje przerwanie głównego leczenia. Koszty diagnostyki i monitorowania kolejnych linii

leczenia wyznaczono jako średnią ważoną kosztów monitorowania terapii wchodzących w ich skład, za wagi przyjmując ich udziały.

Tabela 47. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie kolejnych linii leczenia.

Lek	Nazwa świadczenia / założenie	Koszt świadczenia	Źródło	Udział terapii	Koszt miesięczny	Koszt w trakcie całego okresu leczenia (6,5 miesięcy)
Ipilimumab	„Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem” Kod świadczenia: 5.08.08.0000066	1 337,00 zł	DGL/2018/098	37,5%	111,42 zł	724,21 zł
Pembrolizumab	„Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem” Kod świadczenia: 5.08.08.0000088	3 656,96 zł	DGL/2018/098	31,8%	304,75 zł	1 980,85 zł
Niwolumab	„Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem” Kod świadczenia: 5.08.08.0000088	3 656,96 zł	DGL/2018/098	16,0%	304,75 zł	1 980,85 zł
Chemioterapia	„Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” Kod świadczenia: 5.08.05.0000008	270,40 zł	DGL/2018/102	14,8%	270,40 zł	1 746,78 zł
Łączny średni koszt w trakcie całego okresu leczenia: 1 476,83 zł						

W ten sposób wyznaczono łączny koszt diagnostyki i monitorowania podczas kolejnych linii leczenia w wysokości 1 476,83 zł, naliczany jednorazowo w momencie przerwania głównego leczenia i rozpoczęcia terapii kolejnej linii.

4.10.7 Koszt leczenia wspomagającego

Założono, że wszyscy pacjenci otrzymają leczenie objawowe (BSC, ang. *Best Supportive Care*) przed śmiercią, w ramach opieki paliatywnej. Przyjęto, że opieka ta trwać będzie 4 miesiące przed nastąpieniem zgonu. Jej koszty są w modelu naliczane jednorazowo, w cyklu, w którym następuje progresja choroby u pacjenta.

Miesięczny koszt opieki paliatywnej oszacowano zgodnie z założeniami przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla ipilimumabu (*AE Yervoy® 2012*), składowe tego kosztu przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Miesięczne koszty terapii podtrzymującej.

Rodzaj kosztu	Nazwa świadczenia w ramach, którego następuje rozliczenie	Cena świadczenia	Źródło	Zużycie	% pacjentów korzystających ze świadczenia	Całkowity koszt
Leczenie szpitalne	„Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym” Kod świadczenia: 5.15.00.0000146	56,19 zł x 6,1 = 342,76 zł /osobodzień	DSOZ/2018/074	5 dni	5%	85,69 zł
Wizyta domowa lekarza	„Osobodzień w hospicjum domowym” Kod świadczenia: 15.2180.027.02	56,19 zł x 1 = 56,19 zł /osobodzień	DSOZ/2018/074	6 dni	23%	127,74 zł
Wizyta domowa pielęgniarki	„Osobodzień w hospicjum domowym” Kod świadczenia: 15.2180.027.02	56,19 zł x 1 = 56,19 zł /osobodzień	DSOZ/2018/074	7 dni	14%	145,53 zł
Pielęgniarka środowiskowa opieki paliatywnej	„Świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej, osobodzień za świadczenia pielęgniarstwie w pielęgniarstwie długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania”	30,08 zł x 1 = 30,08 zł /osobodzień	DSOZ/2017/105	13 dni	43%	168,15 zł
Wizyta w poradni onkologicznej	„Porada w poradni medycyny paliatywnej” Kod świadczenia: 15.1180.007.02	56,19 zł x 0,99 = 55,63 zł	DSOZ/2018/074	1,5 wizyty	31%	25,87 zł
Radioterapia	„Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku > 17 r. ż.” Kod świadczenia: 5.52.01.0001440	162 zł /osobodzień	DSOZ/2017/119	2 dni	8%	25,92 zł
Lek przeciwbólowy (Morfina)	Opakowanie leku Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu (20 tabl a 10 mg)	52,68 zł	MZ/31/10/2018	5 opakowań ¹⁾	34%	89,39 zł
Łączny koszt miesięczny: 665,29 zł						

¹⁾ Zgodnie z zaleceniami PTOK 2013 (2), zalecana średnia dzienna dawka morfiny wynosi 30 mg. Miesięczną dawkę obliczono jako 30 x 30 mg = 900 mg i zaokrąglono w górę ilość wymaganych opakowań leku Doltard.

Pozostawiono bez zmian założenia przyjęte w *AE Yervoy 2012*, jedynie aktualizując koszt świadczeń, zgodnie z najnowszymi dostępnymi zarządzeniami Prezesa NFZ oraz obwieszczeniem MZ. Całkowity koszt terapii podtrzymującej przyjęty w modelu wynosi 2 661,14 zł.

4.10.8 Koszt związany z progresją choroby

Model zakłada naliczanie kosztów związanych z potwierdzeniem progresji u pacjenta. W momencie pogorszenia się stanu pacjenta zgodnie z praktyką kliniczną przeprowadzane są u niego badania diagnostyczne mające na celu identyfikację dalszego postępowania.

Wysokość kosztów oszacowano jako najniższy z ryczałtów diagnostycznych w programach lekowych związanych z leczeniem czerniaka (jest to świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem”, kod świadczenia: 5.08.08.0000066). Koszt w wysokości 1 337,00 zł naliczany jest jednorazowo w cyklu, w którym u pacjenta następuje progresja choroby.

4.10.9 Koszty opieki terminalnej

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach. Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla ipilimumabu (produkt leczniczy Yervoy®). W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej, średnia długość takiego świadczenia wynosiła 5,25 dni, część pacjentów skorzysta z usług hospicjum – wtedy okres opieki terminalnej będzie wynosić przeciętnie 25 dni, a pewien odsetek pacjentów skorzysta z obu tych świadczeń.

Przyjęte założenia, zgodne z *AE Yervoy® 2012*, przedstawia Tabela 49.

Tabela 49. Koszty opieki terminalnej (*AE Yervoy® 2012*).

Świadczenie	Koszt świadczenia	Źródło	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby	Łączny koszt świadczenia	Całkowity koszt opieki terminalnej
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	342,76 zł ¹⁾ za osobodzień	DSOZ/2018/074	35%	5,25 dni	629,82 zł	6 713,81 zł
Kod świadczenia: 5.15.00.0000146			71%	25 dni	6 083,99 zł	

¹⁾ Obliczone jako: 56,19 zł (koszt świadczenia bazowego) x 6,10 (taryfa) = 342,76 zł (koszt świadczenia).

Koszt opieki terminalnej naliczany jest w modelu jednorazowo, w cyklu, w którym następuje zgon pacjenta.

5 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności modelowania przeprowadzone zostały następujące rodzaje walidacji:

- Walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- Walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- Walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej walidacji modelu.

5.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- Przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny *Microsoft Excel*),
- Przeprowadzono analizę kodu *VBA* (ang. *Visual Basic for Application*) użytego w modelu,
- Sprawdzone poprawność wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Sprawdzone powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów dotyczących poprawności wyników przedstawia Tabela 50. Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 50. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów			
Zmniejszenie cen leków enkorafenib oraz binimetynib	'Drug prices'!M8:M10 = 0	Całkowita kwota refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład terapii EncoBini = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	✓
Zmniejszenie dawek leku enkorafenib oraz binimetynib	'Doses'!H8:H9 = 0	Całkowita kwota refundacji za produkty lecznicze wchodzące w skład terapii EncoBini = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	✓
Zerowe koszty zdarzeń niepożądanych	'Unit costs'!F57:F61 = 0 'Unit costs'!K57:K61 = 0	Całkowite koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	✓
Zerowe koszty diagnostyki oraz monitorowania	'Cost calculation'!E55:F55 = 0 'Cost calculation'!I55:K55 = 0	Całkowite koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem = 0. Pozostałe koszty bez zmian.	✓
Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia			
Wszystkie użyteczności równe 0	'QoL'!F11:F13 = 0 'QoL'!O11 = 0 'QoL'!F25:F27 = 0 'QoL'!F38 = 0 'QoL'!F44:F45 = 0	Wyniki w postaci QALY równe 0.	✓
Wszystkie użyteczności równe 1	'QoL'!F11:F13 = 1 'QoL'!O11 = 1 'QoL'!F25:F27 = 1 'QoL'!F38 = 0 'QoL'!F44:F45 = 0	Uzyskane QALY równe LY.	✓
Parametry związane ze skutecznością kliniczną			
Identyczne przeżycie całkowite dla EncoBini oraz komparatorów	'Clinical'!I46 = 1 'Clinical'!I48 = 1	Równe LY osiągnięte przez EncoBini oraz komparatory.	✓

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wpływ na wyniki	Potwierdzenie oczekiwanego wyniku
Identyczne efekty kliniczne dla EncoBini oraz komparatorów (OS, PFS)	'Clinical'!I46 = 1 'Clinical'!I48 = 1 'Clinical'!I12 = 1 'Clinical'!I14 = 1	Równe LY oraz QALY osiągnięte przez EncoBini oraz komparatory.	✓
Identyczny profil bezpieczeństwa EncoBini oraz komparatorów	'Clinical'!G63:G64 = 1 'Clinical'!L63:L64 = 1 'Clinical'!Q63:Q64 = 1 'Clinical'!V63:V64 = 1 'Clinical'!AA63:AA64 = 1	Równe koszty zdarzeń niepożądanych dla EncoBini oraz komparatorów.	✓
Brak kolejnych linii leczenia	'Subsequent tx'!F36:F39 = 0 'Subsequent tx'!L36:L39 = 0 'Subsequent tx'!R36:R39 = 0	Brak kosztów związanych z kolejnymi liniami leczenia.	✓

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

5.2 Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonych przeglądów literatury oraz rekomendacji agencji zagranicznych nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających terapię łączoną enkorafenibem oraz binimetynibem w leczeniu czerniaka.

5.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej modelu farmakoekonomicznego przeprowadzono przegląd systematyczny długookresowych badań dotyczących terapii zaawansowanego czerniaka uwzględnionymi w modelu lekami. Przeszukano bazę publikacji medycznych Medline (przez PubMed). Szczegóły przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych na potrzeby walidacji zewnętrznej.

Numer	Kwerenda (zapytanie)	Ilość odnalezionych publikacji
#1	encorafenib OR binimetinib OR vemurafenib OR trametinib OR cobimetinib OR dabrafenib	2 763
#2	melanoma	122 143
#3	longitudal OR observational OR long time	557 153
#4	#1 AND #2 AND #3	56
Publikacje włączone do walidacji: 3		

Data wyszukiwania: 05.10.2018.

Zidentyfikowano trzy publikacje przedstawiające poszukiwane informacje: *Polkowska 2017*, *Algarra 2017* oraz *Depenni 2018*.

W publikacji *Polkowska 2017* omówiono retrospektywną analizę polskich warunków leczenia zaawansowanego czerniaka w latach 2012-2016. Jej głównym celem było oszacowanie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych w polskich programach lekowych związanych z ipilimumabem, vemurafenibem, dabrafenibem oraz leczenia systemowego chemioterapią. Analiza przeprowadzona była na próbie 3 397 pacjentów leczonych w pierwszej lub drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Publikacja *Algarra 2017* prezentowała wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania 135 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w zaawansowanym (IIIC lub IV) stadium, leczonych w 30 ośrodkach na terenie Hiszpanii. W badaniu porównywano leczenie dabrafenibem w monoterapii lub w połączeniu z trametynibem.

Ostatnią z publikacji odnalezionych w przeglądzie była *Depenni 2018*. Opisywała ona wyniki obserwacyjnego badania 76 pacjentów w zaawansowanym stadium czerniaka leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w warunkach włoskich. Głównym celem badania było wyznaczenie median czasu przeżycia wolnego od progresji, całkowitego przeżycia oraz wyników klinicznych związanych z odpowiedzią na leczenie.

Porównanie modelu z wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych przeprowadzono w pięciu aspektach:

- Mediana czasu wolnego od progresji choroby,
- Mediana czasu przeżycia całkowitego,
- Odsetki przeżycia całkowitego do 3 lat od rozpoczęcia leczenia,
- Mediana czasu do przerwania leczenia,
- Wpływ nowych technologii na postęp w leczeniu czerniaka.

Wyniki wszystkich tych porównań przedstawiono poniżej. Zidentyfikowano rozbieżności dotyczące przeżycia całkowitego pomiędzy wynikami modelu, a dostępnymi danymi długookresowymi.

5.3.1 Mediana czasu wolnego od progresji choroby

Badania *Algarra 2017* oraz *Depenni 2018* podają mediany czasu przeżycia wolnego od progresji dla terapii dabrafenib + trametynib, odpowiednio 10,2 oraz 9 miesięcy. W modelu wartość ta (również dla terapii dabrafenib + trametynib) wynosi 9,15 miesięcy, co potwierdza poprawność przyjętych w modelu założeń.

5.3.2 Mediana czasu przeżycia całkowitego

Mediana OS dla terapii dabrafenib + trametynib wynosi w modelu 27,47 miesięcy. Wartość ta jest znaczenie wyższa niż podawana w badaniach obserwacyjnych: 14 (*Depenni 2018*), 15,3 (*Algarra 2017*). Z drugiej strony jest ona porównywalna z medianą OS z badania klinicznego *COMBI-v* (*Robert 2016*) wynoszącą 26,1 miesięcy. Wskazuje to na spore różnice między wynikami badań klinicznych a badaniami obserwacyjnymi, które mogą wynikać z różnic w populacji (w badaniach obserwacyjnych uwzględniano również pacjentów po więcej niż jednej wcześniejszej linii leczenia oraz z wyższym niż 1 stanem sprawności według ECOG, których wykluczono z badań klinicznych) oraz specyfiki randomizowanych badań klinicznych (ściślejsze przestrzeganie zaleceń lekarza, dokładniejsze monitorowanie

stanu pacjenta). Niemniej autorzy analizy uznają za zasadne wpisanie tej rozbieżności do ograniczeń analizy (rozdział 7.5, str. 118).

5.3.3 Odsetki przeżycia całkowitego do 3 lat od rozpoczęcia leczenia

W związku z opisaną powyżej rozbieżnością dotyczącą czasu przeżycia całkowitego, przeprowadzono dla tego punktu końcowego dodatkową walidację, polegającą na porównaniu odsetków OS w pierwszym, drugim oraz trzecim roku od rozpoczęcia leczenia łączonego dabrafenibem oraz trametynibem. Wyniki porównania przedstawiono w Tabeli 52.

Tabela 52. Odsetki przeżycia całkowitego (OS) dla terapii dabrafenib + trametynib.

Rok od rozpoczęcia leczenia	Odsetek OS w modelu (Dabrafenib + Trametynib)	<i>Algarra 2017</i>	<i>Robert 2016 (RCT COMBI-v)</i>
1	73,0%	60,9%	~75% ¹⁾
2	53,9%	34,0%	53%
3	42,7%	bd.	45%

¹⁾ Wartość odczytana z wykresu.

Wyniki dodatkowej walidacji ponownie wskazują na rozbieżności pomiędzy danymi z badań klinicznych a badaniami obserwacyjnymi dla przeżycia całkowitego. Nie odnotowano przy tym znaczących różnic pomiędzy przeprowadzonym modelowaniem a wynikami badania RCT *COMBI-v*.

5.3.4 Mediana czasu do przerwania leczenia

W analizie mediana czasu do przerwania leczenia dabrafenibem i trametynibem wyniosła 13,89 miesięcy (założono HR = 1 dla TTD względem EncoBini). Uwzględnia ona jednak cenzurę w przypadku śmierci lub przerwania obserwacji pacjenta, mediana TTD z dowolnego powodu wynosi w modelu 11,14 miesięcy.

W badaniach obserwacyjnych nie podawano wartości dla dokładnie tak zdefiniowanego punktu końcowego. Dokonano porównania z podobnie zdefiniowanym punktem „czas trwania leczenia”, podane w odnalezionych publikacjach wartości to: 7,2 (*Algarra 2017*) oraz 11 miesięcy (*Depenni 2018*).

Wartość podana w publikacji *Algarra 2017* jest wartością łączną dla obu porównywanych tam terapii (monoterapia dabrafenibem oraz terapia łączona dabrafenib + trametynib), przy czym z 135 pacjentów włączonych do badania, 49 było leczonych monoterapią dabrafenibem. Mediana czasu trwania leczenia wynosząca 7,2 miesięcy może więc być znacznie zaniżona.

Wartość z publikacji *Depenni 2018* (11 miesięcy) pokrywa się z wyznaczoną w modelu (11,14 miesiący). Wyniki walidacji dla tego punktu końcowego wskazują, że przyjęte w modelu założenie o równym czasie trwania leczenia dla EncoBini oraz terapii dabrafenib + trametynib znajduje potwierdzenie w danych z badań obserwacyjnych.

5.3.5 Wpływ nowych technologii na postęp w leczeniu czerniaka

Ostatnim analizowanym w ramach walidacji zewnętrznej założeniem modelu było przyjęcie hazardu względnego równego $HR = 0,42$ dla krzywych z rejestru AJCC, na podstawie których modelowano przeżycie całkowite w modelu. Hazard ten ma odzwierciedlać postęp dokonany w leczeniu czerniaka w ostatnich latach i pochodzi z badania porównującego niwolumab oraz dakarbazynę. Dokładny opis tego założenia znajduje się w rozdziale 4.8.2 (str. 35).

W publikacji *Polkowska 2017* podano HR dla przeżycia całkowitego w przypadku leczenia ipilimumabem, względem standardowej chemioterapii, wynoszący 0,72 (95%CI: 0,62 – 0,86), co jest wartością wyższą od przyjętej w niniejszej analizie. Hazard równy 0,42 został wyznaczony w randomizowanym badaniu klinicznym *CheckMate 066*, podczas gdy podawany w publikacji *Polkowska 2017* odzwierciedla faktyczną praktykę kliniczną.

Parametry dotyczące skuteczności klinicznej w modelu pochodzą z badań klinicznych (głównie badania *COLUMBUS*) i zdecydowano się pozostać przy hazardzie wyznaczonym w badaniu *CheckMate 066* w celu zachowania spójności z innymi oszacowaniami. Jak pokazano we wcześniejszych podpunktach walidacji zewnętrznej, przyjęte założenia dotyczące przeżycia całkowitego prowadzą do rozbieżności z badaniami obserwacyjnymi, ale zachowują spójność z badaniami klinicznymi (np. badaniem *COMBI-v*), które były używane jako źródło danych dla poprzednich analiz farmakoekonomicznych ocenianych przez NICE (*NICE TA 396*) czy AOTMiT (*AE Tafinlar[®], Mekinist[®] 2015*).

Wartość podaną w publikacji *Polkowska 2017* użyto w analizie wrażliwości, celem sprawdzenia czułości modelu na niepewność zidentyfikowaną w ramach walidacji zewnętrznej.

