

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.00



PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W POOPERACYJNEJ, UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII CZERNIAKA SKÓRY



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: luty 2019

W dniu 26 czerwca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.DG.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

W dniu 3 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.32.2019.NSz.11 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:







MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory.....	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna.....	19
2.2. Struktura modelu.....	20
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.7. Efekty zdrowotne.....	24
2.8. Koszty.....	25
2.9. [REDAKOWANE]	
2.10. Dyskontowanie.....	26
2.11. Korekta połowy cyklu	26
2.12. Próg opłacalności.....	27
2.13. Analiza wrażliwości	27
2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej.....	29
3. DANE ŹRÓDŁOWE	30
3.1. Charakterystyka populacji.....	30
3.2. Prawdopodobieństwa przejść	31
3.2.1. Przejścia ze stanu <i>brak nawrotu / wolny od choroby</i>	32
3.2.2. Przejście ze stanu <i>wznowa miejscowa</i>	52
3.2.3. Przejścia ze stanu <i>przerzuty odległe</i>	53
3.3. Bezpieczeństwo	58
3.4. Dawkowanie, czas trwania leczenia	58

3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	62
3.5.1.	Użyteczności związane bezpośrednio ze stanem zdrowia.....	63
3.5.2.	Użyteczności związane z występowaniem AE	66
3.5.3.	Zmiana użyteczności związana ze zmianą charakterystyki populacji.....	67
3.6.	Koszty.....	68
3.6.1.	Koszty leków	68
3.6.2.	Koszty podania leków	71
3.6.3.	Koszty kwalifikacji i diagnostyki w PL oraz monitorowania stanu zdrowia.....	72
3.6.4.	Koszt leczenia wznowy miejscowej.....	76
3.6.5.	Koszty leczenia AE	77
3.6.6.	Koszty opieki terminalnej	79
3.7.	Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	80
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	84
4.1.	Założenia i zasada działania	84
4.2.	Opcje modelu	87
4.3.	Dostosowanie modelu do warunków polskich	89
5.	WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	90
5.1.	Wyniki oceny klinicznej	90
5.2.	Wyniki oceny ekonomicznej.....	90
		
		
6.	JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	93
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	93
6.2.	Wyniki.....	94
		
		
6.3.	Podsumowanie.....	96
7.	PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	97
7.1.	Wyniki.....	97
		
		
7.2.	Podsumowanie.....	100
8.	WALIDACJA.....	101
8.1.	Walidacja wewnętrzna	101
8.2.	Walidacja konwergencji.....	101

8.3. Walidacja zewnętrzna	103
9. PODSUMOWANIE	105
9.1. Wyniki oceny klinicznej	105
9.2. Wyniki oceny ekonomicznej	105
10. WNIOSKI	107
11. OGRANICZENIA	108
12. Dyskusja	109
13. Bibliografia	111
14. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	115
15. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	119
ANEKS A	122
A.1. Strategie wyszukiwania	122
A.1.1. Analizy ekonomiczne	122
A.1.2. Użyteczności	124
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	129
A.3. Tablice trwania życia	133
A.4. Dane z komunikatów DGL NFZ	134

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AJCC	Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRAF	Gen kinazy BRAF
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DAB	Dabrafenib
DM	Przerzuty odległe (<i>Distant Metastases</i>)
DMFS	Przeżycie wolne od przerzutów odległych (<i>Distant Metastases Free Survival</i>)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
KOBI	Kobimetynib
LR	Wznowa miejscowa (<i>Locoregional Recurrence</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
MSE	Błąd średniokwadratowy (<i>Mean squared error</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	Niwolumab
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network meta-analysis</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
RF	Stan wolny od objawów choroby (<i>Recurrence Free</i>)
RM	Badanie rezonansu magnetycznego
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotów choroby (<i>Recurrence free survival</i>)
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)

WEM Wemurafenib

TK Badanie tomografii komputerowa

TRAM Trametynib

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (PEMBR, pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry względem aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

■ Metodyka

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem >1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7. (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III nie później niż w ciągu ostatnich 16 tygodni przed włączeniem do leczenia PEMBR.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w ramach których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów, a także oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Interwencją ocenianą w analizie jest pembrolizumab stosowany jako leczenie uzupełniające w populacji docelowej. Jedynym komparatorem, stanowiącym obecnie praktykę kliniczną jest tzw. obserwacja pacjenta, polegająca na monitorowaniu jego stanu zdrowia.

Badanie kliniczne KEYNOTE-054 odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej wykazało, że terapia uzupełniająca za pomocą pembrolizumabu w porównaniu ze standardową obserwacją prowadzi do istotnej poprawy w zakresie czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby (zarówno wznowy miejscowej jak i wystąpienia przerzutów odległych). Z tego względu za zasadne uznano przeprowadzenie analizy w formie analizy kosztów-użyteczności.

Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu *Global cost-effectiveness model for pembrolizumab for the adjuvant treatment of melanoma patients with high-risk stage III melanoma after lymph node involvement who have undergone complete resection*, który dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie to polegało m.in. na wprowadzeniu polskich danych tam, gdzie było to możliwe oraz dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, który uznano za właściwy dla analizowanej jednostki chorobowej. W modelu ekonomicznym uwzględniono możliwość progresji choroby do postaci zaawansowanej (przerzutowej, nieoperacyjnej) oraz fakt, że po takiej progresji pacjenci otrzymują odpowiednie leczenie. Ścieżkę postępowania z pacjentem określono przede wszystkim w oparciu o odnalezione polskie dane. Skuteczność porównywanych interwencji oraz schematów leczenia stosowanych po progresji obliczono na podstawie danych z badań klinicznych, zgodnie z metodyką przyjętą przez autorów otrzymanego modelu ekonomicznego.

W obliczeniach uwzględniono wyłącznie perspektywę płatnika publicznego. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leków, podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, monitorowania stanu zdrowia, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia wznowy miejscowej oraz opieki terminalnej. Ze względu na sposób finansowania leczenia pacjent nie ponosi kosztów, a zatem wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

[REDAKTOWANE]. Cenę preparatu Keytruda® otrzymano od Zamawiającego. Ceny pozostałych leków uwzględnionych w obliczeniach przyjęto na podstawie danych refundacyjnych NFZ z komunikatów DGL lub opcjonalnie na podstawie wykazu leków refundowanych. Wartości pozostałych kategorii kosztowych określono zgodnie z wyceną procedur w programach lekowych, na podstawie danych ze statystyk JGP NFZ, polskich badań lub na podstawie odpowiednich założeń, które oparto m.in. o zapisy wytycznych postępowania klinicznego.

Wyniki analizy wygenerowano w dożywotnim horyzoncie czasowym, dla punktów końcowych określających: oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe. Wyniki kliniczne i ekonomiczne dyskontowano odpowiednio 3,5% oraz 5,0% stopami dyskontowymi. Wartość progę opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł. Przedstawiono wyniki podstawowe oraz analiz wrażliwości (probabilistyczna i jednokierunkowa).

■ Wyniki

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

■ **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (PEMBR, pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry względem aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania IIIA z przynajmniej 1 przerzutem >1 mm lub w stadiach IIIB–IIIC wg klasyfikacji AJCC wersja 7. (ang. *American Joint Committee on Cancer*), u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III nie później niż w ciągu ostatnich 16 tygodni przed włączeniem do leczenia PEMBR.

Interwencja

Pembrolizumab stosowany w monoterapii w ramach terapii uzupełniającej (adjuwantowej) w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia [3, 4].

Komparatory

Obserwacja pacjenta.

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Czerniak złośliwy (ang. *malignant melanoma*; ICD–10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Melanocyty znajdują się w warstwie podstawnej naskórka i odpowiadają za produkcję pigmentu – melaniny – w procesie melanogenezy w strukturach komórkowych nazywanych melanosomami [1].