6 Zestawienie parametrów modelu

6.1 Analiza podstawowa

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Horyzont czasowy [lat]	30	Założenie własne	
Stopa dyskontowania	5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów klinicznych	Wytyczne AOTMiT 2016	
Wiek wejściowy kohorty [lat]	55,3	Badanie COLUMBUS	
Odsetek mężczyzn	57,9%	Badanie COLUMBUS	
Średnia masa ciała [kg]	80,43	Badanie COLUMBUS	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,92	Obliczona przy użyciu formuły DuBois na podstawie danych z badania COLUMBUS	
Początkowy rozkład stopnia zaawansowania klinicznego czerniaka	Stopień IIIb	0,5%	Badanie COLUMBUS
	Stopień IIIc	4,0%	Badanie COLUMBUS
	Stopień IVa	13,7%	Badanie COLUMBUS
	Stopień IVb	18,0%	Badanie COLUMBUS
	Stopień IVc (podwyższone LDH)	23,6%	Badanie COLUMBUS
	Stopień IVc (normalne LDH)	40,2%	Badanie COLUMBUS
Krzywa parametryczna dla czasu wolnego od progresji (EncoBini)	Uogólniona gamma ($\lambda = 1,17, \beta = -0,88, \sigma = 2,37$)	Dopasowana do danych PFS z poziomu pacjenta z badania COLUMBUS	
Hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji (vs. EncoBini)	Trametynib + Dabrafenib	1,30	Metaanaliza sieciowa AKL EncoBini 2018
	Kobimetynib + Wemurafenib	1,23	Metaanaliza sieciowa AKL EncoBini 2018
Krzywa przeżycia całkowitego, używana do 44 miesiąca modelu	Estymator Kaplana-Meiera OS w ramieniu EncoBini	Badanie COLUMBUS	
Dane o przeżyciu całkowitym używane w okresie od zakończenia krzywych K-M z badania COLUMBUS do 20 lat po diagnozie	Krzywa AJCC (dane tabelaryczne w załączniku 11.3 (str. 130)).	Balch 2009	
Hazard względny uwzględniający wpływ nowych technologii medycznych na OS	0,42	Robert 2015	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Śmiertelność populacji ogólnej	Dane GUS (dane tabelaryczne w załączniku 11.3 (str. 130)).	Główny Urząd Statystyczny
Hazard względny dla śmiertelności pacjentów z czerniakiem vs. populacja ogólna	1,48	Obliczenia własne
Hazard względny zgonu (vs. EncoBini)	Trametynib + Dabrafenib	1,12 Metaanaliza sieciowa AKL <i>EncoBini</i> 2018
	Kobimetynib + Wemurafenib	1,15 Metaanaliza sieciowa AKL <i>EncoBini</i> 2018
Krzywa parametryczna dla czasu do przerwania leczenia (EncoBini)	Log-logistyczna ($\lambda = 1,40, \theta = 0,02$)	Dopasowana do danych TTD z poziomu pacjenta z badania <i>COLUMBUS</i>
Hazard względny dla przerwania leczenia (vs. EncoBini)	Trametynib + Dabrafenib	1,00 Założenie własne
	Kobimetynib + Wemurafenib	1,00 Założenie własne
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Nadciśnienie	0,05 Badanie <i>COLUMBUS</i>
	Ból stawów	0,01 Badanie <i>COLUMBUS</i>
	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	0,07 Badanie <i>COLUMBUS</i>
	Podwyższony poziom GGT	0,09 Badanie <i>COLUMBUS</i>
	Podwyższony poziom ALT	0,05 Badanie <i>COLUMBUS</i>
	Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych (vs. EncoBini)	Trametynib + Dabrafenib Kobimetynib + Wemurafenib
Względna intensywność dawki	Enkorafenib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej
	Binimetynib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej
	Trametynib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej
	Dabrafenib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej
	Kobimetynib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej
	Wemurafenib	1 Uwzględnienie dawek planowych w analizie podstawowej

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Użyteczności stanów zdrowia	Przed progresją w trakcie aktywnego leczenia		Analiza <i>post-hoc</i> danych z badania COLUMBUS
	Przed progresją po przerwaniu leczenia		Analiza <i>post-hoc</i> danych z badania COLUMBUS
	Po progresji choroby		Analiza <i>post-hoc</i> danych z badania COLUMBUS
Obniżenie użyteczności podczas progresji choroby			Analiza <i>post-hoc</i> danych z badania COLUMBUS
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem kohorty	Wiek 65-74 lat	-0,05	Golicki 2017
	Wiek ≥75 lat	-0,13	Golicki 2017
Miesięczny (na cykl modelu) koszt leczenia [zł]	Enkorafenib + Binimetynib		Obliczenia własne na podstawie średniej dawki z badania COLUMBUS oraz ceny za miligram na podstawie danych od wnioskodawcy
	Dabrafenib + Trametinib	30 625,65	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (NICE TA396) oraz ceny za miligram na podstawie NFZ/23/11/2018
	Wemurafenib + Kobi-metinib	30 849,57	Obliczenia własne na podstawie średniej dawki (NICE TA414) oraz ceny za miligram na podstawie NFZ/23/11/2018
Udziały terapii w leczeniu kolejnych linii	Ipilimumab	37,5%	Dane z badania COLUMBUS
	Pembrolizumab	31,8%	Dane z badania COLUMBUS
	Niwolumab	16,0%	Dane z badania COLUMBUS
	Chemioterapia (dakarbazyne)	14,8%	Dane z badania COLUMBUS
Miesięczny (na cykl modelu) koszt leczenia terapii kolejnej linii [zł]	Pembrolizumab	20 913,91	Obliczenia własne na podstawie NFZ/23/11/2018
	Niwolumab	24 070,81	Obliczenia własne na podstawie NFZ/23/11/2018
	Chemioterapia (dakarbazyne)	373,63	Obliczenia własne na podstawie NFZ/23/11/2018
Koszt ipilimumabu w trakcie leczenia maksymalną ilością cykli [zł]		203 314,39	Obliczenia własne na podstawie NFZ/23/11/2018 (założono maksymalnie 4 cykle leczenia)
Średni czas trwania leczenia kolejnej linii [miesiące]		6,46	Obliczenia własne na podstawie udziałów poszczególnych terapii w leczeniu kolejnej linii oraz średniego czasu jej trwania z NICE TA396
Całkowity średni koszt leczenia kolejnej linii [zł]		149 325,02	Obliczenia własne
Koszty podania leków [zł]	Koszt administracji wlewu	486,72	DGL/2018/68

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Koszt wydania tabletek	108,16	DGL/2018/68	
Nadciśnienie	64,53	AE Tafinlar, Mekinist 2015, DSOZ/2018/064	
Ból stawów	463,55	Ługowska 2012	
Koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji [zł]	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	130,00	DSOZ/2018/064
	Podwyższony poziom GGT	33,00	DSOZ/2018/064
	Podwyższony poziom ALT	33,00	DSOZ/2018/064
	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	15,4%	Założenie własne: odsetek zdarzeń w IV stopniu natężenia w badaniu COLUMBUS
Odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji	Podwyższony poziom GGT	4,2%	Założenie własne: odsetek zdarzeń w IV stopniu natężenia w badaniu COLUMBUS
	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	270,00	DSOZ/2018/064
Koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji [zł]	Podwyższony poziom GGT	2 271,00	DSOZ/2017/119
	Enkorafenib + Binimetynib	479,75	Założenie własne
Koszty miesięczne diagnostyki oraz monitorowania leczenia [zł]	Dabrafenib + Trametinib	479,75	Obliczenia własne na podstawie ryczałtów rocznych DGL/2018/98
	Wemurafenib + Kibimetynib	361,42	Obliczenia własne na podstawie ryczałtów rocznych DGL/2018/98
	Kolejne linie leczenia	227,20	Obliczenia własne oparte o ryczałty dla uwzględnionych leków DGL/2018/98
Miesięczny koszt opieki paliatywnej [zł]	665,29	AE Yervoy 2012	
Przeciętny czas trwania opieki paliatywnej [miesiące]	4	Założenie własne	
Jednorazowy koszt progresji choroby [zł]	1 337,00	Założenie własne	
Jednorazowy koszt opieki terminalnej [zł]	6 713,81	AE Yervoy 2012	

6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości (AW)

Deterministyczną analizę wrażliwości podzielono na dwa etapy, jednokierunkową analizę, w której testowano wpływ przyjętych wartości parametrów wejściowych na wyniki końcowe modelu oraz wielokierunkową (scenariuszową) analizę, w której sprawdzano jak zmieniają się wyniki analizy bazowej przy przyjęciu alternatywnych założeń lub zestawów parametrów.

Warianty odnoszące się jedynie do jednego z komparatorów oznaczano sufiksem „a” dla wariantów odnoszących się do terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib, oraz sufiksem „b” dla wariantów dotyczących terapii wemurafenib + kobimetynib.

Wartości parametrów testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości podano w Tabeli 54.

Tabela 54. Zestawienie wartości parametrów wejściowych testowanych w ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna w analizie wrażliwości	Wartość maksymalna w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
1	Średni wiek początkowy kohorty [lat]	55,3	44,2	66,4	Założenie własne: +/-20%
2a	PFS HR vs EncoBini, Dabrafenib + Trametynib	1,30	0,96	1,77	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)
2b	PFS HR vs EncoBini, Wemurafenib + Kobimetynib	1,23	0,88	1,73	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)
3a	TTD HR vs EncoBini, Dabrafenib + Trametynib	1	0,8	1,2	Założenie własne: +/-20%
3b	TTD HR vs EncoBini, Wemurafenib + Kobimetynib	1	0,8	1,2	Założenie własne: +/-20%
4a	OS HR vs EncoBini, Dabrafenib + Trametynib	1,12	0,81	1,53	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)
4b	OS HR vs EncoBini, Wemurafenib + Kobimetynib	1,15	0,80	1,64	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna w analizie wrażliwości	Wartość maksymalna w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
5a	Zdarzenia niepożądane OR vs EncoBini, Dabrafenib + Trametynib	0,85	0,51	1,43	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)
5b	Zdarzenia niepożądane OR vs EncoBini, Wemurafenib + Kobimetynib	2,24	1,27	3,96	Przedział ufności z metaanalizy sieciowej (AKL EncoBini 2018)
6	Użyteczność – Bez progresji, EncoBini	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
7a	Użyteczność - Bez progresji, Dabrafenib + Trametynib	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
7b	Użyteczność - Bez progresji, Wemurafenib + Kobimetynib	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
8	Użyteczność – Po progresji, EncoBini	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
9a	Użyteczność - Po progresji, Dabrafenib + Trametynib	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
9b	Użyteczność - Po progresji, Wemurafenib + Kobimetynib	■	■	■	Przedział ufności na podstawie odchylenia standardowego z badania COLUMBUS
10	Obniżenie użyteczności związane z progresją	■	■	■	Założenie własne: +/-20%
11	Średni czas trwania BSC [miesiące]	4,0	3,2	4,8	Założenie własne: +/-20%
12	Koszt opieki terminalnej [zł]	6 713,81	5 371,05	8 056,57	Założenie własne: +/-20%
13	Koszt diagnostyki w trakcie kolejnych linii leczenia [zł/miesiąc]	227,20	181,76	272,65	Założenie własne: +/-20%

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość minimalna w analizie wrażliwości	Wartość maksymalna w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
14	Koszt progresji [zł]	1 337,00	1 069,60	1 604,40	Założenie własne: +/-20%
15	Koszt BSC [zł/miesiąc]	665,29	532,23	798,34	Założenie własne: +/-20%
16a	Koszt diagnostyki, Dabrafenib + Trametynib [zł/miesiąc]	479,75	383,80	575,70	Założenie własne: +/-20%
16b	Koszt diagnostyki, Wemurafenib + Kobimetynib [zł/miesiąc]	361,42	289,13	433,70	Założenie własne: +/-20%
17	Koszt diagnostyki, Enkorafenib + Binimetynib [zł/miesiąc]	479,75	383,80	575,70	Założenie własne: +/-20%

Sufiks "a" oznacza wariant odnoszących się do terapii skojarzonej dabrafenibem I trametynibem, sufiks "b" dotyczy wariantów analizy wrażliwości dla terapii kobimetynibem I wemurafenibem.

W drugim etapie analizy wrażliwości testowano założenia oraz alternatywne zestawy danych dla oszacowań. Scenariusze przyjęte w tym etapie AW przedstawia Tabela 55.

Tabela 55. Zestawienie założeń testowanych w ramach wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr/Założenie	Źródło w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Źródło w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
1	Krzywa PFS	Badanie <i>COLUMBUS</i>	K.P. Gamma	Badanie <i>COLUMBUS</i>	K.P. Log-normalna	Alternatywny sposób ekstrapolacji danych
2					K.P. Log-logistyczna	
3	Krzywa OS	Badanie <i>COLUMBUS</i> , rejestr <i>AJCC</i> oraz tablice życia	Krzywa łączona (pełny opis 4.8.2, str. 35)	Badanie <i>COLUMBUS</i>	K.P. Log-normalna	Alternatywny sposób ekstrapolacji danych
4	Krzywa TTD	Badanie <i>COLUMBUS</i>	K.P. Log-logistyczna	Badanie <i>COLUMBUS</i>	K.P. Log-normalna	Alternatywny sposób ekstrapolacji danych
5					K.P. Gamma	

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Parametr/Założenie	Źródło w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Źródło w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
6				<i>Harrison 2015</i>	Przed progresją: 0,84 Po progresji: 0,83	Alternatywny zestaw danych
7	Zestaw użyteczności stanów zdrowia	Badanie <i>COLUMBUS</i>		Badanie <i>COLUMBUS</i>		W stanie po progresji przyjęta wartość z ramienia EncoBini
8				Badanie <i>COLUMBUS</i>		W stanie po progresji przyjęta wartość z ramienia wemurafenibu
9	Ceny leków w modelu	<i>NFZ/23/11/2018</i>	Ceny komparatorów oraz leków używanych w kolejnej linii leczenia z raportów NFZ DGL	<i>MZ/31/10/2018</i>	Ceny komparatorów z obwieszczenia MZ	Alternatywne źródło danych
10				<i>MZ/31/10/2018</i>	Ceny wszystkich leków z obwieszczenia MZ	Alternatywne źródło danych
11	Hazard względny dla krzywej OS z badania AJCC uwzględniający postęp w leczeniu czerniaka	<i>Robert 2015</i>	0,42	<i>Polkowska 2017</i>	0,72	Alternatywne źródło danych zidentyfikowane w ramach walidacji zewnętrznej
12	Brak dyskontowania w modelu	Zalecenia <i>AOTMIT 2016</i>	Stopa dyskontowa dla kosztów: 5% Stopa dyskontowa dla efektów klinicznych: 3,5%	Zalecenia <i>AOTMIT 2016</i>	Stopa dyskontowa dla kosztów: 0% Stopa dyskontowa dla efektów klinicznych: 0%	Alternatywne założenie (<i>AOTMIT 2016</i>)
13	Rozkład wejściowy stadium onkologicznego czerniaka	Badanie <i>COLUMBUS</i>	Stadium IIIb: 0,5% Stadium IIIc: 4,0% Stadium IVa: 13,7% Stadium IVb: 18,0% Stadium IVc – podniesione LDH: 23,6% Stadium IVc – normalne LDH: 40,2%	Badanie <i>coBRIM (Larkin 2014)</i>	Stadium IIIb: 0,0% Stadium IIIc: 6,9% Stadium IVa: 16,2% Stadium IVb: 16,6% Stadium IVc – podniesione LDH: 27,0% Stadium IVc – normalne LDH: 33,4%	Alternatywne źródło danych

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Parametr/Założenie	Źródło w analizie podstawowej	Wartość w analizie podstawowej	Źródło w analizie wrażliwości	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz
14	Rozkład kolejnych linii leczenia	Badanie <i>COLUMBUS</i>	Ipilimumab: 37,5% Pembrolizumab: 31,8% Niwolumab: 16,0% Dakarbazyna: 14,8%	<i>UR/2/2018/III</i>	Ipilimumab: 9,4% Pembrolizumab: 35,8% Niwolumab: 40,0% Dakarbazyna: 14,8%	Alternatywny zestaw danych
15	Brak obniżenia użyteczności stanów zdrowia wraz z wiekiem kohorty	<i>Golicki 2017</i>	65-74 lat: -0,05 ≥75 lat: -0,13	Założenie własne	65-74 lat: 0 ≥75 lat: 0	Alternatywne założenie
16	Uwzględnienie w modelu względnej intensywności dawki (RDI)	Założenie własne	Enkorafenib: 1,00 Binimetynib: 1,00 Trametynyb: 1,00 Dabrafenib: 1,00 Kobimetynib: 1,00 Wemurafenib: 1,00	Badanie <i>COLUMBUS</i> , <i>NICE TA 396</i> , <i>NICE TA 414</i>	Enkorafenib: ██████ Binimetynib: ██████ Trametynyb: 0,96 Dabrafenib: 0,92 Kobimetynib: 0,88 Wemurafenib: 0,88	Alternatywne założenie
17	Udział opakowań BRAFTOVI 28 kaps. a 50 mg w realizacji RDI	Założenie własne	Udział opakowań 50mg: 0%; RDI nieuwzględnione	Założenie własne: cała obniżka dawki związana z RDI jest realizowana mniejszym opakowaniem przy dawce 300mg/dzień	Udział (w liczbie zużytych mg) opakowań 50mg: ██████; RDI uwzględnione	Alternatywne założenie

K.P. – Krzywa parametryczna

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

6.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 56 przedstawia wszystkie parametry modelu wraz z ich rozkładami użytymi w probabilistycznej analizie wrażliwości. Wybór typu rozkładu opierał się na charakterystyce poszczególnych parametrów oraz dostępnych danych dotyczących niepewności oszacowania zmiennej.

Tabela 56. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu			
Wiek początkowy kohorty [lat]	55	Gamma	96,04	0,58	-	
Średnia waga [kg]	80	Gamma	96,04	0,84	-	
Średni wzrost [cm]	171	Gamma	96,04	1,78	-	
Odsetek mężczyzn	0,58	Beta	39,85	28,98	-	
Rozkład początkowy stadium onkologicznego czerniaka	IIIc	0,04	Dirichleta	15,45	23,04	0,01
	IVa	0,14	Dirichleta	91,84	78,91	0,01
	IVb	0,18	Dirichleta	128,93	103,68	0,02
	IVc - podwyższone LDH	0,24	Dirichleta	142,50	135,94	0,02
	IVc - normalne LDH	0,40	Dirichleta	253,71	231,55	0,02
PFS HR vs EncoBini	Dabrafenib + Trametynyb	1,30	Rozkład wygenerowany metodą Monte Carlo podczas metaanalizy sieciowej			
	Wemurafenib + Kobimetynyb	1,23	Rozkład wygenerowany metodą Monte Carlo podczas metaanalizy sieciowej			
OS HR vs EncoBini	Dabrafenib + Trametynyb	1,12	Rozkład wygenerowany metodą Monte Carlo podczas metaanalizy sieciowej			
	Wemurafenib + Kobimetynyb	1,15	Rozkład wygenerowany metodą Monte Carlo podczas metaanalizy sieciowej			
HR uwzględniający postęp w leczeniu czerniaka względem danych z rejestru AJCC (OS)	0,42	Log-Normalny	-0,91	0,29	-	

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu		
Częstość występowania nadciśnienia		0,05	Beta	90,99	1 658,83	-
Częstość występowania bólu stawów		0,01	Beta	95,55	19 014,71	-
Częstość występowania podwyższonego poziomu kreatyniny we krwi	EncoBini	0,07	Beta	89,47	1 231,88	-
Częstość występowania podwyższonego poziomu GGT		0,09	Beta	86,94	840,41	-
Częstość występowania podwyższonego poziomu ALT		0,05	Beta	90,98	1 655,88	-
Nadciśnienie, OR VS EncoBini		0,85	Log-Normalny	-0,20	0,27	-
Ból stawów, OR VS EncoBini		0,85	Log-Normalny	-0,20	0,27	-
Podwyższona kreatynina, OR VS EncoBini	Dabrafenib + Tramety nib	0,85	Log-Normalny	-0,20	0,27	-
Podwyższona GGT, OR VS EncoBini		0,85	Log-Normalny	-0,20	0,27	-
Podwyższona ALT, OR VS EncoBini		0,85	Log-Normalny	-0,20	0,27	-
Nadciśnienie, OR VS EncoBini		2,24	Log-Normalny	0,76	0,30	-
Ból stawów, OR VS EncoBini		2,24	Log-Normalny	0,76	0,30	-
Podwyższona kreatynina, OR VS EncoBini	Wemurafenib + Kobimety nib	2,24	Log-Normalny	0,76	0,30	-
Podwyższona GGT, OR VS EncoBini		2,24	Log-Normalny	0,76	0,30	-
Podwyższona ALT, OR VS EncoBini		2,24	Log-Normalny	0,76	0,30	-
Użyteczność stanu zdrowia „Przed progresją”	EncoBini	■	Beta	■	■	-
	Dabrafenib + Tramety nib	■	Beta	■	■	-
	Wemurafenib + Kobimety nib	■	Beta	■	■	-
Użyteczność stanu zdrowia „Po progresji”	EncoBini	■	Beta	■	■	-
	Dabrafenib + Tramety nib	■	Beta	■	■	-
	Wemurafenib + Kobimety nib	■	Beta	■	■	-

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu		
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem kohorty	Wiek 65-74	-0,034	Gamma (z przeciwnym znakiem)	96,04	0,0004	-
	Wiek >74	-0,106	Gamma (z przeciwnym znakiem)	96,04	0,0014	-
Średni czas trwania BSC [miesiące]		4,00	Gamma	96,04	0,04	-
Rozkład kolejnych linii leczenia	Ipilimumab	0,37	Dirichleta	55,06	47,98	0,04
	Pembrolizumab	0,32	Dirichleta	33,88	40,67	0,04
	Niwolumab	0,16	Dirichleta	19,68	20,43	0,03
	Dakarbazyne	0,15	Dirichleta	17,45	18,93	0,03
Średni czas trwania kolejnej linii leczenia [miesiące]	Immunoterapia	6,64	Gamma	96,04	0,07	-
	Chemioterapia	5,42	Gamma	96,04	0,06	-
Koszt opieki terminalnej [zł]		6 713,81	Gamma	96,04	69,91	-
Koszt leczenia zdarzenia niewymagającego hospitalizacji [zł]	Nadciśnienie	64,53	Gamma	96,04	0,67	-
	Ból stawów	463,55	Gamma	96,04	4,83	-
	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	130,00	Gamma	96,04	1,35	-
	Podwyższony poziom GGT	33,00	Gamma	96,04	0,34	-
	Podwyższony poziom ALT	33,00	Gamma	96,04	0,34	-
Koszt leczenia zdarzenia wymagającego hospitalizacji [zł]	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	270,00	Gamma	96,04	2,81	-
	Podwyższony poziom GGT	2 271,00	Gamma	96,04	23,65	-
Odsetek zdarzeń niepożądanych wymagający hospitalizacji	Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	0,15	Gamma	81,11	446,09	-
	Podwyższony poziom GGT	0,04	Gamma	91,99	2 115,85	-
Koszt diagnostyki w trakcie kolejnych linii leczenia [zł/miesiąc]		227,20	Gamma	96,04	2,37	-
Koszt progresji choroby [zł]		1 337,00	Gamma	96,04	13,92	-
Koszt terapii BSC [zł/miesiąc]		665,29	Gamma	96,04	6,93	-

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu		
Koszt diagnostyki [zł/miesiąc]	Dabrafenib + Trametynib	479,75	Gamma	96,04	5,00	-
	Wemurafenib + Kobimetynib	361,42	Gamma	96,04	3,76	-
	EncoBini	479,75	Gamma	96,04	5,00	-

7 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Koszty pacjenta podczas farmakoterapii czerniaka są minimalne, dlatego też można uznać, że przyjęta perspektywa jest również tożsama z perspektywą łączoną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Nie przeprowadzono analizy z perspektywy społecznej. Zakładana populacja pacjentów składa się z pacjentów starszych (średni wiek wejściowy kohorty pacjentów to 55,3 lata), znajdujących się w złym stanie zaawansowanego stadium onkologicznego czerniaka (rozkład wejściowy zakłada, że jedynie 0,5% pacjentów znajduje się w stadium IIIb, większość pacjentów w modelu jest w stadium IVc).

7.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

Tabela 57 przedstawia zestawienie kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie 30-letnim. Wyniki zdrowotne otrzymane w modelu w analogicznym horyzoncie czasowym przedstawia Tabela 58.

7.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

Tabela 59 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania enkorafenibu i binimetynibu z dabrafenibem i trametynibem oraz wemurafenibem i kobimetynibem, z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej: wariant z RSS i bez RSS dla terapii EncoBini®.

Lek	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (EncoBini vs.)		ICUR [zł/QALY] (EncoBini vs.)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)					
Enkorafenib + binimetynib	██████████	4,22	-	-	-
Dabrafenib + trametynib	927 610,13	3,72	██████████	0,50	██████████
Wemurafenib + Kobimetynib	929 424,58	3,64	██████████	0,58	██████████
Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)					
Enkorafenib + binimetynib	██████████	4,22	-	-	-
Dabrafenib + trametynib	927 610,13	3,72	██████████	0,50	██████████
Wemurafenib + Kobimetynib	929 424,58	3,64	██████████	0,58	██████████

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) wynikający z zastosowania terapii EncoBini zamiast komparatorów wynosi ██████████ (względem terapii dabrafenib + trametynib) oraz ██████████ (względem terapii wemurafenib + kobimetynib) po uwzględnieniu zaproponowanych instrumentów dzielenia ryzyka dla produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® i znajduje się ██████████ dla technologii medycznych w Polsce (139 953 zł).

W analizie bez uwzględnienia RSS, wartość ICUR była ██████████ dla obu porównań i wyniosła ██████████ zł/QALY (względem terapii dabrafenib + trametynib) oraz ██████████ zł/QALY (względem terapii wemurafenib + kobimetynib).

7.3 Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), obliczając ceny zbytu netto dostępnych opakowań produktów leczniczych BRAFTOVI® (42 kapsułek a 75 mg, 28 kapsułek a 50 mg) oraz MEKTOVI® (84 tabletek a 15 mg), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (139 953 zł/QALY).

W analizie progowej przyjęto, że ceny progowe dla opakowań BRAFTOVI® 42 kapsułek a 75 mg oraz MEKTOVI® 84 tabletek a 15 mg będą proporcjonalne do proponowanych wyjściowych cen zbytu netto, zaś cena opakowania BRAFTOVI® 28 kapsułek a 50 mg będzie wyznaczona przy założeniu równej ceny za jedną kapsułkę produktu BRAFTOVI® dla wszystkich prezentacji produktu. Przy obliczaniu cen progowych przyjęto, że stosunek między cenami preparatów wchodzących w skład terapii EncoBini pozostanie zgodny ze stosunkiem dla wnioskowanych cen efektywnych. W związku z powyższym, obliczone ceny progowe odnoszą się do wariantu analizy uwzględniającego RSS. W wariacie bez uwzględnienia RSS cena progowa za dzień terapii skojarzonej wyznaczona w modelu pozostaje taka sama, zmienia się jedynie stosunek podziału kosztów pomiędzy enkorafenibem oraz binimetynibem.

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 60.

Tabela 60. Wyniki analizy progowej w wariacie podstawowym.

Komparator	Progowa cena zbytu netto BRAFTOVI® [zł]		Progowa cena zbytu netto MEKTOVI® [zł]
	42 kapsułek a 75 mg	28 kapsułek a 50 mg	84 tabletek a 15 mg
Dabrafenib + trametynib	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib + Kobimetynib	██████████	██████████	██████████

Ceny progowe względem terapii dabrafenibem oraz trametynibem są ██████████ od proponowanych, a ceny progowe wyznaczone względem terapii kobimetynibem i wemurafenibem są ██████████.

7.4 Wyniki analizy wrażliwości

7.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Zestawienie wariantów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.1 (Tabela 54, str. 75 oraz Tabela 55, str. 77). W tabelach przedstawianych w niniejszym rozdziale, numeracja wariantów analizy pokrywa się z numeracją z wykazu wariantów.

Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawione są w dwóch wierszach, pierwszy (górny) prezentuje wynik przy minimalnej testowanej wartości parametru, drugi (dolny) przedstawia zaś wynik przy maksymalnej testowanej wartości parametru.

Jako wariant numer „0” oznaczono wyniki otrzymane w analizie podstawowej. W przypadku jednokierunkowej analizy wrażliwości, dla danego komparatora przedstawiono wyniki wariantów wspólnych oraz wariantów specyficznych dla danego komparatora (oznaczonych odpowiednim sufiksem w tabeli wariantów analizy [Tabela 54, str. 75]).

7.4.1.1 Porównanie z dabrafenibem i trametynibem

Tabela 61 i Tabela 62 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w porównaniu z terapią skojarzoną dabrafenibem i trametynibem, kolejno w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
0	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości										
1	██████	927 578	4,37	3,84	██████	0,53	██████	██████	██████	██████
	██████	927 589	3,85	3,40	██████	0,45	██████	██████	██████	██████
2a	██████	927 824	4,22	3,84	██████	0,39	██████	██████	██████	██████
	██████	925 985	4,22	3,64	██████	0,59	██████	██████	██████	██████
3a	██████	1 175 221	4,22	3,72	██████	0,50	██████████	██████	██████	██████
	██████	767 175	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
4a	██████	943 240	4,22	4,90	██████	-0,68	██████████	██████	██████	██████
	██████	907 799	4,22	2,71	██████	1,51	██████	██████	██████	██████
5a	██████	927 600	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 627	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
6	██████	927 610	4,13	3,72	██████	0,41	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,70	3,72	██████	0,99	██████	██████	██████	██████
7a	██████	927 610	4,22	3,65	██████	0,57	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,78	██████	0,44	██████	██████	██████	██████
8	██████	927 610	4,05	3,72	██████	0,33	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,39	3,72	██████	0,67	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
9a	██████	927 610	4,22	3,53	██████	0,69	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,91	██████	0,31	██████	██████	██████	██████
10	██████	927 610	4,22	3,71	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
11	██████	927 300	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 920	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
12	██████	926 555	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	928 665	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
13	██████	927 332	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 888	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
14	██████	927 455	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 766	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
15	██████	927 300	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 920	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
16a	██████	925 286	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	929 934	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
17	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
Warianty wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości										
1	██████	926 713	4,14	3,67	██████	0,47	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
2	██████	926 783	4,15	3,68	██████	0,48	██████	██████	██████	██████
3	██████	915 154	3,03	2,64	██████	0,39	██████	██████	██████	██████
4	██████	932 149	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
5	██████	867 675	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
6	██████	927 610	4,86	4,35	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
7	██████	927 610	4,35	3,87	██████	0,49	██████	██████	██████	██████
8	██████	927 610	4,09	3,57	██████	0,52	██████	██████	██████	██████
9	██████	1 766 287	4,22	3,72	██████	0,50	██████████	██████	██████	██████
10	██████	1 809 958	4,22	3,72	██████	0,50	██████████	██████	██████	██████
11	██████	920 424	3,72	3,26	██████	0,45	██████	██████	██████	██████
12	██████	1 111 295	5,45	4,73	██████	0,73	██████	██████	██████	██████
13	██████	927 520	4,21	3,71	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
14	██████	922 210	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
15	██████	927 610	4,34	3,81	██████	0,53	██████	██████	██████	██████
16	██████	867 142	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
17	██████	867 142	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████

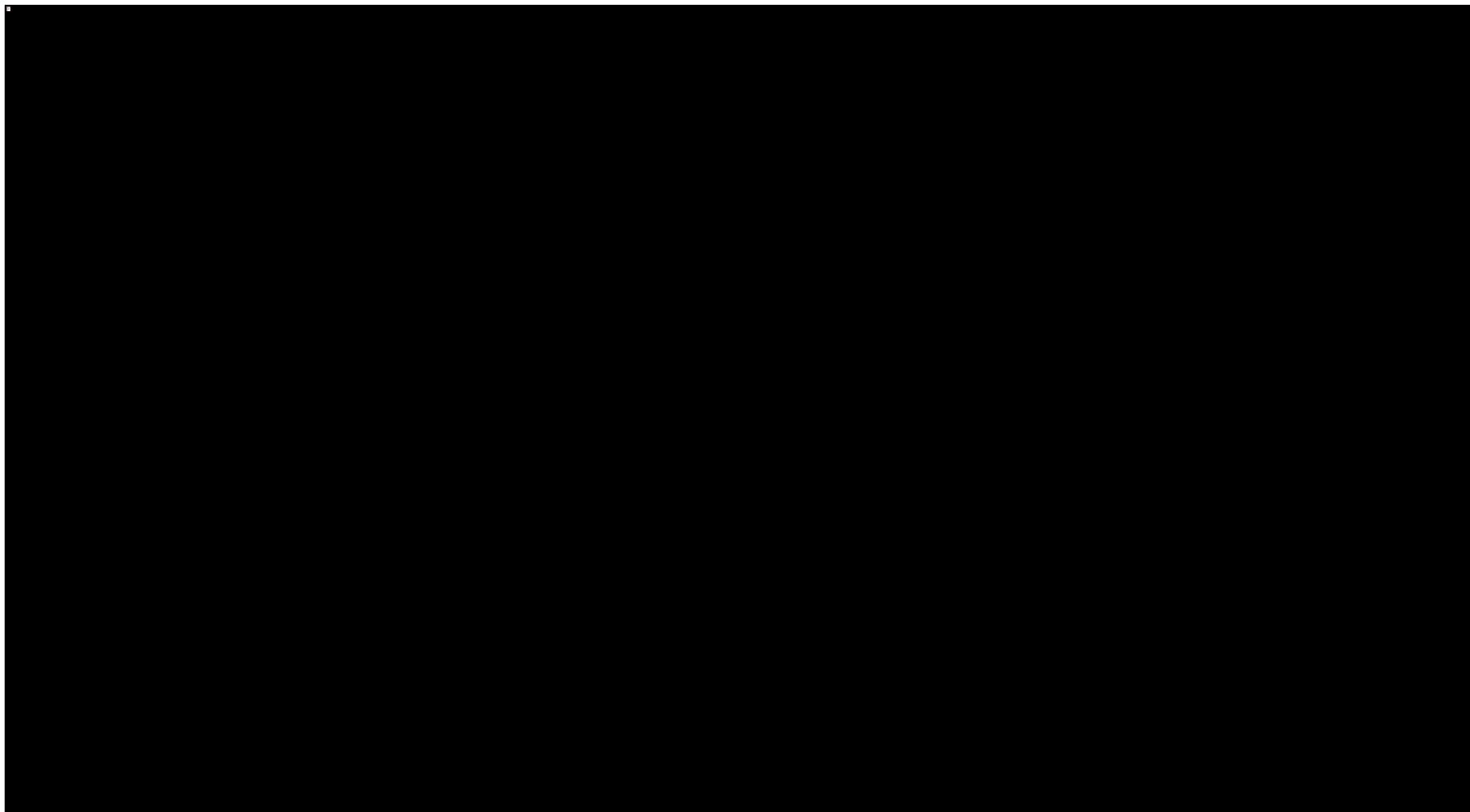
Odchylenia ICUR od wartości z analizy podstawowej w większości testowanych wariantów nie były znaczące, co wskazuje na wysoką wiarygodność modelu ekonomicznego. W 15 wariantach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wartości ICUR zmieniały się od ██████████ (analiza podstawowa - ██████████). W dwóch wariantach analizy jednokierunkowej ICUR ██████████, przy czym w wariantcie 3a (Hazard względny dla

krzywej TTD względem EncoBini) jego interpretacja w scenariuszu minimalnym to [REDACTED], a w wariancie 4a (Hazard względny dla krzywej OS względem EncoBini) – [REDACTED]. Minimalne i maksymalne wartości ICUR w pozostałych wariantach oszacowano odpowiednio na [REDACTED].

Analiza wielokierunkowa (scenariuszowa) dodatkowo potwierdziła stabilność wyników modelu ekonomicznego. Dwa warianty dotyczące cen leków, w których ceny komparatorów przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ doprowadziły do [REDACTED], interpretowanych jako [REDACTED], jednak warianty te nie są w praktyce realistyczne ze względu na obecność RSS dla aktualnie refundowanych inhibitorów BRAF i MEK. Większość testowanych założeń wpływała jedynie nieznacznie na wynik końcowy w postaci wartości ICUR. Jedynie dwa warianty spowodowały odchylenia o więcej niż 20%, były to: wariant 3 (Ekstrapolacja krzywej OS przy pomocy krzywej parametrycznej log-normalnej), który spowodował wzrost wartości ICUR o [REDACTED], wariant 16 (Uwzględnienie RDI), który spowodował spadek ICUR o [REDACTED]. W pozostałych wariantach analizy scenariuszowej ICUR wahał się od [REDACTED].

Wykres 8 przedstawia diagram tornado dla piętnastu najbardziej wpływających na wynik parametrów analizowanych w ramach analizy jednokierunkowej, a następny Wykres 9 prezentują diagram tornado dla wszystkich uwzględnionych wariantów analizy wielokierunkowej.

Wykres 8. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.

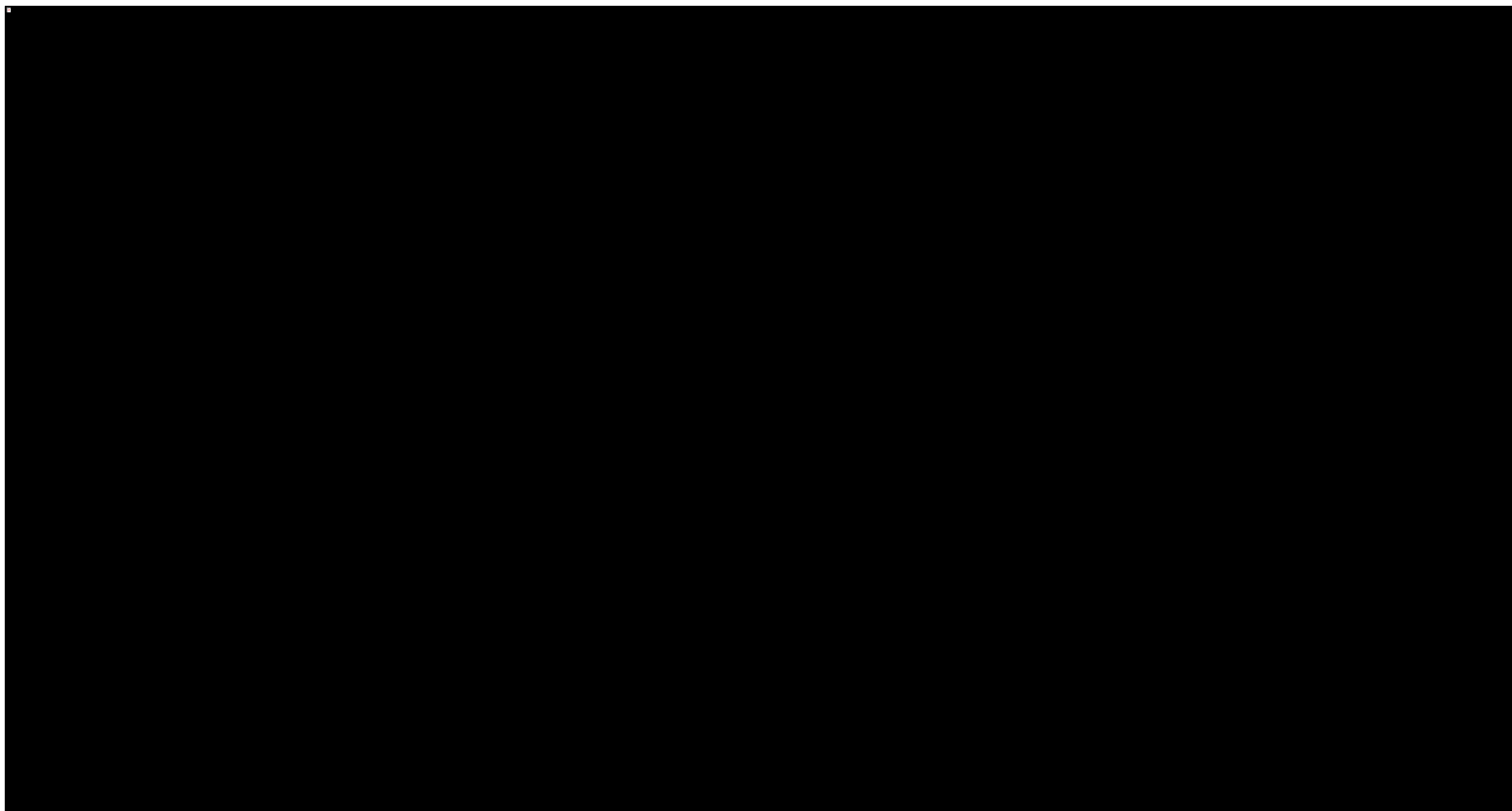


Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 9. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.



Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR.

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
0	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości										
1	██████	927 578	4,37	3,84	██████	0,53	██████	██████	██████	██████
	██████	927 589	3,85	3,40	██████	0,45	██████	██████	██████	██████
2a	██████	927 824	4,22	3,84	██████	0,39	██████	██████	██████	██████
	██████	925 985	4,22	3,64	██████	0,59	██████	██████	██████	██████
3a	██████	1 175 221	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	767 175	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
4a	██████	943 240	4,22	4,90	██████	-0,68	██████	██████	██████	██████
	██████	907 799	4,22	2,71	██████	1,51	██████	██████	██████	██████
5a	██████	927 600	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 627	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
6	██████	927 610	4,13	3,72	██████	0,41	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,70	3,72	██████	0,99	██████	██████	██████	██████
7a	██████	927 610	4,22	3,65	██████	0,57	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,78	██████	0,44	██████	██████	██████	██████
8	██████	927 610	4,05	3,72	██████	0,33	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,39	3,72	██████	0,67	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
9a	██████	927 610	4,22	3,53	██████	0,69	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,91	██████	0,31	██████	██████	██████	██████
10	██████	927 610	4,22	3,71	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
11	██████	927 300	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 920	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
12	██████	926 555	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	928 665	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
13	██████	927 332	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 888	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
14	██████	927 455	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 766	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
15	██████	927 300	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 920	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
16a	██████	925 286	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	929 934	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
17	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
	██████	927 610	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
Warianty wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości										
1	██████	926 713	4,14	3,67	██████	0,47	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt DT	QALY EB	QALY DT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
2	██████	926 783	4,15	3,68	██████	0,48	██████	██████	██████	██████
3	██████	915 154	3,03	2,64	██████	0,39	██████	██████	██████	██████
4	██████	932 149	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
5	██████	867 675	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
6	██████	927 610	4,86	4,35	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
7	██████	927 610	4,35	3,87	██████	0,49	██████	██████	██████	██████
8	██████	927 610	4,09	3,57	██████	0,52	██████	██████	██████	██████
9	██████	1 766 287	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
10	██████	1 809 958	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
11	██████	920 424	3,72	3,26	██████	0,45	██████	██████	██████	██████
12	██████	1 111 295	5,45	4,73	██████	0,73	██████	██████	██████	██████
13	██████	927 520	4,21	3,71	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
14	██████	922 210	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
15	██████	927 610	4,34	3,81	██████	0,53	██████	██████	██████	██████
16	██████	867 142	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████
17	██████	867 142	4,22	3,72	██████	0,50	██████	██████	██████	██████

Odchylenia ICUR od wartości z analizy podstawowej w większości testowanych wariantów nie były znaczące, co wskazuje na wysoką wiarygodność modelu ekonomicznego. W 16 wariantach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wartości ICUR zmieniały się od ██████████ (analiza podstawowa – ██████████). W wariantach 4a (Hazard względny dla krzywej OS względem EncoBini) ICUR ██████████ w scenariuszu mini-

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

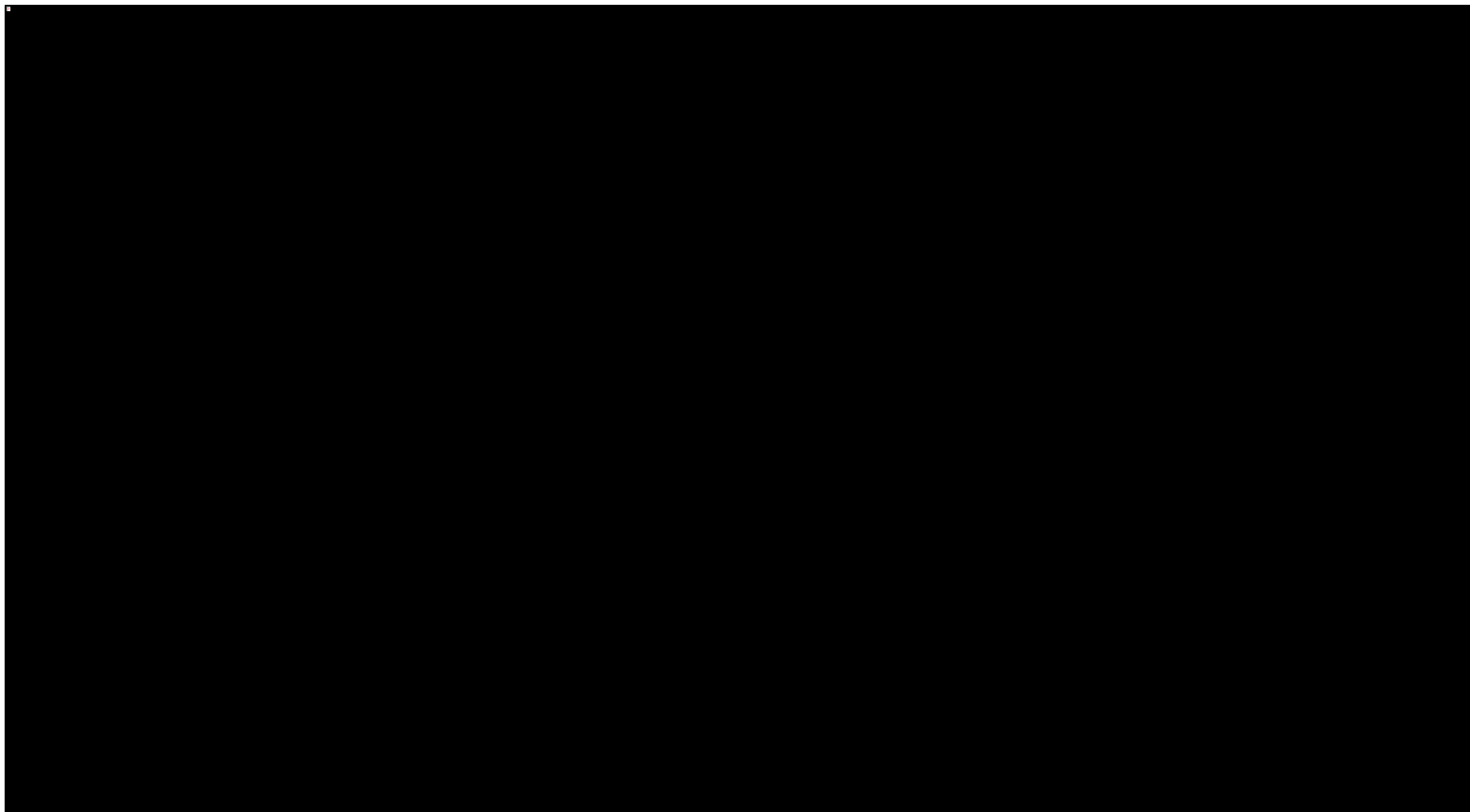
w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

malnym, przy czym jego interpretacja

Analiza wielokierunkowa (scenariuszowa) dodatkowo potwierdziła stabilność wyników modelu ekonomicznego. Jedynie dwa warianty dotyczące cen leków, w których ceny komparatorów przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ w pozostałych wariantach terapia schematem EncoBini bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Większość testowanych założeń wpływała jedynie nieznacznie na wynik końcowy w postaci wartości ICUR. Jedynym wariantem, który spowodował odchylenia o więcej niż 20% był wariant 3 (Ekstrapolacja krzywej OS przy pomocy krzywej parametrycznej log-normalnej), który spowodował wzrost wartości ICUR o (w analizie podstawowej ICUR wyniósł).