Czerniak może występować w trzech formach:

- czerniak skóry (ang. *cutaneous melanoma*: 91% przypadków),
- czerniaki pozaskórne (9% przypadków):
 - czerniak gałki ocznej (ang. *ocular melanoma, uveal melanoma, choroidal melanoma*),
 - czerniak błon śluzowych (ang. *mucosal melanoma*).

Populację docelową niniejszej analizy obejmują pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry.

System klasyfikacji oceny zaawansowania klinicznego czerniaka obowiązuje od 2010 roku (edycja 7.) i został opracowany przez AJCC na podstawie analizy danych ponad 38 000 chorych na czerniaka. Aktualnie dostępna jest również wersja 8. systemu klasyfikacji oceny zaawansowania czerniaka według AJCC obowiązująca od 2018 roku.

Wskazanie kategorii zaawansowania czerniaka jest niezbędne do określenia i rozpoczęcia właściwego leczenia. Ocena zaawansowania dla czerniaka skóry opiera się na systemie TNM, który uwzględnia trzy cechy rozpoznania (w obu wersjach klasyfikacji AJCC, różnice dotyczą odmiennych sposobów definiowania danej cechy):

- cecha T – grubość nacieku guza w przeliczeniu na milimetry; cecha z podkategoriami zależnymi od obecności owrzodzeń i wielkości indeksu mitotycznego (a, b),
- cecha N – liczba węzłów chłonnych z przerzutami; ponadto definiuje się rodzaj przerzutu (mikro–, makro–, in transit), aby określić podkategorię cechy (a, b, c),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; cecha z podkategoriami wyznaczanymi przez stężenia LDH w surowicy (a, b, c).

Wartość danej cechy i jej układ z pozostałymi stają się podstawą do identyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka skóry w obrazie klinicznym lub patologicznym. Wyróżnia się 5 stopni zaawansowania choroby: 0, I, II, III oraz IV.

Rokowanie dla pacjentów z czerniakiem w stadium III jest umiarkowane – 5 letnie przeżycie w III stadium zaawansowania czerniaka skóry wynosi ok. 58% [1].

Wybór metody leczenia czerniaka jest determinowany przez stopień zaawansowania choroby. Standardową opcją terapeutyczną dla pacjentów z operacyjnym czerniakiem skóry w stadium regionalnego zaawansowania (III stadium) jest leczenie chirurgiczne polegające na całkowitym

usunięciu zmian nowotworowych, czyli radykalna operacja zmiany pierwotnej (wycięcie blizny po biopsji wycinającej zmiany pierwotne z uwzględnieniem marginesu chirurgicznego i tkanki podskórnej leżącej pod zajęтым obszarem skóry) oraz wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia). Zgodnie z aktualnymi standardami postępowania obecnie u chorych po wykonanej radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii rutynowo nie stosuje się leczenia uzupełniającego. Chorzy po leczeniu chirurgicznym poddawani są obserwacji zmian.

Dla przypadków bardziej zaawansowanych i uogólnionych (nieoperacyjne stadium regionalnego zaawansowania (III stadium nieoperacyjne) oraz stadium rozsiane (IV)) należy opracować zindywidualizowane leczenie uzupełniające, które uwzględnia metody jak radioterapia, chemioterapia, immunoterapia (np. pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab) i terapie celowane [1].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniana

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Keytruda® jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych,
- **w monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji,**
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, *tumour proportion score*) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
- w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych i leczeniu brentuksymabem z vedotiną lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z vedotiną,

- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ,
- w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [3, 4].

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem leczniczym Keytruda® powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [3, 4].

Status rejestracyjny: W dniu 17 lipca 2015 roku Komisja Europejska wydała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie produktu Keytruda® do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone o czerniaka w terapii adjuwantowej u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, którzy przeszli całkowitą resekcję decyzją Komisji Europejskiej z 12 grudnia 2018 roku [3, 4].