Wykres 8 przedstawia diagram tornado dla piętnastu najbardziej wpływających na wynik parametrów analizowanych w ramach analizy jednokierunkowej, a następny Wykres 9 prezentują diagram tornado dla wszystkich uwzględnionych wariantów analizy wielokierunkowej.

Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, bez uwzględnienia RSS.

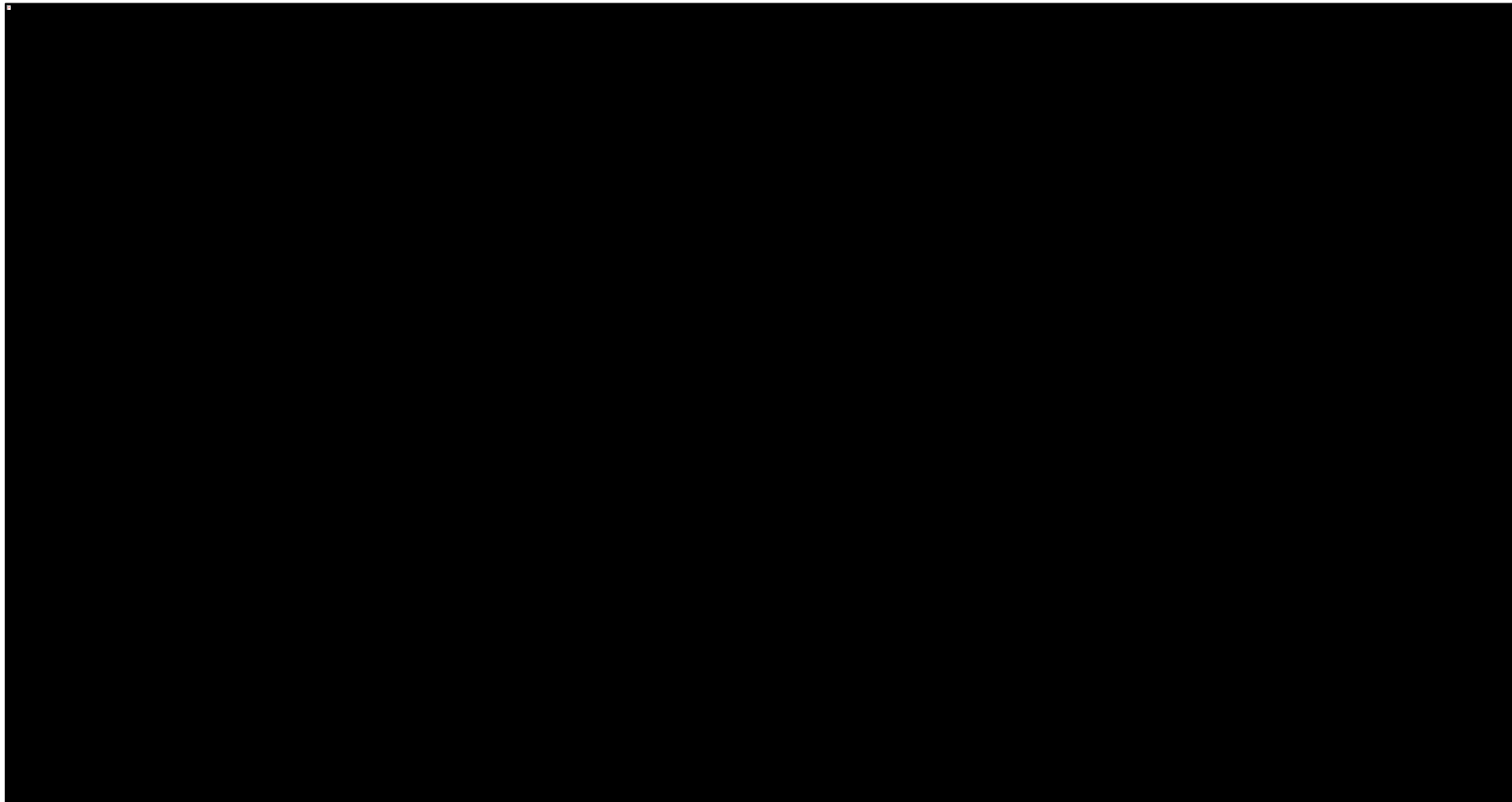


Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 11. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, bez uwzględnienia RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Ceny progowe w wariancie z uwzględnieniem RSS wahają się w zależności od scenariusza AW, od [REDACTED] (BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg), od [REDACTED] (BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg) oraz od [REDACTED] (MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg).

Dla porównania, w analizie podstawowej ceny progowe wynosiły [REDACTED] (BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg), [REDACTED] (BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg) oraz [REDACTED] (MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg).

W wariancie bez RSS ceny progowe za dzień terapii wynoszą tyle samo co w wariancie z RSS, różniąc się jedynie udziałem enkorafenibu i binimetynibu w całkowitym koszcie terapii.

7.4.1.2 Porównanie z kobimetynibem i wemurafenibem

Tabela 63 i Tabela 64 przedstawiają wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w porównaniu z terapią skojarzoną kobimetynibem i wemurafenibem, kolejno w wariancie z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej Wemurafenib + Kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
0	■	929 425	4,22	3,64	■	0,58	■	■	■	■
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości										
1	■	929 471	4,37	3,76	■	0,61	■	■	■	■
	■	929 502	3,85	3,34	■	0,51	■	■	■	■
2b	■	929 108	4,22	3,78	■	0,44	■	■	■	■
	■	928 750	4,22	3,55	■	0,67	■	■	■	■
3b	■	1 178 457	4,22	3,64	■	0,58	■	■	■	■
	■	768 149	4,22	3,64	■	0,58	■	■	■	■
4b	■	947 052	4,22	4,96	■	-0,74	■	■	■	■
	■	905 825	4,22	2,53	■	1,69	■	■	■	■
5b	■	929 397	4,22	3,64	■	0,58	■	■	■	■
	■	929 474	4,22	3,64	■	0,58	■	■	■	■
6	■	929 425	4,13	3,64	■	0,48	■	■	■	■
	■	929 425	4,70	3,64	■	1,06	■	■	■	■
7b	■	929 425	4,22	3,57	■	0,65	■	■	■	■
	■	929 425	4,22	3,71	■	0,51	■	■	■	■
8	■	929 425	4,05	3,64	■	0,41	■	■	■	■
	■	929 425	4,39	3,64	■	0,74	■	■	■	■
9b	■	929 425	4,22	3,48	■	0,75	■	■	■	■

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
	████	929 425	4,22	3,81	████	0,41	████	████	████	████
10	████	929 425	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 425	4,22	3,65	████	0,58	████	████	████	████
11	████	929 131	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 718	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
12	████	928 361	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	930 488	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
13	████	929 200	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 649	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
14	████	929 277	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 572	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
15	████	929 131	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 718	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
16b	████	927 594	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	931 255	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
17	████	929 425	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
	████	929 425	4,22	3,64	████	0,58	████	████	████	████
Warianty wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości										
1	████	929 075	4,14	3,59	████	0,55	████	████	████	████
2	████	929 112	4,15	3,60	████	0,55	████	████	████	████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
3	██████	916 847	3,03	2,59	██████	0,44	██████	██████	██████	██████
4	██████	934 135	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
5	██████	869 330	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
6	██████	929 425	4,86	4,09	██████	0,77	██████	██████	██████	██████
7	██████	929 425	4,35	3,78	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
8	██████	929 425	4,09	3,51	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
9	██████	1 700 779	4,22	3,64	██████	0,58	██████████	██████	██████	██████
10	██████	1 743 656	4,22	3,64	██████	0,58	██████████	██████	██████	██████
11	██████	921 853	3,72	3,20	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
12	██████	1 113 388	5,45	4,62	██████	0,84	██████	██████	██████	██████
13	██████	929 307	4,21	3,64	██████	0,57	██████	██████	██████	██████
14	██████	924 064	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
15	██████	929 425	4,34	3,74	██████	0,60	██████	██████	██████	██████
16	██████	829 415	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
17	██████	829 415	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████

Odchylenia ICUR od wartości z analizy podstawowej w większości testowanych wariantów nie były znaczące, co wskazuje na wysoką wiarygodność modelu ekonomicznego. W 15 wariantach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wartości ICUR zmieniały się od ██████████ (analiza podstawowa – ██████████). W dwóch wariantach analizy jednokierunkowej ICUR ██████████, przy czym w wariantcie 3b (Hazard względny dla krzywej TTD względem EncoBini) jego interpretacja w scenariuszu minimalnym to ██████████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

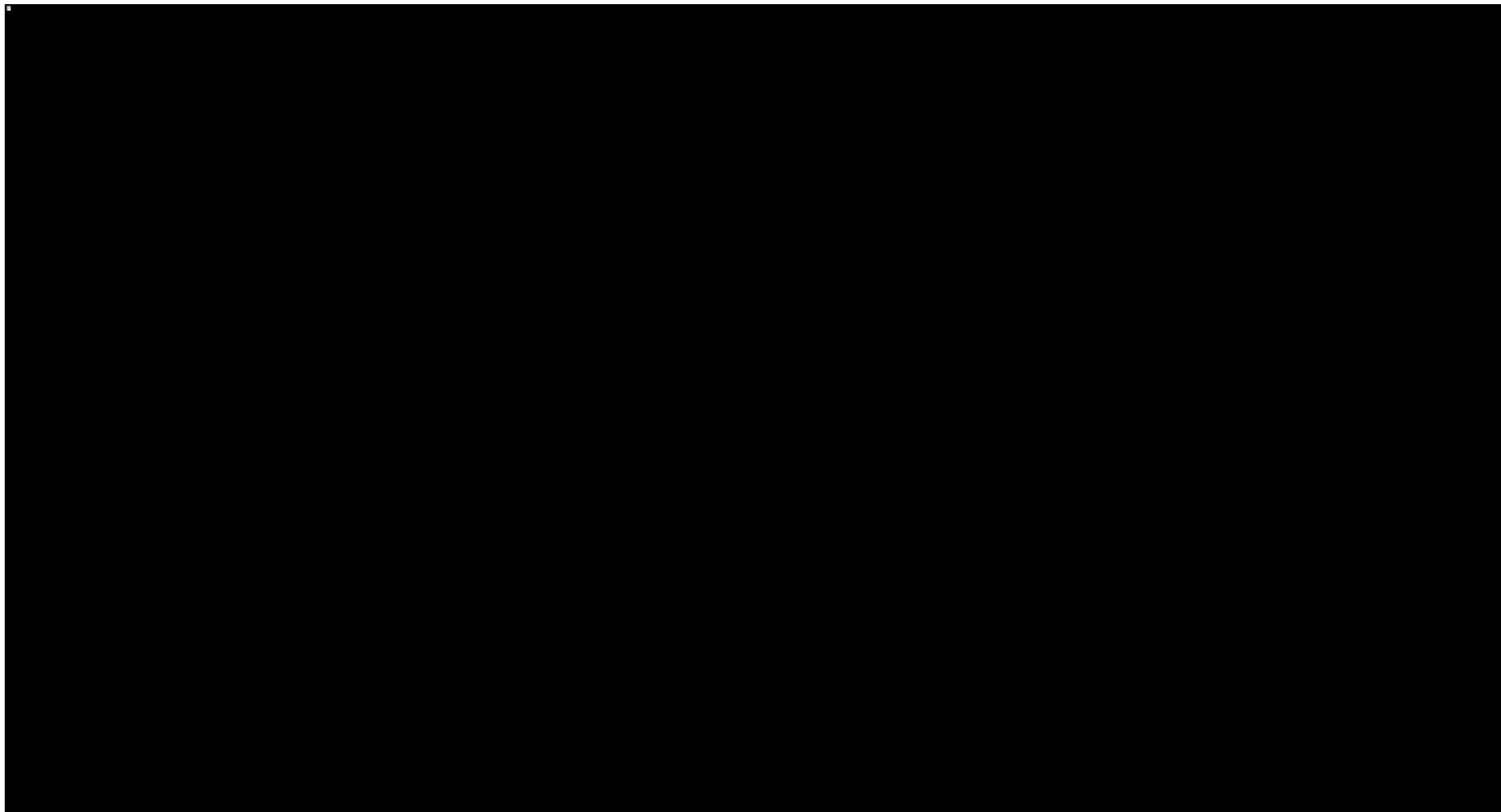
w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

██████████, a w wariancie 4a (Hazard względny dla krzywej OS względem EncoBini) – ██████████
██████████ Minimalne i maksymalne wartości ICUR w pozostałych wariantach oszacowano odpowiednio na ██████████

Analiza wielokierunkowa (scenariuszowa) dodatkowo potwierdziła stabilność wyników modelu ekonomicznego. Dwa warianty dotyczące cen leków, w których ceny komparatorów przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ doprowadziły do ██████████, interpretowanych jako ██████████
██████████ Większość testowanych założeń wpływała jedynie nieznacznie na wynik końcowy w postaci wartości ICUR. Jedynie trzy warianty spowodowały odchylenia o więcej niż 20%, były to: wariant 3 (Ekstrapolacja krzywej OS przy pomocy krzywej parametrycznej log-normalnej), który spowodował wzrost wartości ICUR o ██████████, wariant 6 (Użyteczności stanów zdrowia na podstawie *Harrison 2015*), który spowodował spadek ICUR o ██████████ oraz wariant 17 (Uwzględnienie RDI oraz opakowań BRAFTOVI® 28 a 50 mg), w którym ICUR wzrósł o ██████████. W pozostałych wariantach analizy scenariuszowej ICUR wahał się od ██████████

Wykres 12 przedstawia diagram tornado dla piętnastu najbardziej wpływających na wynik parametrów analizowanych w ramach analizy jednokierunkowej, a następny Wykres 13 prezentują diagram tornado dla wszystkich uwzględnionych wariantów analizy wielokierunkowej.

Wykres 12. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.

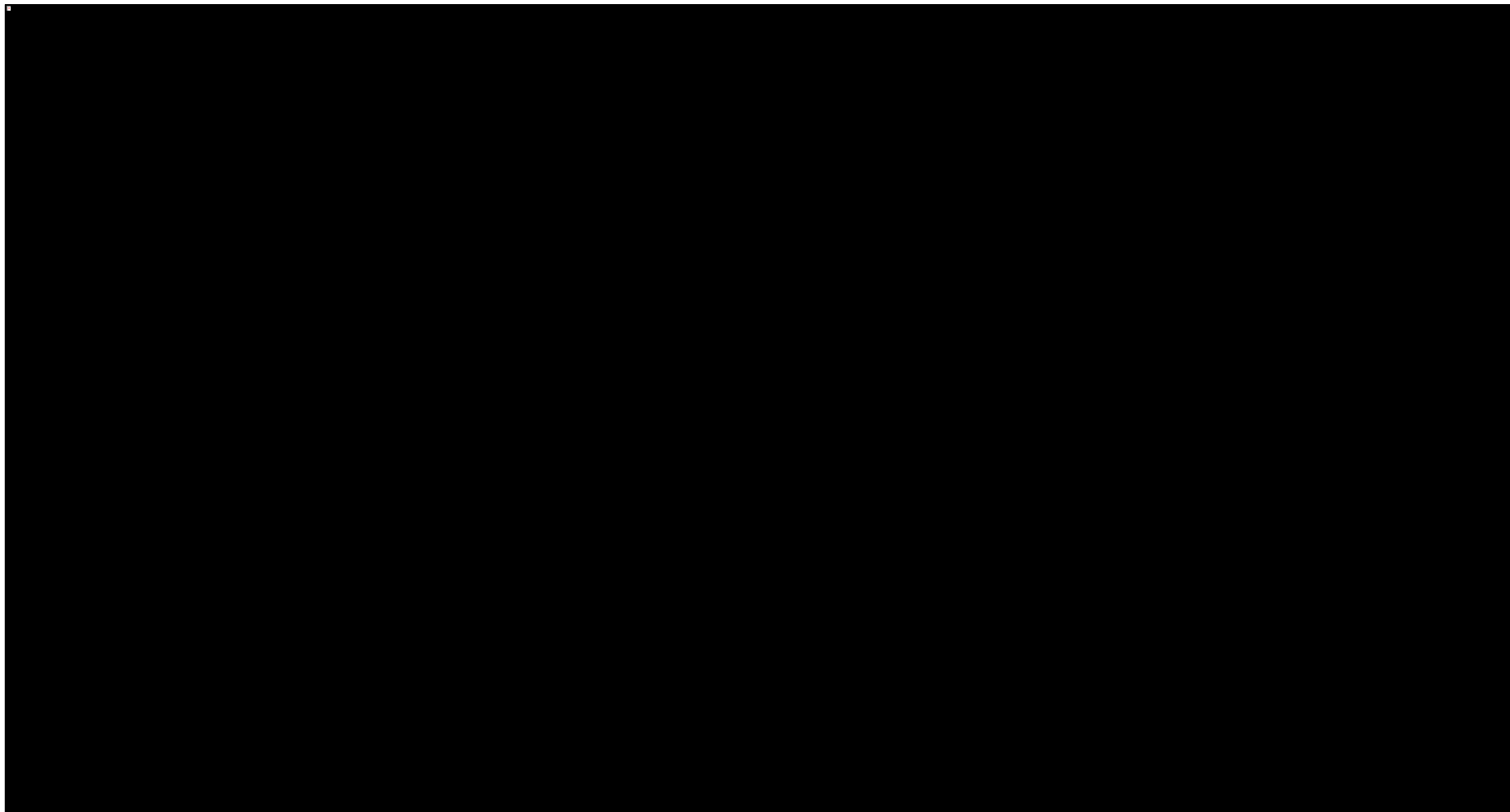


Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 13. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.



Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Tabela 64. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej Wemurafenib + Kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
0	██████	929 425	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
Warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości										
1	██████	929 471	4,37	3,76	██████	0,61	██████	██████	██████	██████
	██████	929 502	3,85	3,34	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
2b	██████	929 108	4,22	3,78	██████	0,44	██████	██████	██████	██████
	██████	928 750	4,22	3,55	██████	0,67	██████	██████	██████	██████
3b	██████	1 178 457	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	768 149	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
4b	██████	947 052	4,22	4,96	██████	-0,74	██████	██████	██████	██████
	██████	905 825	4,22	2,53	██████	1,69	██████	██████	██████	██████
5b	██████	929 397	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 474	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
6	██████	929 425	4,13	3,64	██████	0,48	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,70	3,64	██████	1,06	██████	██████	██████	██████
7b	██████	929 425	4,22	3,57	██████	0,65	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,22	3,71	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
8	██████	929 425	4,05	3,64	██████	0,41	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,39	3,64	██████	0,74	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
9b	██████	929 425	4,22	3,48	██████	0,75	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,22	3,81	██████	0,41	██████	██████	██████	██████
10	██████	929 425	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,22	3,65	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
11	██████	929 131	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 718	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
12	██████	928 361	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	930 488	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
13	██████	929 200	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 649	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
14	██████	929 277	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 572	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
15	██████	929 131	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 718	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
16b	██████	927 594	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	931 255	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
17	██████	929 425	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
	██████	929 425	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
Warianty wielokierunkowej (scenariuszowej) analizy wrażliwości										
1	██████	929 075	4,14	3,59	██████	0,55	██████	██████	██████	██████

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wariant	Koszt EB	Koszt KW	QALY EB	QALY KW	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Cena progowa BRAFTOVI® (42 a 75 mg)	Cena progowa BRAFTOVI® (28 a 50mg)	Cena progowa MEKTOVI® (84 a 15 mg)
2	██████	929 112	4,15	3,60	██████	0,55	██████	██████	██████	██████
3	██████	916 847	3,03	2,59	██████	0,44	██████	██████	██████	██████
4	██████	934 135	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
5	██████	869 330	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
6	██████	929 425	4,86	4,09	██████	0,77	██████	██████	██████	██████
7	██████	929 425	4,35	3,78	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
8	██████	929 425	4,09	3,51	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
9	██████	1 700 779	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
10	██████	1 743 656	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
11	██████	921 853	3,72	3,20	██████	0,51	██████	██████	██████	██████
12	██████	1 113 388	5,45	4,62	██████	0,84	██████	██████	██████	██████
13	██████	929 307	4,21	3,64	██████	0,57	██████	██████	██████	██████
14	██████	924 064	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
15	██████	929 425	4,34	3,74	██████	0,60	██████	██████	██████	██████
16	██████	829 415	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████
17	██████	829 415	4,22	3,64	██████	0,58	██████	██████	██████	██████

Odchylenia ICUR od wartości z analizy podstawowej w większości testowanych wariantów nie były znaczące, co wskazuje na wysoką wiarygodność modelu ekonomicznego. W 16 wariantach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości wartości ICUR zmieniały się od ██████████ (analiza podstawowa – ██████████). W wariantcie 4b (Hazard względny dla krzywej OS względem EncoBini) ICUR ██████████ w scenariuszu mini-

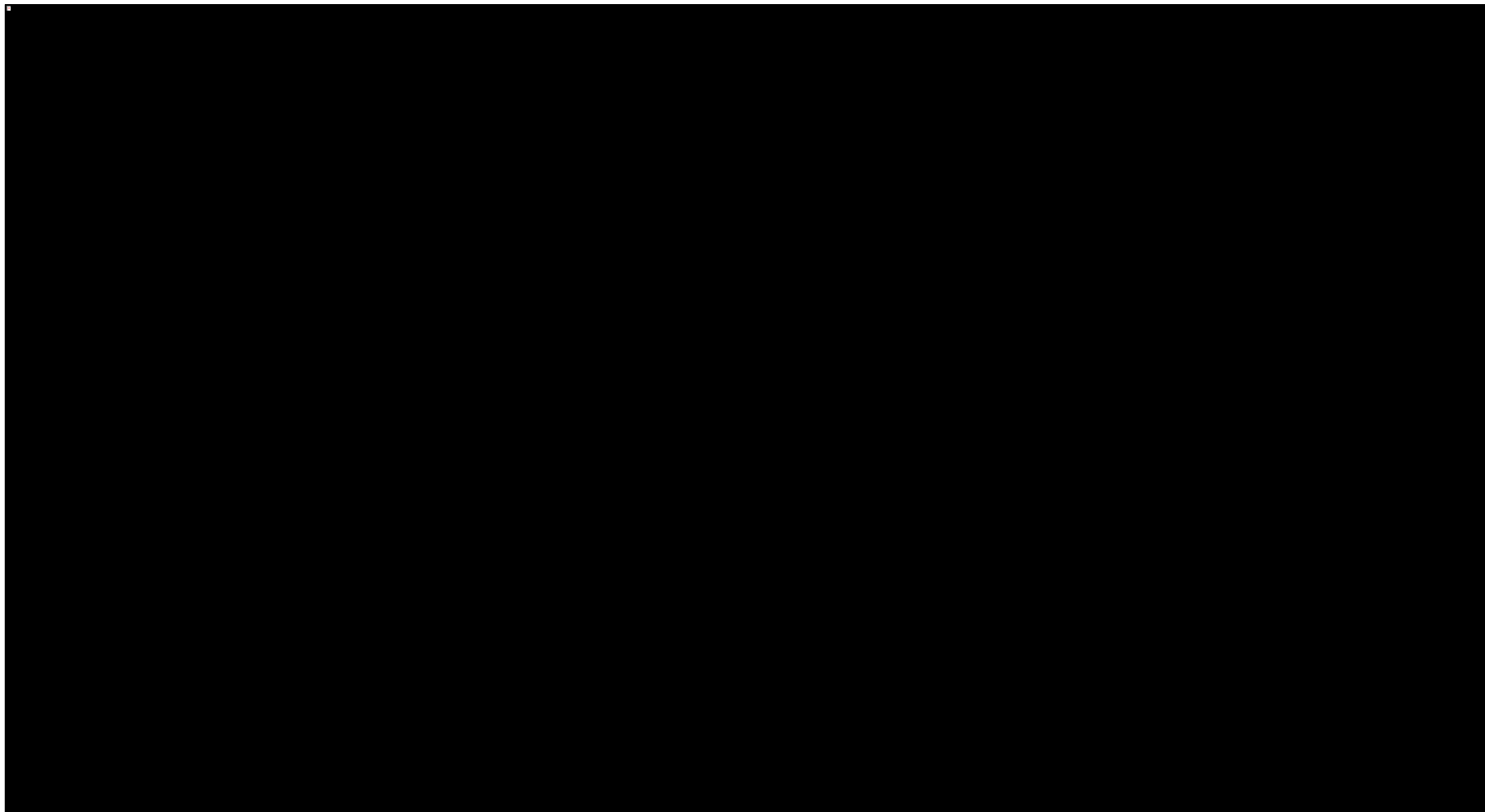
malnym, przy czym jego interpretacja [REDACTED]

Analiza wielokierunkowa (scenariuszowa) dodatkowo potwierdziła stabilność wyników modelu ekonomicznego. Jedynie wariant 9, w którym ceny komparatorów przyjęto zgodnie z obwieszczeniem MZ [REDACTED]

[REDACTED] Większość testowanych założeń wpływała jedynie nieznacznie na wynik końcowy w postaci wartości ICUR. Jedynie trzy inne warianty spowodowały odchylenia o więcej niż 20%, były to: wariant 3 (Ekstrapolacja krzywej OS przy pomocy krzywej parametrycznej log-normalnej), wariant 6 (Użyteczności stanów zdrowia na podstawie *Harrison 2015*) oraz Wariant 10 (Ceny komparatorów oraz leków kolejnej linii leczenia na podstawie obwieszczenia MZ). W pozostałych wariantach analizy scenariuszowej ICUR wahał się od [REDACTED] (w analizie podstawowej ICUR wyniósł [REDACTED]).

Wykres 14 przedstawia diagram tornado dla piętnastu najbardziej wpływających na wynik parametrów analizowanych w ramach analizy jednokierunkowej, a następny Wykres 15 prezentuje diagram tornado dla wszystkich uwzględnionych wariantów analizy wielokierunkowej.

Wykres 14. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.

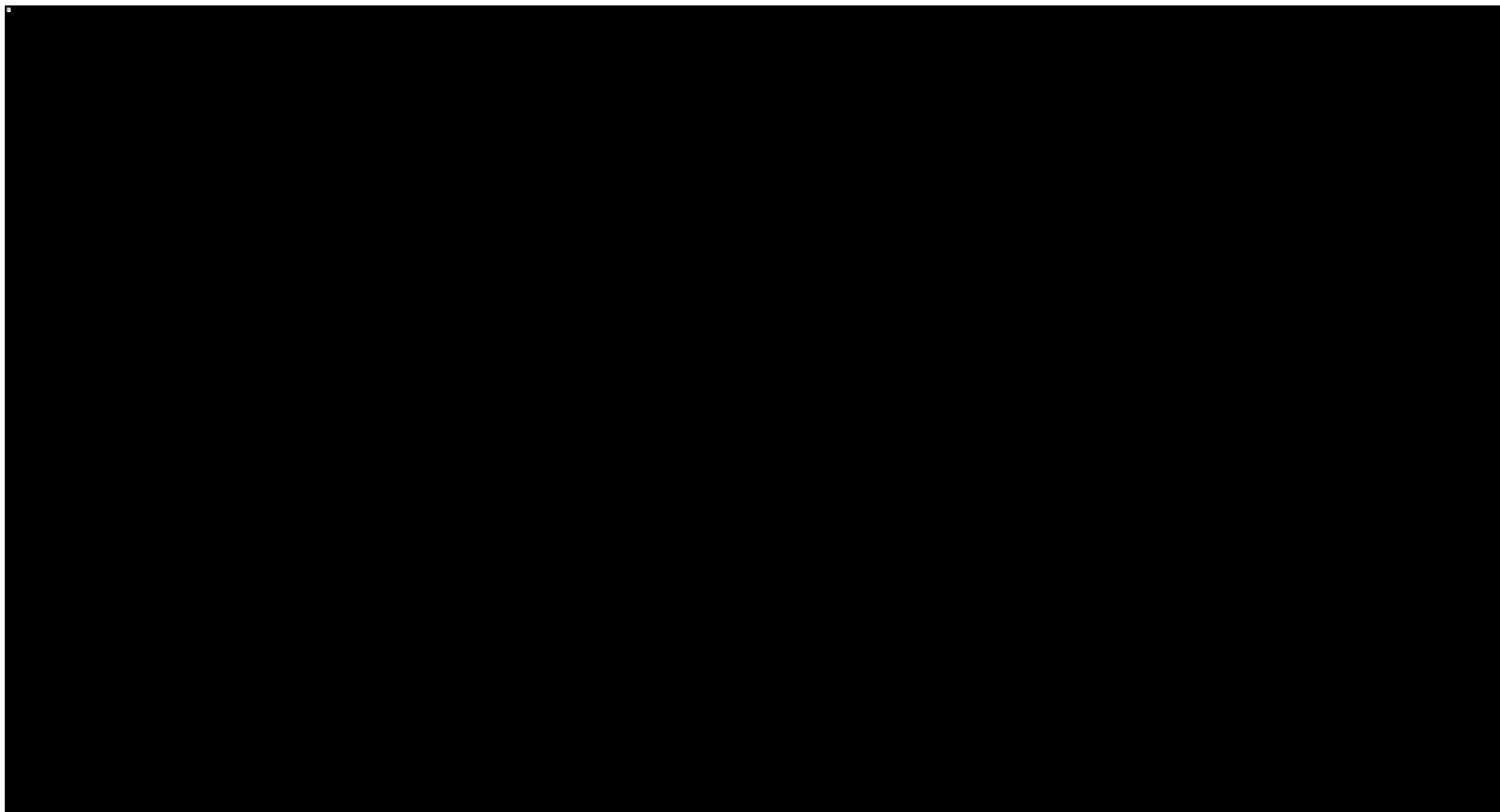


Na wykresie nie przedstawiono wariantów prowadzących do ujemnych wartości ICUR

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 15. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Ceny progowe w wariancie z uwzględnieniem RSS wahają się w zależności od scenariusza AW, od [REDACTED] (BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg), od [REDACTED] (BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg) oraz od [REDACTED] (MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg).

Dla porównania, w analizie podstawowej ceny progowe wynosiły [REDACTED] (BRAFTOVI® 42 kaps. a 75 mg), [REDACTED] (BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg) oraz [REDACTED] (MEKTOVI® 84 tab. a 15 mg).

W wariancie bez RSS ceny progowe za dzień terapii wynoszą tyle samo co w wariancie z RSS, różniąc się jedynie udziałem enkorafenibu i binimetynibu w całkowitym koszcie terapii.

7.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Przeprowadzono dwa warianty analizy probabilistycznej: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Każdy wariant analizy probabilistycznej składał się z 5 000 przebiegów (symulacji). W załączniku 11.4 (str. 132) dołączono wykresy rozrzutu (*scatterplot*) wyników kosztów-użyteczności dla wszystkich przeprowadzonych wariantów probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych sekcjach zaprezentowane są wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, względem uwzględnionych w modelu komparatorów, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

7.4.2.1 Porównanie z dabrafenibem i trametynibem

Poniższa Tabela 65 przedstawia wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS.

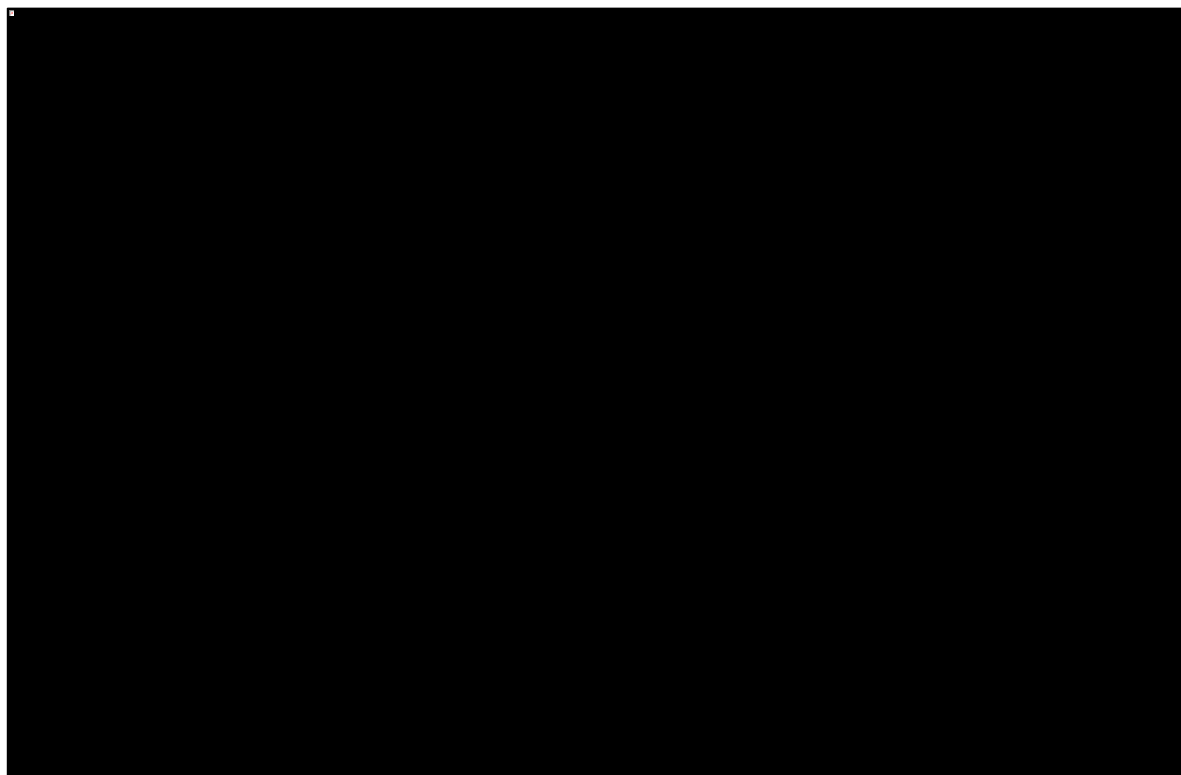
Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem terapii dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS).

Terapia	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Enkorafenib + Binimetynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4,21	3,58	4,79
Dabrafenib + Trametynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3,73	2,52	5,13

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wynosi [REDACTED]. Probabilistyczny ICUR wyniósł [REDACTED].

Wykres 16 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności terapii EncoBini względem terapii dabrafenib + trametynib.

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs dabrafenib + trametynib (z uwzględnieniem RSS).



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa Tabela 66.

Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).

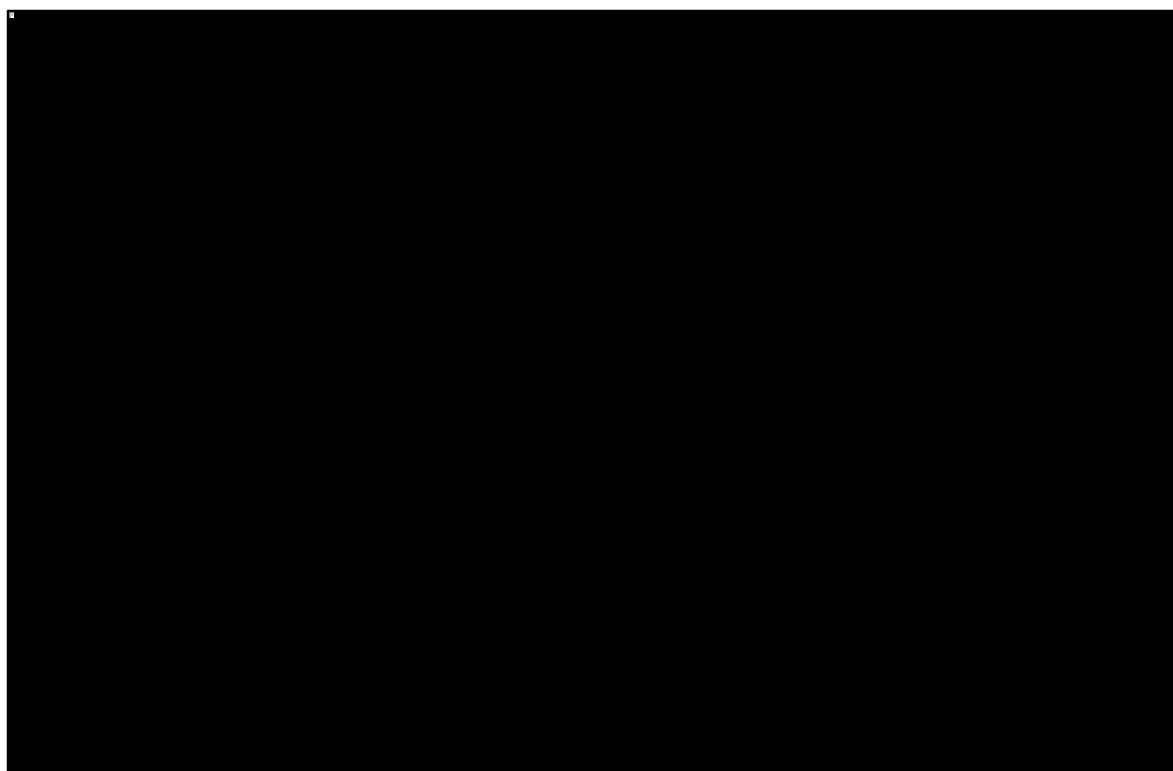
Terapia	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Enkorafenib + Binimetynib	██████	██████	██████	4,21	3,59	4,78
Dabrafenib + Trametynib	██████	██████	██████	3,73	2,55	5,12

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wynosi ██████. Probabilistyczny ICUR wyniósł ██████.

przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności terapii EncoBini względem terapii dabrafenib + trametynib.

Wykres 17 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności terapii EncoBini względem terapii dabrafenib + trametynib.

Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs dabrafenib + trametynib (bez uwzględnienia RSS).



7.4.2.2 Porównanie z kobimetynibem i wemurafenibem

Poniższa Tabela 67 przedstawia wyniki PSA w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem terapii wemurafenib + kobimetynib, z uwzględnieniem RSS).

Terapia	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Enkorafenib + Binimetynib	██████	██████	██████	4,21	3,58	4,79
Wemurafenib + Kobimetynib	██████	██████	██████	3,68	2,38	5,23

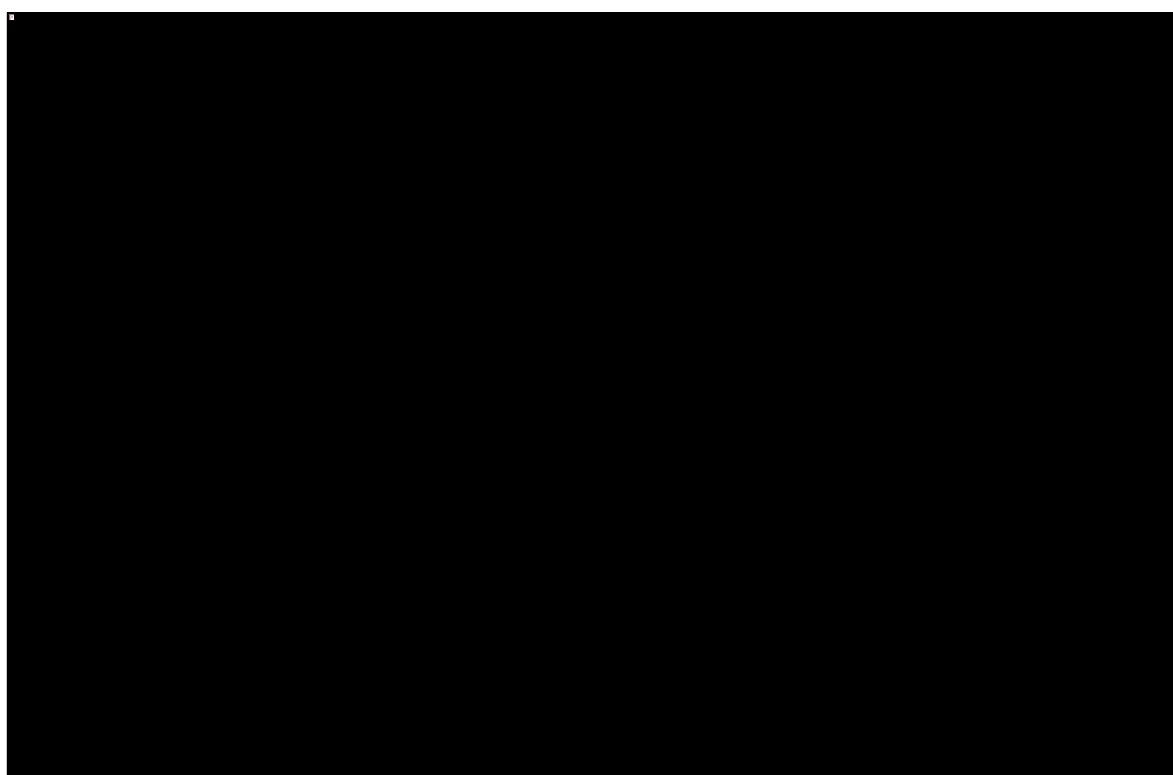
BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem terapii skojarzonej kobimetynibem i wemurafenibem wynosi [REDACTED]. Probabilistyczny ICUR wyniósł [REDACTED].

Wykres 18 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności terapii EncoBini względem terapii wemurafenib + kobimetynib.

Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs Wemurafenib + Kobimetynib (z uwzględnieniem RSS).



Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS przedstawia poniższa Tabela 68

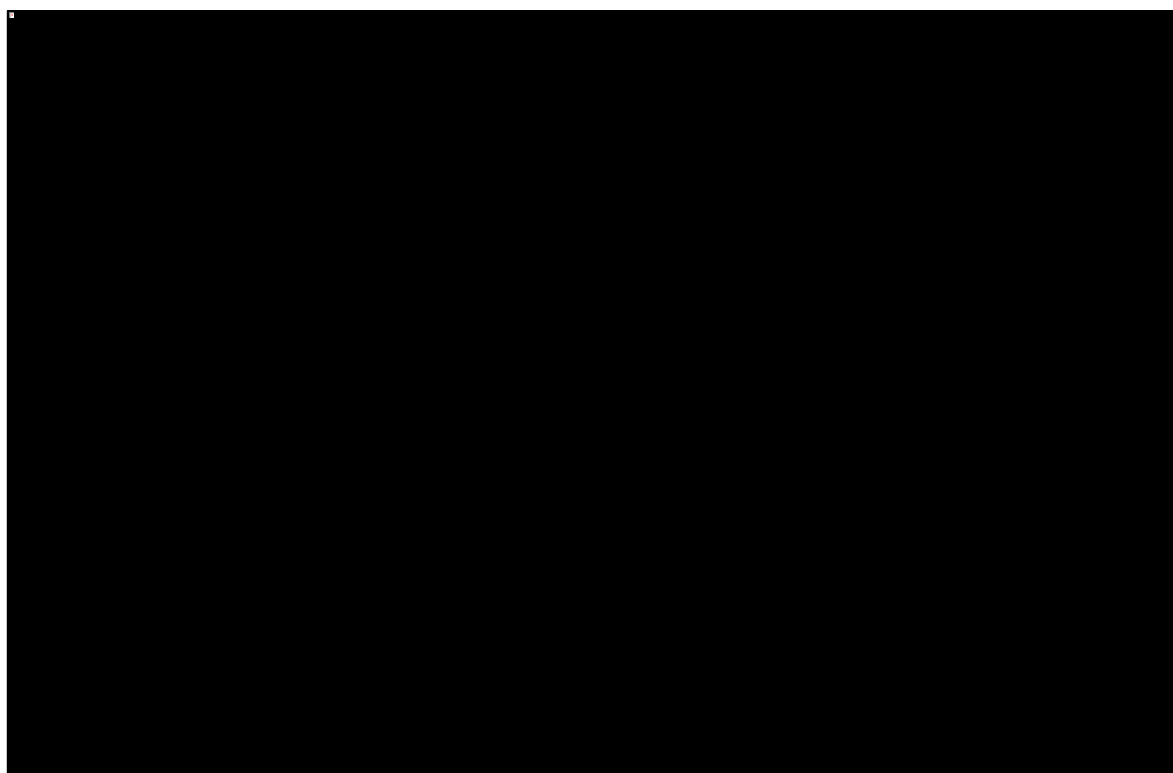
Tabela 68. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).