Status refundacyjny w Polsce: Preparat Keytruda® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD – 10 C43)” oraz B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą [5].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej przedstawionymi w ramach analizy problemu decyzyjnego [1], obecnie u chorych na czerniaka skóry w III stadium zaawansowania po wykonanej całkowitej resekcji zmian nie ma wskazań do rutynowego stosowania leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem radioterapii lub chemioterapii. W ramach katalogu chemioterapii refundowany jest szereg substancji chemioterapeutycznych, jednakże żadna z tych terapii nie jest jednak obecnie uznawana przez wytyczne praktyki klinicznej za standardowe postępowanie w leczeniu

adjuwantowym czerniaka. Spośród aktualnie refundowanych w Polsce terapii we wskazaniu czerniak złośliwy, jedynie INF-a2b wymieniany jest w części wytycznych praktyki klinicznej, aczkolwiek podkreślają one, że zastosowanie INF-a2b w ramach terapii adjuwantowej czerniaka jest podejściem kontrowersyjnym ze względu na niskiej jakości dowody potwierdzające skuteczność kliniczną oraz związaną z terapią istotną toksyczność. Stosowania INF-a2b w Polsce nie potwierdzają także dane uzyskane odnośnie do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [6].

W ostatnim czasie istotną rolę w terapii adjuwantowej czerniaka po całkowitej resekcji zaczyna odgrywać immunoterapia. Najnowsze polskie wytyczne z 2019 roku wskazują na możliwość zastosowania uzupełniającej terapii pembrolizumabem lub niwolumabem, niedawno zarejestrowanymi w analizowanym wskazaniu, które to jednak nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych w Polsce. Podobnie aktualnie nie refunduje się terapii celowanej dabrafenibem i trametynibem wśród chorych z obecnością mutacji BRAF V600.

Wytyczne praktyki klinicznej jako standard postępowania wskazują obserwację pacjenta. [REDACTED]
[REDACTED]. Natomiast jeśli zachodzi konieczność zastosowywania terapii adjuwantowej, wówczas chorzy otrzymują leczenie dostępne w ramach badań klinicznych (ok. 20% pacjentów).

Biorąc powyższe pod uwagę, jedynym komparatorem dla pembrolizomabu jako leczenia uzupełniającego w populacji docelowej jest obserwacja pacjenta.

Szczegółowy pis uzasadnienia wyboru komparatora znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów [1]. Metodykę analizy ekonomicznej ustalono na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej, w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w analizowanym wskazaniu względem komparatora (obserwacja pacjentów) [2].

Badanie KEYNOTE-054, odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości PEMBR względem placebo dla punktu końcowego przeżycie wolne od nawrotów choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*) zdefiniowanego jako czas od randomizacji do wystąpienia nawrotu (wznowa lokalna, wznowa miejscowa lub przerzuty odległe) lub do momentu zgonu. Zgodnie z protokołem badania przyjęto docelową wartość współczynnika hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) dla ocenianego punktu końcowego pozwalającą na wykazanie wyższości na poziomie $\leq 0,76$.

Zgodnie z wynikami odnalezionego badania, po 12 miesiącach od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby był o 14% wyższy w grupie PEMBR niż w grupie placebo (obserwacji). Jeszcze większą różnicę na korzyść PEMBR odnotowano po 18 miesiącach od randomizacji, gdzie estymowany odsetek pacjentów wolnych od nawrotu choroby było o 18% wyższy. Wartość współczynnika HR dla ocenianego punktu końcowego wyniosła 0,57 i była istotna statystycznie – tym samym wykazano wyższość PEMBR względem komparatora dla punktu końcowego RFS.

Różnicę na korzyść PEMBR względem placebo odnotowano również w przypadku estymowanego odsetka pacjentów z danym rodzajem nawrotu. Estymowany odsetek pacjentów z nawrotem obejmującym:

- przerzut miejscowy i regionalny był prawie 1,5-krotnie częściej obserwowany w grupie placebo,
- przerzut miejscowy i regionalny ze współwystępującym przerzutem odległym był 2,5-krotnie częściej obserwowany w grupie placebo.