Terapia	Koszty			QALY		
	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95	Średnia	LCI 0.95	UCI 0.95
Enkorafenib + Binimetynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4,21	3,59	4,78
Wemurafenib + Kobimetynib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3,68	2,35	5,25

Przy gotowości do zapłaty (WTP) na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (139 953 PLN), prawdopodobieństwo kosztowej efektywności terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem względem terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem wynosi [REDACTED]. Probabilistyczny ICUR wyniósł [REDACTED]

Wykres 19 przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-użyteczności terapii EncoBini względem terapii wemurafenib + kobimetynib .

Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs Wemurafenib + Kobimetynib (bez uwzględnienia RSS).



7.5 Analiza wynikająca z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 4.2), w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 02/04/2012). Zestawienie całkowitych kosztów, wyników zdrowotnych i stosunku ponoszonych kosztów do uzyskiwanych efektów dla każdej z uwzględnionych strategii leczenia przedstawia Tabela 69.

Tabela 69. Oszacowanie ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych w postaci QALY.

Kategoria	Enkorafenib + binimetynib	Dabrafenib + trametynib	Kobimetynib + wemurafenib
Całkowite koszty	██████████	927 610,13 zł	929 424,58 zł
Wynik zdrowotny (QALY)	4,22	3,72	3,64
CUR	██████████	249 523,02 zł/QALY	254 997,66 zł/QALY

Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że terapia skojarzona EncoBini jest ██████████ ██████████ ze względu na wartości wskaźnika CUR. Następną tabelą przedstawia obliczone zgodnie z §5. ust. 6 pkt. 3 maksymalne ceny zbytu netto, przy których wartość CUR dla terapii skojarzonej EncoBini zrównuje się z wartością CUR dla strategii o najniższej wartości CUR wśród technologii opcjonalnych (dabrafenib + trametynib).

Tabela 70. Ceny zbytu netto zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, które muszą spełniać analizy, §5. ust. 6 pkt. 3.

Produkt leczniczy	Opakowanie	Cena zbytu netto
BRAFTOVI®, kapsułki ¹⁾	42 kaps. a 75 mg	██████████
BRAFTOVI®, kapsułki	28 kaps. a 50 mg	██████████
MEKTOVI®, tabletki ¹⁾	84 tab. a 15 mg	██████████

Cenę opakowania BRAFTOVI® 28 kaps. a 50 mg obliczono zgodnie z metodyką podaną w rozdziale 7.3 (str. 86). Wyznaczone ceny zbytu netto są ██████████ od cen zaproponowanych we wniosku o ██████████

8 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Wczesny etap oceny farmakologicznej oraz farmakoekonomicznej

Zarówno enkorafenib oraz binimetynib są we wczesnym etapie oceny farmakologicznej, jak również farmakoekonomicznej. Europejska agencja EMA wydała pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia tych leków do obrotu w Europie dnia 26.07.2018¹⁾. W trakcie prac na analizą autorzy mieli dostęp do jedynie jednego badania klinicznego (badanie *COLUMBUS*), w trakcie przeglądów systematycznych nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych opisujących koszty leczenia terapią EncoBini, nie odnaleziono także badań obserwacyjnych badających skuteczność lub bezpieczeństwo tego leczenia, co znacznie ograniczyło walidację zewnętrzną modelu.

¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/braftovi> oraz <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/mektovi>, dostęp online: 10.10.2018.

Ograniczona moc statystyczna przeprowadzonej metaanalizy sieciowej

Przeprowadzone w analizie klinicznej (*AKL EncoBini 2018*) porównanie pośrednie w formie metaanalizy sieciowej porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii EncoBini z terapiami Dabrafenib + Trametynib oraz Wemurafenib + Kobimetynib nie wykazało istotnych statystycznie różnic dla czasu przeżycia całkowitego, czasu bez progresji choroby względem obu komparatorów, a także występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 względem terapii Dabrafenib + Trametynib. W analizie użyto wartości numerycznych dla hazardów względnych dla tych punktów końcowych, pomimo ich nieistotności statystycznej. Takie podejście jest dużym ograniczeniem niniejszej analizy, aczkolwiek brak wystarczającej mocy statystycznej dowodów naukowych na korzyść EncoBini najprawdopodobniej wynika z wspomnianego wcześniej wczesnego etapu oceny farmakologicznej obu leków wchodzących w skład terapii.

W dyskusji na temat braku wystarczających danych do udowodnienia statystycznej istotności przewagi klinicznej EncoBini nad komparatorami należy wspomnieć o dostępnych dowodach z badań klinicz-

nych. Mediana czasu przeżycia w badaniu *COLUMBUS* (Dummer 2018a) wyniosła 33,6 miesięcy. Dla porównania badanie *COMBI-v* (Robert 2016) podaje, że ta sama wartość dla terapii dabrafenib + trametynib wynosi tylko 26,1 miesięcy, a w badaniu *coBRIM* (Ascierto 2016) wyznaczono, że wynosi ona jeszcze mniej – 22,3 miesiące dla terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem. Te znaczne różnice stanowią ważny argument przemawiający za zasadnością przeprowadzenia porównania w postaci analizy kosztów-użyteczności.

Równy czas trwania leczenia

W modelu założono, że czasy trwania leczenia EncoBini oraz komparatorów będą równe. Założenie to spowodowane jest brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla tego punktu końcowego, ani też jemu podobnych (próbowano rozważyć również medianę czasu ekspozycji na leczenie, ale nie znaleziono wystarczająco danych do konstrukcji połączonej sieci do metaanalizy).

Alternatywą dla takiego założenia byłoby przyjęcie, że pacjenci będą leczeni aż do progresji choroby. Postępowanie takie, chociaż uzasadnione jednym z kryteriów wyłączenia z programu lekowego, uznano za niezasadne, gdyż byłoby ono sprzeczne z użytymi danymi z badań klinicznych, w których to pacjenci nierzadko leczeni są również przez pewien czas po progresji choroby, a także przeszacowuje ilość pacjentów leczonych w stanie przed progresją choroby, kiedy to nierzadko pacjenci przerywają leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zwraca na to uwagę komitet ERG, uznając czas przeżycia bez progresji za niedostateczne przybliżenie czasu leczenia w swojej ocenie analizy wnioskodawcy składanej do NICE dotyczącej terapii dabrafenib + trametynib, *NICE TA 396*).

Uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane

Model uwzględnia zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion badania *COLUMBUS*. Założenie to pomija zdarzenia typowe dla terapii porównywanych z EncoBini, jak np. gorączkę, która jest jednym z częstych zdarzeń niepożądanych podczas terapii dabrafenibem i trametynibem (57% pacjentów w badaniu *COMBI-v* doświadczyło gorączki, 5% w stopniu nasilenia co najmniej 3) czy światłoczułość lub biegunkę, które doświadczyło odpowiednio 34% oraz 61% (7% oraz 3% w stopniu nasilenia co najmniej 3) pacjentów leczonych kobimetynibem i wemurafenibem w badaniu *coBRIM* (Ascierto 2016).

Nieuwzględnienie tych zdarzeń jest założeniem konserwatywnym, które wiąże się z niższym kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych dla komparatorów.

Rozbieżności z dostępnymi danymi z badań obserwacyjnych

Walidacja zewnętrzna (rozdział 5.3, str. 67) wskazała na istnienie różnic pomiędzy wynikami modelu a dostępnymi danymi z badań obserwacyjnych. Zidentyfikowane rozbieżności dotyczyły przeżycia całkowitego podczas terapii dabrafenibem i trametynibem. Wyniki modelu dla tego punktu końcowego pokrywają się z wynikami badania klinicznego *COMBI-v* (Robert 2016), można więc uznać, że różnice te wynikają z charakterystyki badań klinicznych (ściślejsze przestrzeganie zaleceń lekarza przez pacjentów, dokładniejsze monitorowanie stanu pacjenta).

9 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów chorujących na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z obecnością mutacją BRAF V600 w warunkach polskich.

Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Porównanie pośrednie przeprowadzone w formie metaanalizy sieciowej w ramach analizy klinicznej (*AKL EncoBini 2018*) nie posiadało wystarczającej mocy statystycznej w kluczowych dla modelu punktach dotyczących skuteczności: czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia bez progresji choroby. Mimo to zdecydowano się użyć wartości numerycznych wyznaczonych w porównaniu pośrednim, kierując się przy tym wynikami dotychczasowych badań RCT wskazujących na znaczne korzyści związane z terapią EncoBini. Przykładowo mediana przeżycia całkowitego w badaniu *COLUMBUS* w ramieniu EncoBini wyniosła 33,6 miesięcy. Dla porównania badanie *COMBI-v* (*Robert 2016*) podaje, że ta sama wartość dla terapii dabrafenib + trametynib wynosi 26,1 miesięcy, a w badaniu *coBRIM* (*Ascierto 2016*) wyznaczono, że wynosi ona 22,3 miesiące dla terapii łączonej kobimetynibem i wemurafenibem. Wpływ na moc statystyczną przeprowadzonego porównania pośredniego miał wczesny etap oceny farmakologicznej, a co za tym idzie ograniczona dostępność dowodów naukowych. Oba te fakty (niewystarczająca moc statystyczna porównania pośredniego oraz wczesny etap oceny skuteczności terapii EncoBini) zostały zidentyfikowane jako ograniczenia analizy (7.5, str. 118).

Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny uwzględnia oba refundowane w Polsce w tym wskazaniu schematy terapii skojarzonej o podobnym mechanizmie działania (inhibitor kinazy BRAF + inhibitory kinazy MEK) – dabrafenib + trametynib (Tafinlar® + Mekinist®) oraz wemurafenib + kobimetynib (Cotellic® + Zelboraf®). Przy wyborze komparatorów na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD EncoBini 2018*) rozważano również uwzględnienie refundowanych w tym wskazaniu immunoterapii (niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab), zdecydowano się jednak przyjąć założenie, że refundacja terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib nie wpłynie na proporcję chorych otrzymujących

leczenie ukierunkowane molekularnie i immunoterapię w I linii leczenia, a tym samym zasadne jest przyjęcie jako komparatorów dla leczenia skojarzonego EncoBini wyłącznie innych terapii skojarzonych inhibitorami kinaz BRAF/MEK.

Wyniki analizy podstawowej wykazały, że terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem [REDACTED] strategią leczenia zaawansowanego stadium czerniaka, przy założeniu realizacji proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi [REDACTED] względem dabrafenibu i trametynibu, a względem terapii wemurafenib + ko-bimetynib wyniósł on [REDACTED] za 1 QALY. Względem obu komparatorów znajduje się on [REDACTED] granicy progu opłacalności (140 tys. zł).

Mocną stroną prezentowanej analizy jest możliwość przeprowadzenia szerokiej analizy wrażliwości uwzględniającej nie tylko niepewności związane z danymi wejściowymi do modelu, ale także pozwalającej na zmianę jego kluczowych założeń. W niniejszej analizie dążono do racjonalnego wyboru wariantu podstawowego oraz dodatkowo testowania wpływu alternatywnych założeń i technik modelowania w ramach AW, co pozwoliło istotnie zmniejszyć niepewność wyników analizy podstawowej.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w znacznym stopniu potwierdziły kosztową efektywność schematu EncoBini, przy czym w kilku jej wariantach zaobserwowano istotne zmiany wartości ICUR względem oszacowań podstawowych.

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miała zmiana założenia o równym czasie leczenia oraz zmiana sposobu ekstrapolacji krzywej przeżycia całkowitego. W analizie wrażliwości w wariantcie testującym założenie o równym czasie leczenia przyjęto arbitralnie wartości maksymalną i minimalną dla hazardu względnego TTD jako +/-20% wartości z analizy podstawowej (równej 1). Takie oszacowanie jest nierealistyczne w obliczu podobnych profili bezpieczeństwa porównywanych terapii, co w znacznym stopniu wpłynęło na wyniki analizy w tym wariantcie. Wyniki w obu wariantach są pochodną oczywistej wrażliwości modelu na te parametry, gdyż są to główne zmienne różnicujące obie interwencje (długość przeżycia) oraz wpływające w znacznym stopniu na główną kategorię kosztów w modelu, czyli koszty lekowe (czas trwania leczenia).

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują na wysoką wiarygodność oszacowania kosztów w modelu, w przypadku terapii EncoBini w wariantcie z uwzględnieniem RSS, wyznaczony przedział ufności ([REDACTED]) odpowiada około 4% zmienności. Stochastyczne wartości ICUR względem obu komparatorów były bliskie swoim deterministycznym odpowiednikom z analizy

podstawowej i wyniosły odpowiednio: ██████████ (vs. dabrafenib + trametynib) oraz ██████████ (vs. wemurafenib + kobimetynib).

W ramach modelowania konieczne było uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, co pozwoliło oszacować liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zestaw użyteczności przyjęty w modelu pochodził bezpośrednio z badania *COLUMBUS*, stanowiącego główne źródło danych prezentowanej analizy. Użyteczności odpowiadały precyzyjnie stanom wyróżnionym w modelu, co pozwoliło na uniknięcie ewentualnych niepewności związanych z ich dostosowywaniem na potrzeby modelu.

Uwzględniono najważniejsze kategorie kosztów wśród bezpośrednich kosztów medycznych, koszty lekowe, koszty świadczeń, z których korzysta pacjent w trakcie leczenia, a także koszty związane z wystąpieniem typowych dla terapii EncoBini zdarzeń niepożądanych. Koszty jednostkowe związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o polskie cenniki świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej, Komunikaty DGL NFZ o liczbie i wartości refundacji leków, Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych).

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej EncoBini pochodzi z randomizowanego badania III fazy *COLUMBUS*, a dla komparatorów został on wyznaczony w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie klinicznej (*AKL EncoBini 2018*). Założenia dotyczące cen świadczeń i ich zużycia w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego przyjęto na podstawie najnowszych dostępnych zarządzeń prezesa NFZ oraz wcześniej ocenianych przez agencję raportów wnioskodawców we wskazanym zgodnym z wnioskowanym.

W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych nie odnaleziono analiz oceniających zasadność ekonomiczną stosowania terapii skojarzonej enkorafenib + binimetynib. W trakcie prac nad analizą niedostępne były również żadne raporty oceniane przez zagraniczne agencje HTA. Spowodowane jest to wspomnianym w ograniczeniach analizy (rozdział 7.5, str. 118) wczesnym etapem oceny farmakoekonomicznej.

10 Wnioski końcowe

Terapia skojarzona enkorafenibem oraz binimetynibem (produkty lecznicze BRAFTOVI® i MEKTOVI®) jest [REDAKTOWANE] leczenia nieoperacyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 u dorosłych pacjentów, w porównaniu z obecnie refundowanymi terapiami skojarzonymi dabrafenibem i trametynibem oraz kobimetynibem i wemurafenibem. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla terapii EncoBini względem terapii dabrafenibem i trametynibem wynosi [REDAKTOWANE], a względem terapii kobimetynibem i wemurafenibem [REDAKTOWANE], w wariancie z uwzględnieniem RSS. Wyznaczona w analizie podstawowej wartość wskaźnika ICUR znajduje się w obu przypadkach [REDAKTOWANE] progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (140 tys. zł/QALY).

Terapia skojarzona enkorafenibem i binimetynibem jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa co obecnie refundowane w tym wskazaniu terapię inhibitorami kinaz BRAF/MEK, czyli terapia dabrafenibem i trametynibem oraz kobimetynibem i wemurafenibem. Przeprowadzona w ramach analizy klinicznej metaanaliza sieciowa nie posiadała wystarczającej mocy statystycznej do potwierdzenia tezy o wyższej skuteczności klinicznej w stosunku do komparatorów, aczkolwiek jako ważny czynnik należy tu wskazać wczesny etap oceny farmakoekonomicznej terapii skojarzonej enkorafenibem i binimetynibem. Wyniki dotychczasowych badań RCT wskazują na znaczne korzyści związane z terapią EncoBini.

Wyniki szerokiej analizy wrażliwości – deterministycznej i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków otrzymanych w prezentowanej analizie ekonomicznej.

11 Załączniki

11.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

11.2 Krzywe parametryczne dopasowane w modelu

11.2.1 Przeżycie wolne od progresji

Tabela 71 przedstawia parametry dopasowanych krzywych. W analizie podstawowej wybrano do ekstrapolacji danych krzywą uogólnioną gamma dopasowaną do danych z lokalnej oceny progresji.

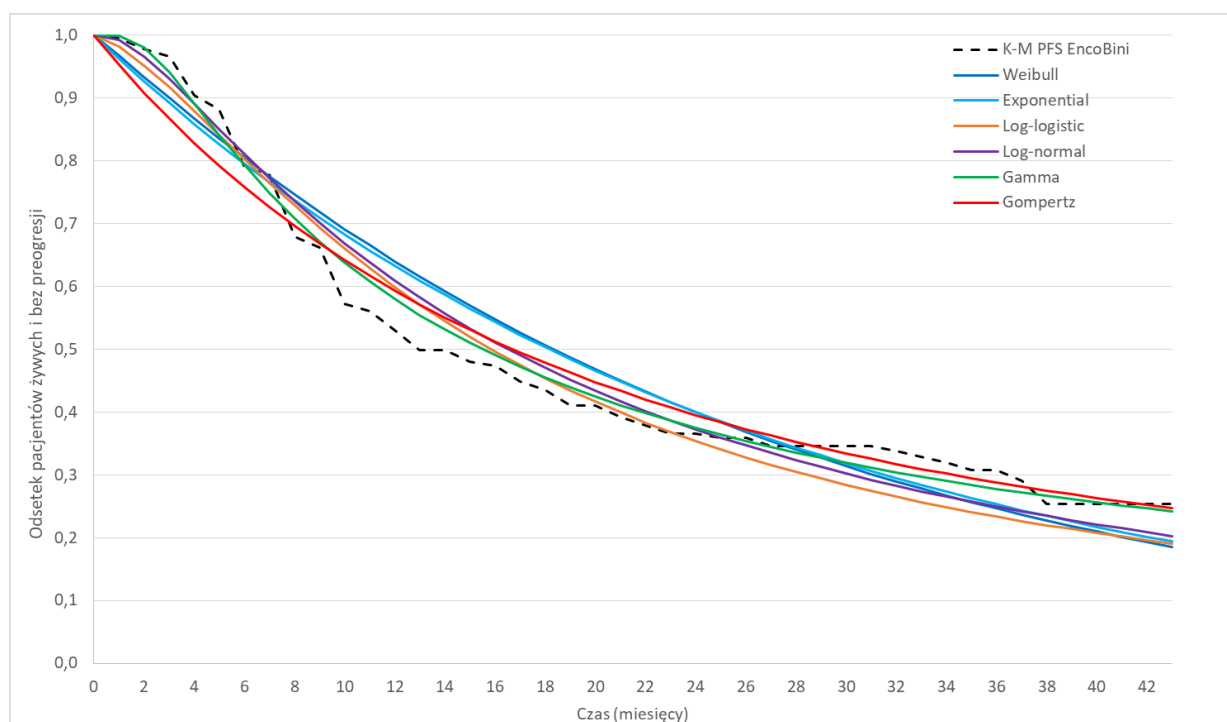
Tabela 71. Parametry krzywych parametrycznych dla PFS wyznaczonych w modelu.

Parametr	Weibull	Wykładnicza	Log-logistyczna	Log-normalna	Uogólniona gamma	Gompertza
Ocena lokalna						
Parametr 1	1,0405	0,0381	1,4456	1,1513	1,1714	-0,0208
Parametr 2	0,0336	nd	0,0184	2,8049	-0,8755	0,0491
Parametr 3	nd	nd	nd	nd	2,3719	nd

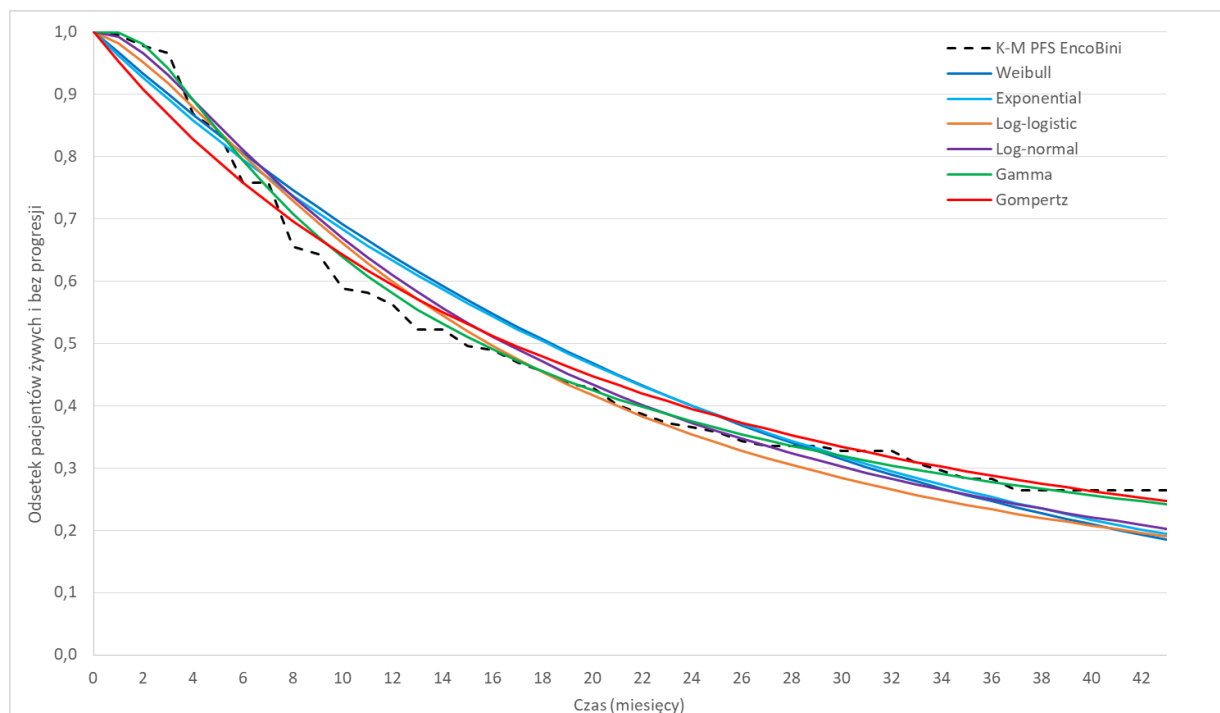
Parametr	Weibull	Wykładnicza	Log-logistyczna	Log-normalna	Uogólniona gamma	Gompertza
Ocena centralna						
Parametr 1	1,04082	0,0389	1,42222	1,1676	1,18737	-0,018886
Parametr 2	0,03426	nd	0,01998	2,78386	-0,90445	0,048646
Parametr 3	nd	nd	nd	nd	2,32859	nd

Dopasowane krzywe zaprezentowano na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 20. Krzywe parametryczne dopasowane do danych z oceny lokalnej.



Wykres 21. Krzywe parametryczne dopasowane do danych z oceny centralnej.



11.2.2 Czas aktywnego leczenia

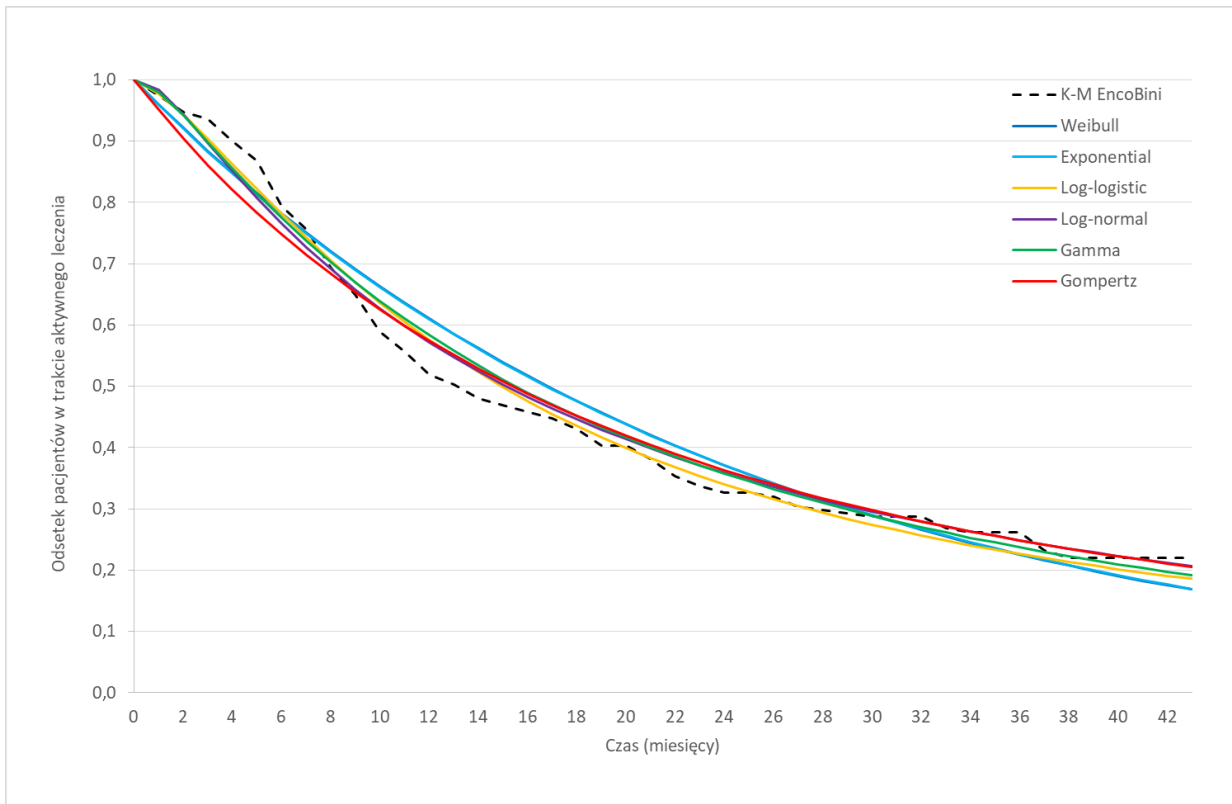
Tabela 71 przedstawia parametry dopasowanych krzywych. W analizie podstawowej wybrano do ekstrapolacji danych krzywą log-logistyczną dopasowaną do danych uwzględniających cenzurę w przypadku śmierci lub zakończenia obserwacji pacjenta.

Tabela 72. Parametry krzywych parametrycznych dla PFS wyznaczonych w modelu.

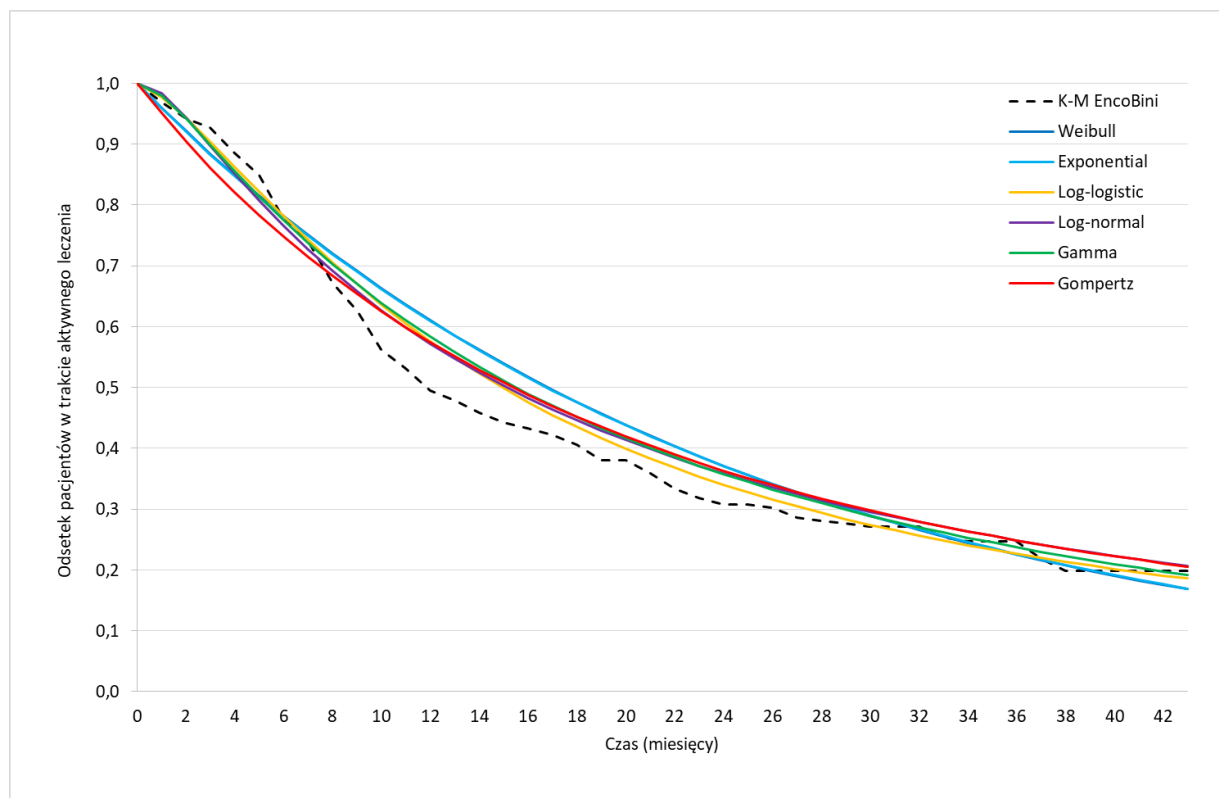
Parametr	Weibull	Wykładnicza	Log-logistyczna	Log-normalna	Uogólniona gamma	Gompertza
Cenzura w przypadku śmierci lub zakończenia obserwacji						
Parametr 1	1,00551	0,04131	1,39665	1,27700	1,20197	-0,01590
Parametr 2	0,04059	nd	0,02290	2,71680	0,26968	0,05076
Parametr 3	nd	nd	nd	nd	2,85120	nd
Bez cenzury						
Parametr 1	0,98982	0,04396	1,39413	1,27560	1,21036	-0,01730
Parametr 2	0,04540	nd	0,02550	2,64014	0,25571	0,05490
Parametr 3	nd	nd	nd	nd	2,7715967	nd

Dopasowane krzywe zaprezentowano na dwóch kolejnych wykresach.

Wykres 22. Krzywe parametryczne dopasowane do danych uwzględniających cenzurę w przypadku śmierci lub przerwania obserwacji pacjenta.



Wykres 23. Krzywe parametryczne dopasowane do danych bez cenzury.



11.3 Dane tabelaryczne służące oszacowaniu przeżycia całkowitego

Dokładny opis założeń przyjętych w celu oszacowania przeżycia całkowitego pacjentów przedstawiono w rozdziale 4.8.2 (str. 35). Poniżej znajdują się zestawienie danych tabelarycznych dotyczących krzywych z rejestru AJCC oraz przeżycia w populacji ogólnej, które posłużyły do konstrukcji krzywej OS.

Tabela 73. Przeżycie całkowite w podziale na stopień zaawansowania onkologicznego na podstawie rejestru AJCC.

Czas od diagnozy [lata]	Stan IIIb	Stan IIIc	Stan IVa	Stan IVb	Stan IVc (podwyższone LDH)	Stan IVc (normalne LDH)	Średnia (według rozkładu początkowego)	Miesięczny hazard zgonu ¹⁾
0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1	-
1	0,95	0,85	0,65	0,55	0,32	0,65	0,56	0,020
2	0,82	0,64	0,44	0,32	0,18	0,40	0,35	0,016
3	0,82	0,54	0,34	0,23	0,14	0,34	0,28	0,007
4	0,82	0,46	0,29	0,18	0,11	0,28	0,23	0,007
5	0,82	0,40	0,26	0,15	0,09	0,24	0,20	0,005
6	0,82	0,35	0,24	0,13	0,09	0,22	0,19	0,003

Czas od diagnozy [lata]	Stan IIIb	Stan IIIc	Stan IVa	Stan IVb	Stan IVc (podwyższone LDH)	Stan IVc (normalne LDH)	Średnia (według rozkładu początkowego)	Miesięczny hazard zgonu ¹⁾
7	0,82	0,31	0,22	0,12	0,08	0,20	0,17	0,004
8	0,82	0,30	0,21	0,12	0,08	0,19	0,16	0,002
9	0,82	0,29	0,20	0,11	0,08	0,19	0,16	0,001
10	0,82	0,25	0,20	0,11	0,08	0,19	0,15	0,000
11	0,82	0,24	0,17	0,09	0,06	0,16	0,13	0,006
12	0,82	0,23	0,14	0,07	0,04	0,13	0,11	0,006
13	0,82	0,23	0,12	0,06	0,03	0,11	0,09	0,006
14	0,82	0,23	0,10	0,05	0,03	0,10	0,08	0,005
15	0,82	0,23	0,09	0,04	0,02	0,08	0,07	0,005
16	0,82	0,23	0,08	0,03	0,02	0,07	0,06	0,005
17	0,82	0,23	0,06	0,02	0,01	0,06	0,05	0,005
18	0,82	0,23	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05	0,005
19	0,82	0,21	0,05	0,02	0,01	0,04	0,04	0,005
20	0,82	0,19	0,04	0,01	0,01	0,03	0,03	0,005

¹⁾ Uwzględnia poprawę skuteczności kolejnych linii leczenia – pełna metodyka dostępna w rozdziale 4.8.2 (str. 35). Kursywą oznaczono w tabeli wartości ekstrapolowane przy założeniu stałego hazardu zgonu równego $H = -\ln[\text{przeżycie po 10 latach}]/10$.

Następna tabela prezentuje tablice trwania życia podawane przez Główny Urząd Statystyczny. W analizie użyto ostatnich opublikowanych danych na rok 2017.

Tabela 74. Tablice trwania życia w Polsce, GUS 2017.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
55	0,010590	0,004090	78	0,061480	0,034540
56	0,011610	0,004520	79	0,067150	0,039030
57	0,012700	0,004990	80	0,073320	0,044200
58	0,013860	0,005500	81	0,079990	0,050050
59	0,015090	0,006050	82	0,087130	0,056590
60	0,016400	0,006650	83	0,094740	0,063810
61	0,017780	0,007300	84	0,102800	0,071710
62	0,019220	0,008010	85	0,111350	0,080290
63	0,020730	0,008770	86	0,120410	0,089550
64	0,022310	0,009600	87	0,130010	0,099490
65	0,023940	0,010480	88	0,140240	0,110180
66	0,025650	0,011430	89	0,151160	0,121640

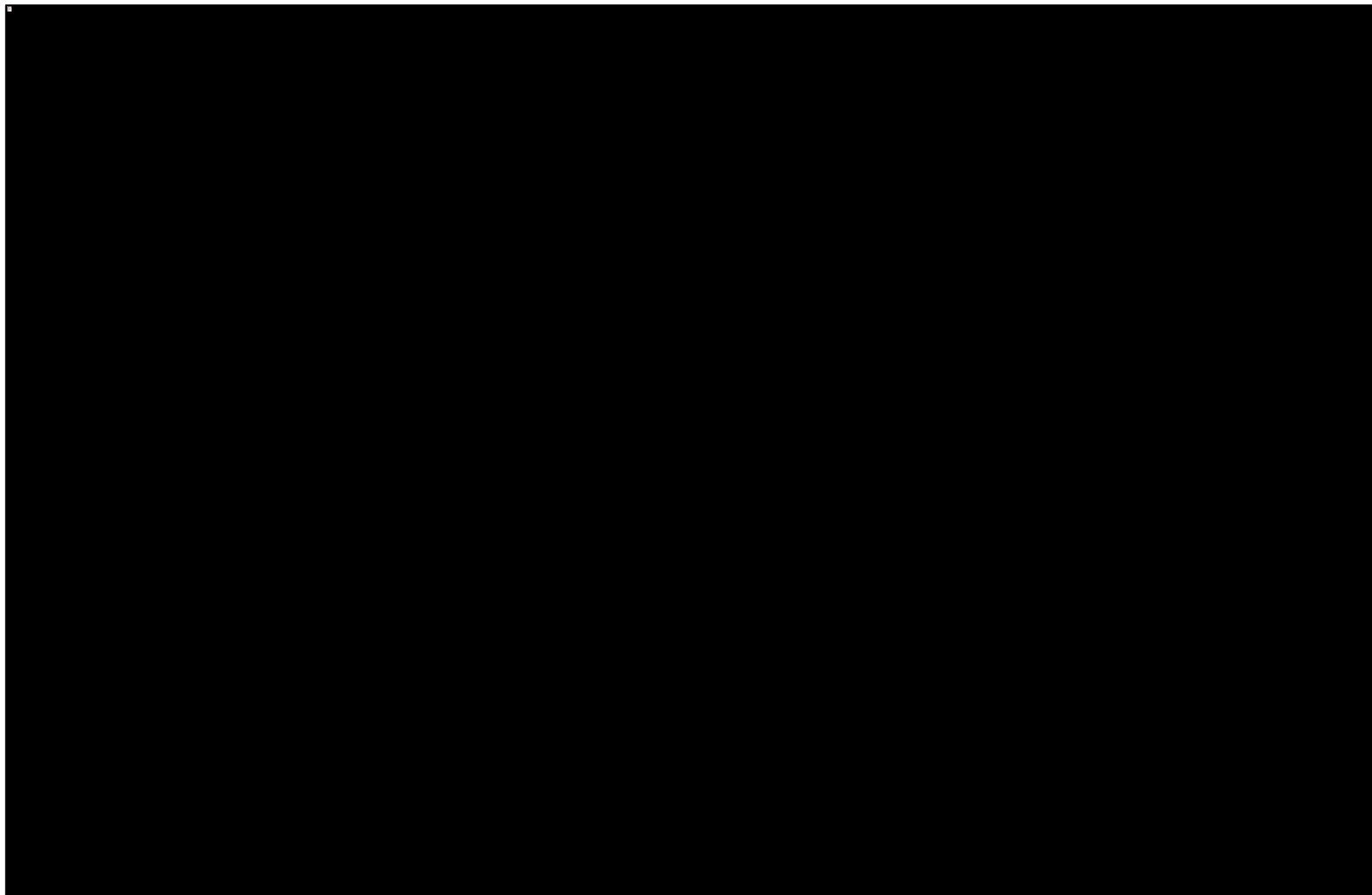
Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
67	0,027410	0,012430	90	0,162720	0,133890
68	0,029260	0,013500	91	0,175250	0,147100
69	0,031210	0,014630	92	0,188510	0,161200
70	0,033290	0,015850	93	0,202500	0,176200
71	0,035550	0,017180	94	0,217220	0,192120
72	0,038060	0,018660	95	0,232680	0,208940
73	0,040860	0,020350	96	0,248860	0,226660
74	0,044040	0,022320	97	0,265750	0,245260
75	0,047650	0,024640	98	0,283340	0,264730
76	0,051740	0,027410	99	0,301620	0,285040
77	0,056350	0,030680	100	0,320540	0,306130

11.4 Wykresy rozrzutu (scatterplot) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (PSA)

Poniżej załączono wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności (inkrementalne QALY vs. inkrementalne koszty) dla dwóch przeprowadzonych wariantów analizy probabilistycznej (z oraz bez RSS). Każdy punkt na wykresie odpowiada wynikowi jednej z przeprowadzonych symulacji, których w każdym wariancie wykonano 5 000.

Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 7.4.2 (str. 113), a opis uwzględnionych zmiennych i ich rozkładów w rozdziale 6.3 (str. 80).

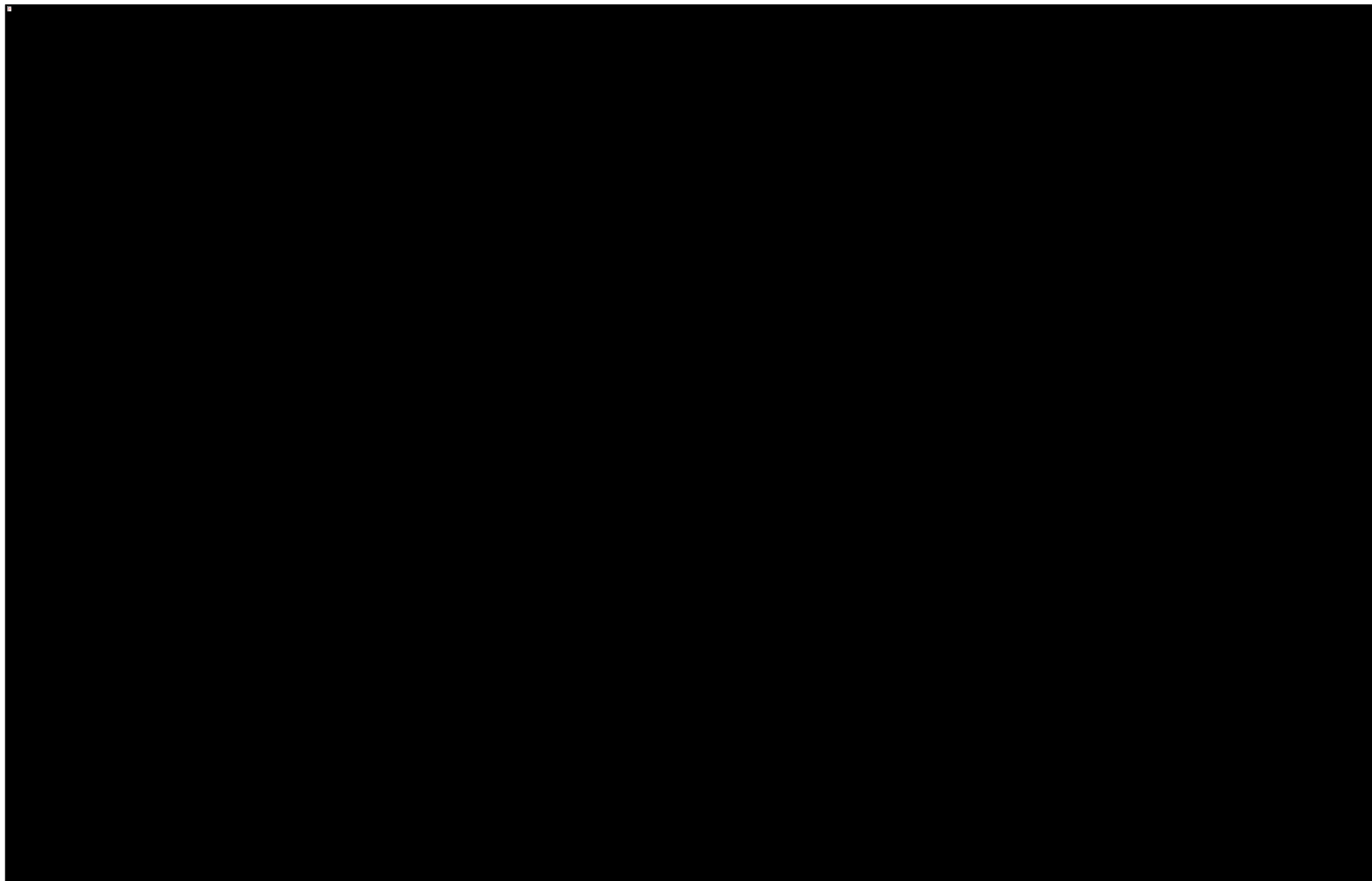
Wykres 24. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

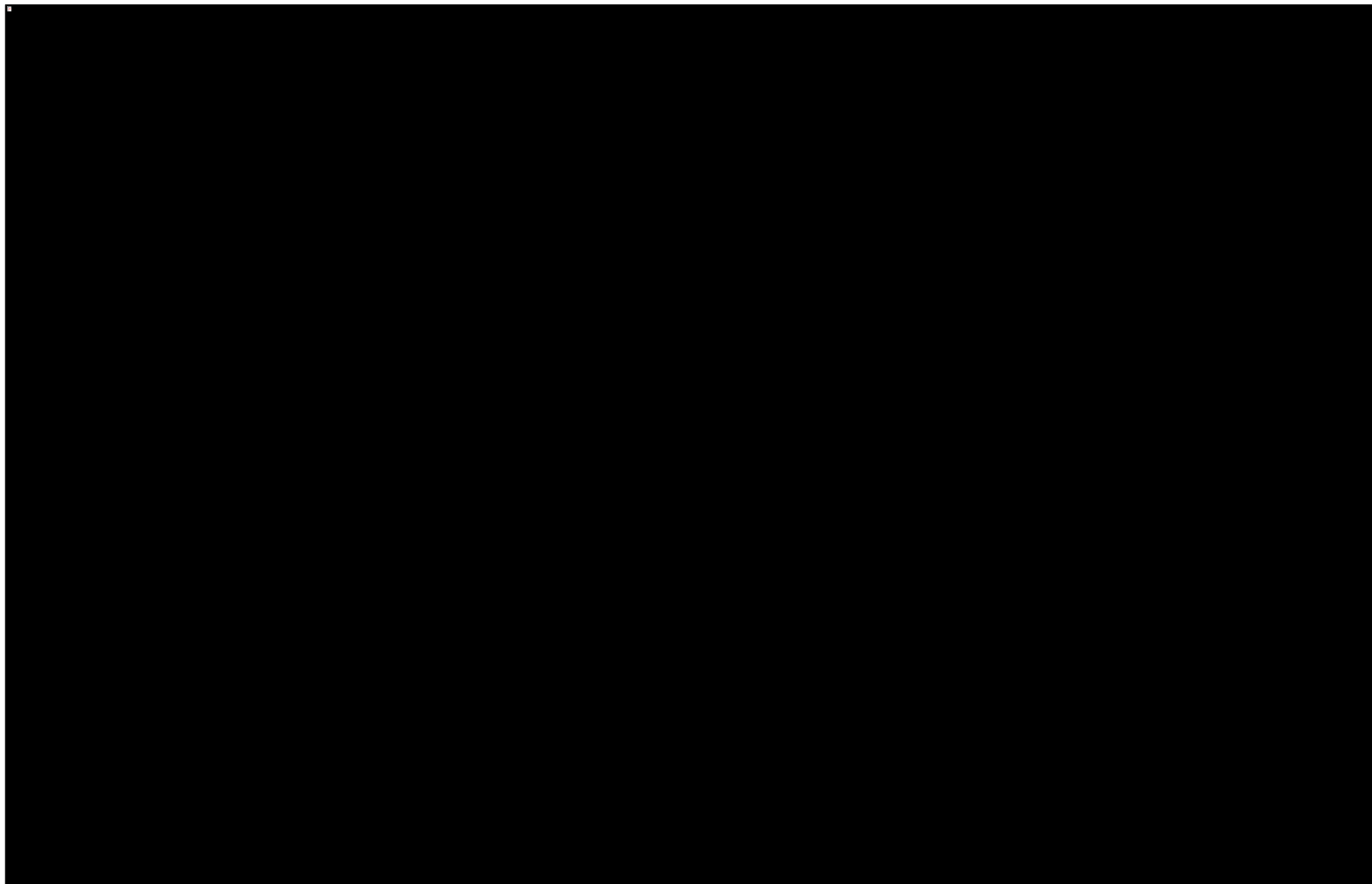
Wykres 25. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii dabrafenib + trametynib, bez uwzględnieniem RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

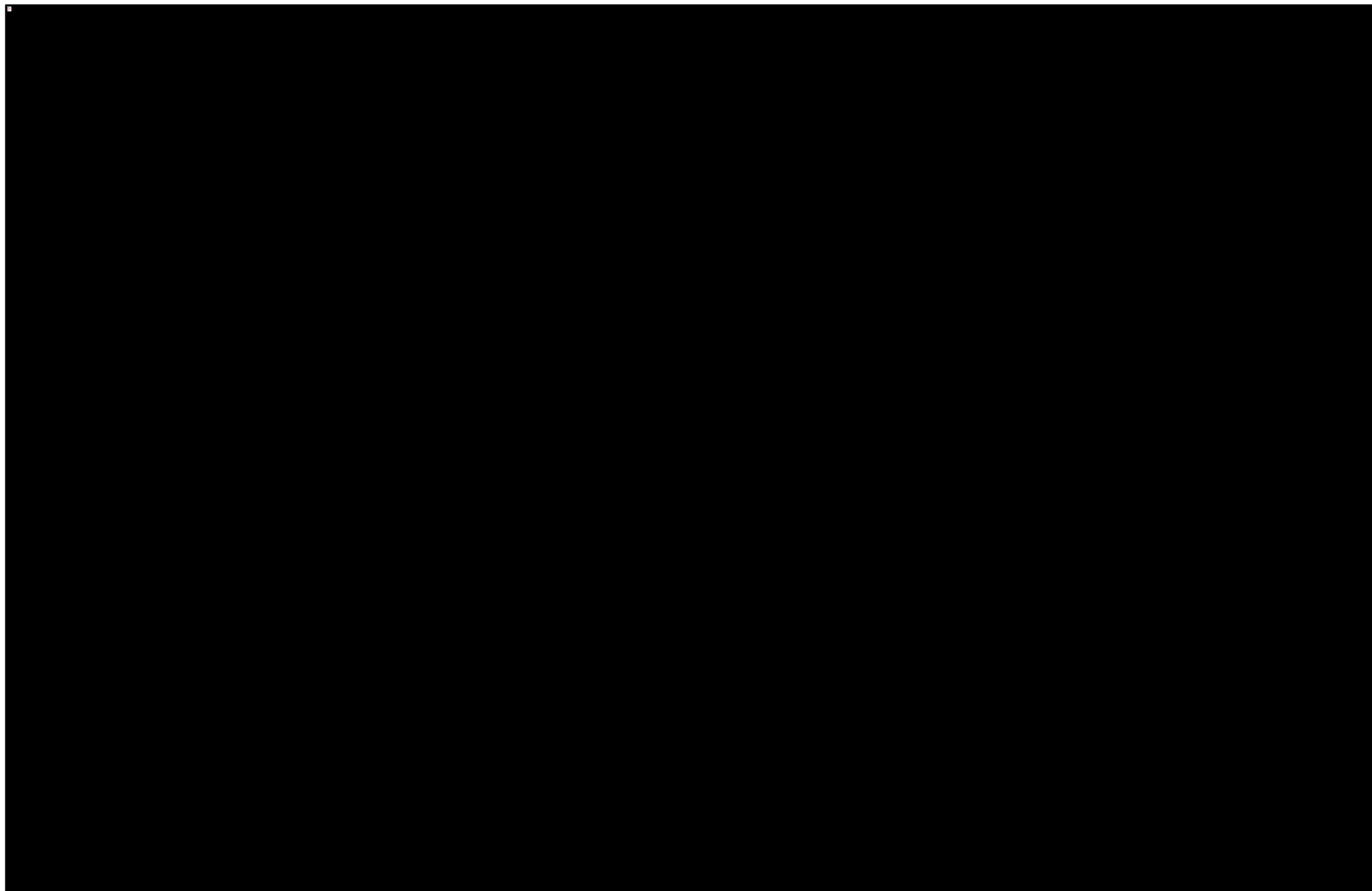
Wykres 26. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii wemurafenib + kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Wykres 27. Wykres *scatterplot* rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii wemurafenib + kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.



BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(enkorafenib + binimetynib)

w leczeniu nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka
z obecnością mutacji BRAF V600

Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych BRAFTOVI® (enkorafenib) oraz MEKTOVI® (binimetynib).....	19
Tabela 2. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	22
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	22
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase.....	22
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library.....	23
Tabela 6. Standy zdrowia uwzględnione w modelu.....	31
Tabela 7. Uśrednione podstawowe charakterystyki pacjentów z badania COLUMBUS.....	33
Tabela 8. Matematyczne wzory parametrycznych funkcji przeżycia.....	34
Tabela 9. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych PFS z badania COLUMBUS.....	34
Tabela 10. Hazardy względne wyznaczone w metaanalizie sieciowej (AKL EncoBini 2018).....	35
Tabela 11. Rozkład początkowy kohorty w modelu według stadium zaawansowania choroby (badanie COLUMBUS).....	37
Tabela 12. Hazardy względne przeżycia całkowitego vs. EncoBini wyznaczone w AKL EncoBini 2018.....	38
Tabela 13. Rozkład początkowy kohorty w modelu według stadium zaawansowania choroby (badanie coBRIM, Larkin 2014).....	39
Tabela 14. Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych TTD z badania COLUMBUS.....	40
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 i ich częstość w badaniu COLUMBUS.....	41
Tabela 16. Ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia względem EncoBini.....	42
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.....	43
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.....	43
Tabela 19. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności związanych z przebiegiem klinicznym czerniaka.....	43
Tabela 20. Populacja oraz metodyka publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu.....	45
Tabela 21. Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	45
Tabela 22. Wartości użyteczności stanów zdrowia wyznaczone w analizie post-hoc badania COLUMBUS.....	46
Tabela 23. Obniżenie użyteczności związane z wiekiem kohorty w modelu na podstawie Golicki 2017.....	46
Tabela 24. Deterministyczna analiza wrażliwości związana z użytecznościami stanów zdrowia.....	46
Tabela 25. Urzędowe ceny produktów BRAFTOVI® oraz MEKTOVI® w przypadku umieszczenia ich w wykazie leków refundowanych.....	48
Tabela 26. Koszt opakowania jednostkowego (cena brutto) EncoBini® w zależności od uwzględnienia RSS.....	49

Tabela 27. Urzędowe ceny komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ.	49
Tabela 28. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.	50
Tabela 29. Urzędowe ceny leków przeciwnowotworowych na podstawie obwieszczenia MZ	51
Tabela 30. Liczba i wartość refundacji oraz obliczony koszt za miligram substancji.	52
Tabela 31. Dawkowanie leków wchodzących w skład terapii EncoBini.	53
Tabela 32. Koszty lekowe terapii EncoBini (analiza podstawowa).	53
Tabela 33. Dawkowanie leków wchodzących w skład porównywanych terapii.	54
Tabela 34. Koszty lekowe porównywanych terapii (analiza podstawowa).	54
Tabela 35. Koszty lekowe porównywanych terapii w analizie wrażliwości (na podstawie obwieszczenia MZ).	55
Tabela 36. Rozkład kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego w badaniu <i>COLUMBUS</i> oraz użyty w modelu.	55
Tabela 37. Schematy dawkowania kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego.	56
Tabela 38. Koszty lekowe kolejnych linii leczenia.	56
Tabela 39. Koszty lekowe kolejnych linii leczenia według obwieszczenia MZ.....	56
Tabela 40. Rozkład kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego w wariancie AW.	57
Tabela 41. Założenia dotyczące kosztów administracji leków uwzględnionych w modelu.	58
Tabela 42. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów niewymagających hospitalizacji.	58
Tabela 43. Odsetek pacjentów wymagający hospitalizacji w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego. ..	59
Tabela 44. Koszty zdarzeń niepożądanych u pacjentów wymagających hospitalizacji.....	59
Tabela 45. Koszt jednostkowy wystąpienia zdarzenia niepożądanego naliczany w modelu.....	60
Tabela 46. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie głównego leczenia.	60
Tabela 47. Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie kolejnych linii leczenia.....	61
Tabela 48. Miesięczne koszty terapii podtrzymującej.	62
Tabela 49. Koszty opieki terminalnej (<i>AE Yervoy® 2012</i>).	63
Tabela 50. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.	65
Tabela 51. Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych na potrzeby walidacji zewnętrznej.	67
Tabela 52. Odsetki przeżycia całkowitego (OS) dla terapii dabrafenib + trametynib.	69
Tabela 53. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	71
Tabela 54. Zestawienie wartości parametrów wejściowych testowanych w ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości.	75
Tabela 55. Zestawienie założeń testowanych w ramach wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości.	77
Tabela 56. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).	80
Tabela 57. Zestawienie kosztów terapii EncoBini oraz komparatorów.	84

Tabela 58. Zestawienie wyników terapii EncoBini oraz komparatorów	84
Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej: wariant z RSS i bez RSS dla terapii EncoBini®.....	85
Tabela 60. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.....	86
Tabela 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib, z uwzględnieniem RSS.....	88
Tabela 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej dabrafenib + tramety nib, bez uwzględnienia RSS.	94
Tabela 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej Wemurafenib + Kobimety nib, z uwzględnieniem RSS.	101
Tabela 64. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości względem terapii skojarzonej Wemurafenib + Kobimety nib, bez uwzględnienia RSS.	107
Tabela 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem terapii dabrafenib + tramety nib, z uwzględnieniem RSS).	113
Tabela 66. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).	114
Tabela 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem terapii wemurafenib + kobimety nib, z uwzględnieniem RSS).	115
Tabela 68. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PPP, bez RSS).	116
Tabela 69. Oszacowanie ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii oraz technologii opcjonalnych oraz wyników zdrowotnych w postaci QALY.....	118
Tabela 70. Ceny zbytu netto zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, które muszą spełniać analizy, §5. ust. 6 pkt. 3.	118
Tabela 71. Parametry krzywych parametrycznych dla PFS wyznaczonych w modelu.....	126
Tabela 72. Parametry krzywych parametrycznych dla PFS wyznaczonych w modelu.....	128
Tabela 73. Przeżycie całkowite w podziale na stopień zaawansowania onkologicznego na podstawie rejestru AJCC.....	130
Tabela 74. Tablice trwania życia w Polsce, GUS 2017.	131

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii EncoBini w leczeniu czerniaka.....	24
Wykres 2. Struktura modelu przeżycia podzielonego.....	30
Wykres 3. Czas przeżycia bez progresji choroby dla EncoBini oraz komparatorów.....	35
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego z rejestru AJCC, w zależności od stadium zaawansowania choroby.....	37
Wykres 5. Czas przeżycia całkowitego dla EncoBini oraz komparatorów.....	38
Wykres 6. Czas trwania aktywnego leczenia dla EncoBini oraz komparatorów.....	40
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem czerniaka.....	44
Wykres 8. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.....	92
Wykres 9. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.....	93
Wykres 10. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, bez uwzględnienia RSS.....	98
Wykres 11. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią dabrafenib + trametynib, bez uwzględnienia RSS.....	99
Wykres 12. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.....	105
Wykres 13. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.....	106
Wykres 14. Wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.....	111
Wykres 15. Wyniki wielokierunkowej (scenariuszowej) deterministycznej analizy wrażliwości dla porównania z terapią Wemurafenib + Kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.....	112
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs dabrafenib + trametynib (z uwzględnieniem RSS).....	114
Wykres 17. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs dabrafenib + trametynib (bez uwzględnienia RSS).....	115
Wykres 18. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs Wemurafenib + Kobimetynib (z uwzględnieniem RSS).....	116
Wykres 19. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności EncoBini vs Wemurafenib + Kobimetynib (bez uwzględnienia RSS).....	117
Wykres 20. Krzywe parametryczne dopasowane do danych z oceny lokalnej.....	127
Wykres 21. Krzywe parametryczne dopasowane do danych z oceny centralnej.....	128

Wykres 22. Krzywe parametryczne dopasowane do danych uwzględniających cenzurę w przypadku śmierci lub przerwania obserwacji pacjenta.	129
Wykres 23. Krzywe parametryczne dopasowane do danych bez cenzury.	130
Wykres 24. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii dabrafenib + trametynib, z uwzględnieniem RSS.	133
Wykres 25. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii dabrafenib + trametynib, bez uwzględnieniem RSS.	134
Wykres 26. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii wemurafenib + kobimetynib, z uwzględnieniem RSS.	135
Wykres 27. Wykres <i>scatterplot</i> rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności: względem terapii wemurafenib + kobimetynib, bez uwzględnienia RSS.	136

Piśmiennictwo

- AE Tafinlar®, Mekinist® 2015** HealthQuest. Terapia skojarzona dabrafenibem i trametynybem (Tafinlar® i Mekinist®) w leczeniu nieresekcyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza ekonomiczna, 2015. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/115/AW/115_AW_OT_4351_19_TAF+MEK_czerniak_CUA_08.07.2016.pdf, data dostępu: 17.10.2018.
- AE Yervoy® 2012** Instytut Arcana. Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, 2012. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_2_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf, data dostępu: 17.10.2018.
- AKL EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza kliniczna.
- Algarra 2017** Martín Algarra S, Soriano V, Fernández-Morales L, Berciano-Guerrero MÁ, Mujika K, Manzano JL, Puértolas Hernández T, Soria A, Rodríguez-Abreu D, Espinosa Arranz E, Medina Martínez J, Márquez-Rodas I, Rubió-Casadevall J, Ortega ME, Jurado García JM, Lecumberri Biurrun MJ, Palacio I, Rodríguez de la Borbolla Artacho M, Altozano JP, Castellón Rubio VE, García A, Luna P, Ballesteros A, Fernández O, López Martín JA, Berrocal A, Arance A. Dabrafenib plus trametinib for compassionate use in metastatic melanoma: A STROBE-compliant retrospective observational postauthorization study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(52):e9523.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- APD EncoBini 2018** ██████████ BRAFTOVI® (enkorafenib) w skojarzeniu z MEKTOVI® (binimetynib) w leczeniu chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Analiza problemu decyzyjnego.
- Ascierto 2016** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1248-60.
- Balch 2009** Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sober AJ, Sondak VK. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
- Depenni 2018** Depenni R, De Rosa F, Greco S, Ridolfi L, Pellacani G, Ponti G, Cascinu S, Guidoboni M. Dabrafenib-trametinib combination in 'field-practice': an Italian experience. *Future Oncol*. 2018 Aug;14(20):2045-2052
- DGL/2018/068** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr, 68/2018/DGL z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682018dgl,6792.html>, data dostępu: 05.11.2018.

- DGL/2018/098** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr, 98/2018/DGL z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie program lekowego. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-982018dgl,6825.html> , data dostępu: 28.11.2018.
- DGL/2018/102** Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii , data dostępu: 06.11.2018.
- DSOZ/2017/105** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 105/2017/DSOZ z dnia 13 października 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1052017dsoz,6674.html> , data dostępu: 05.11.2018.
- DSOZ/2017/119** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 119/2017/DSOZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- DSOZ/2018/064** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 64/2018/DSOZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- DSOZ/2018/074** Zarządzenie prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr. 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- Dummer 2018** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(5):603-615.
- Dummer 2018a** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1315-1327.
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci*. 2017 Feb 1;13(1):191-200.
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2017 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html> , data dostępu: 16.10.2018.
- GUS 31/10/2018** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> , data dostępu 05.11.2018 r.

- Harrison 2015** Harrison JP, Kim H. Progressive Disease Does Not Impact Hrql In Patients Receiving Nivolumab For The Treatment Of Unresectable Or Metastatic Melanoma. Value in Health. 2015 Nov 18;7:A475.
- Hatswell 2014** Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. Health Qual Life Outcomes. 2014 Sep 10;12:140.
- Larkin 2014** Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-76.
- Latimer 2011** Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. Dostęp online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0089910/> , data dostępu: 16.10.2018.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak AA, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. Journal of Health Policy and Outcomes Research 2012; 2:41-47.
- IQVIA 2018** IQVIA. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę. 2018.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Dostęp online: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388>, data dostępu 04.07.2018 r.
- MZ 31/10/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 31 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018. DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.105
Dostęp online: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/105/journal/5067, data dostępu 06.11.2018 r.
- NFZ/ 23/11/2018** Komunikat DGL: informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, od stycznia do sierpnia 2018 r. Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7251.html> , data dostępu: 27.11.2018 r.
- NICE TA 319** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Technology appraisal guidance [TA319]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/resources/evaluation-report2> , data dostępu: 17.10.2018.
- NICE TA 321** Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance [TA321]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321/documents/melanoma-braf-v600-unresectable-metastatic-dabrafenib-id605-evaluation-report2> , data dostępu: 17.10.2018.

- NICE TA 366** Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. Technology appraisal guidance [TA366]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/documents/committee-papers> , data dostępu: 17.10.2018.
- NICE TA 396** Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma. Technology appraisal guidance [TA396]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396/documents/committee-papers> , data dostępu: 17.10.2018.
- NICE TA 414** Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance [TA414]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/documents/committee-papers> , data dostępu: 17.10.2018.
- Polkowska 2017** Polkowska M, Ekk-Cierniakowski P, Czepielewska E, Wysoczański W, Matuszewicz W, Kozłowska-Wojciechowska M. Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Oct;143(10):2087-2094.
- PTOK 2013 (1)** Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, Grzesiakowska U, Herman K, Nowecki ZI, Polkowski W, Kalinka-Warzocha E, Świtaj T, Zaucha R, Rudnicka L, Krzakowski M. Czerniaki skóry. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf Data dostępu 19.09.2018.
- PTOK 2013(2)** Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski DM, de Walden-Gałuszko K, Wyrwicz LS. Postępowanie w bólach nowotworowych. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp online: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf , data dostępu 19.09.2018.
- Robert 2015** Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
- Robert 2016** Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsová I, Hauschild A, Mookerjee B, Legos JJ, Zhang Y, Lane S, Schadendorf D. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 6).
- UR/2/2018/III** Uchwała rady NFZ nr 2/2018/III z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
Dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> , data dostępu: 08.10.2018.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.