Wobec powyżej przytoczonych wyników analizy klinicznej, w celu zbadania wpływu zaobserwowanych różnic w skuteczności PEMBR względem komparatora na wyniki oceny opłacalności zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Występowanie istotnych statystycznie różnic dla RFS będzie przekładać się na różnice w długości i jakości życia. Jak wynika z danych dotyczących przebiegu choroby (rozdz. 3.2.3) w przypadku wystąpienia nawrotu choroby zwiększa się ryzyko progresji do postaci zaawansowanej czerniaka. W przypadku przejścia choroby do takiej postaci rokowania dla pacjenta są niekorzystne – istotnie zmniejsza się oczekiwana długość przeżycia, ponoszone są również kolejne koszty związane z leczeniem. Jak wynika z przeprowadzonej niedawno metaanalizy Suciū 2018 [7] istnieje wysoka korelacja (współczynnik $R^2 = 0,91$) pomiędzy wynikami dla RFS a przeżyciem całkowitym (OS, ang. *overall survival*).

Ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej modelowanie przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zakładany sposób finansowania PEMBR w populacji docelowej (PL, program lekowy), sposób finansowania leczenia jakie będzie stosowane przez pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych (również PL), a także zasady monitorowania pacjenta podczas obserwacji (badania i wizyty lekarskie finansowane ze środków publicznych) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów. W związku z tym w analizie nie uwzględniono perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

W celu przeprowadzenia obliczeń analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model *Global cost-effectiveness model for pembrolizumab for the adjuvant treatment of melanoma patients with high-risk stage III melanoma after lymph node involvement who have undergone complete resection* [8], który w dalszej części nazywany będzie modelem oryginalnym lub modelem dostosowanym.

W ramach dostosowania pliku obliczeniowego do warunków polskich wprowadzono odpowiednie wartości parametrów określających koszty i użyteczności stanów zdrowia. Ponadto tam, gdzie było konieczne, dokonano modyfikacji założeń i danych wejściowych danych dla parametrów określających m.in. ścieżkę postępowania z pacjentem po wystąpieniu przerzutów odległych (w tym zaimplementowano dane wejściowe dotyczące efektywności dla refundowanego w Polsce schematu wemurafenib + kobimetynib, który nie został uwzględniony w oryginalnym modelu) oraz charakterystykę początkową pacjentów. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz HTA w Polsce [9], takie jak np. wyznaczenie ceny progowej. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

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

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

Zestawienie wyników kosztowych oraz LY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji w ramach analizy kosztów-efektywności. Wnioskowanie na podstawie współczynnika ICER przebiega w sposób analogiczny jak w przypadku ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [9], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

2.2. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu dostarczonym przez Zamawiającego: *Global cost-effectiveness model for pembrolizumab for the adjuvant treatment of melanoma patients with high-risk stage III melanoma after lymph node involvement who have undergone complete resection* [8]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel 2016 jako kohortowy model Markowa. W modelu wyróżniono 4 wzajemnie wykluczające się stany:

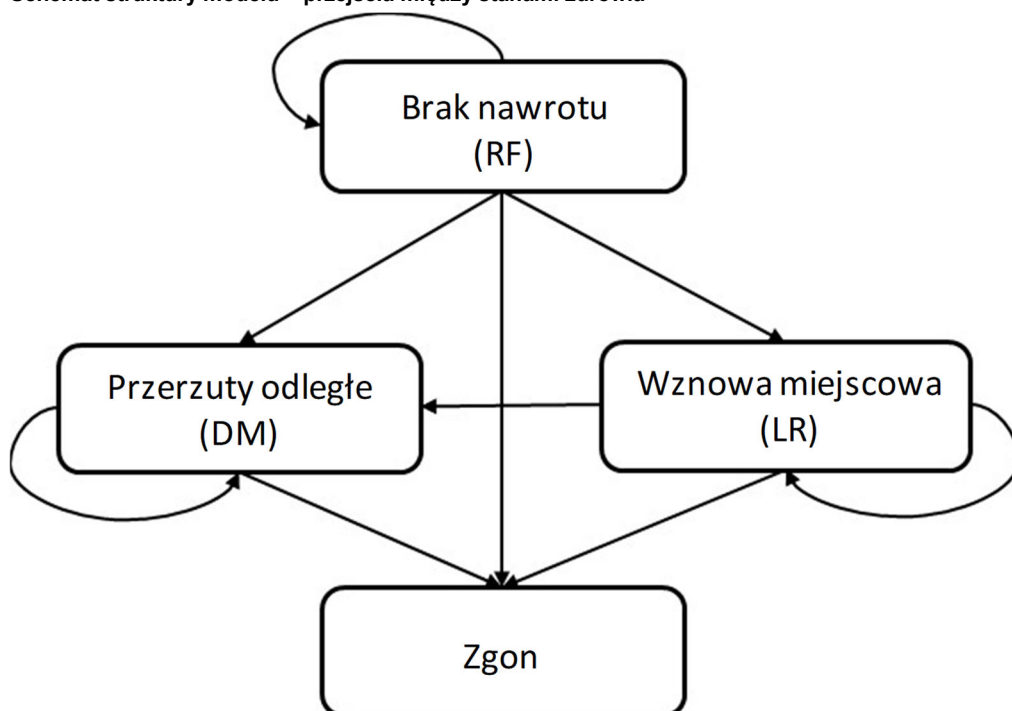
- *Brak nawrotu / wolny od choroby* (RF, ang. *recurrence free*),
- *Wznowa miejscowa* (LR, ang. *locoregional recurrence*),
- *Przerzuty odległe* (DM, ang. *distant metastases*),
- *Zgon*.

W strukturze modelu uwzględniono rozróżnienie na typ nawrotu (progresji) choroby (wznowa miejscowa, przerzuty odległe), ponieważ jest to jeden z najbardziej istotnych czynników prognostycznych u pacjentów z czerniakiem. Wznowy miejscowe i przerzuty odległe mogą pojawiać się jednocześnie. Możliwe jest również występowanie wznowy miejscowej bez jednoczesnego występowania przerzutów odległych, które mogą pojawić się w późniejszym okresie [10, 11]. Występowanie różnych typów przerzutów związane jest z odmiennymi efektami zdrowotnymi i kosztami.

Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie. Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych interwencji

w populacji docelowej (PEMBR jako terapia uzupełniająca, obserwacja pacjenta) wyznaczono m.in. przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztów związanych z danym stanem zdrowia oraz przypisanej mu użyteczności.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów zostaje przypisanych do stanu *Brak nawrotu*. W kolejnych cyklach analizy pacjenci przechodzą pomiędzy uwzględnionymi w modelu stanami, zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przejść.

Pacjenci przypisani w modelu do interwencji pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym rozpoczynają leczenie tym lekiem, które trwa maksymalnie przez 1 rok (istnienie możliwość wcześniejszego przerwania leczenia). Dla pacjentów otrzymujących leczenie uwzględnione są koszty leku, jego podania oraz monitorowania terapii. Po zakończeniu terapii pembrolizumabem, o ile nie wystąpi przejście do stanu DM pacjent przebywa w stanie RF lub LR, dla których naliczane są koszty monitorowania stanu zdrowia.

Dla pacjentów przypisanych w modelu do interwencji będącej komparatorem, tj. obserwacji pacjenta oraz znajdujących się w stanie RF lub LR naliczane są koszty monitorowania stanu zdrowia.

Dla obu interwencji w momencie rozpoczęcia symulacji naliczany jest koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*). W przypadku wystąpienia *wznowy miejscowej*, występują jednorazowe koszty związane z jej leczeniem (resekcja). W przypadku wystąpienia *przerzutów odległych* pacjenci rozpoczynają leczenie systemowe za pomocą schematów dostępnych w terapii zaawansowanego / uogólnionego czerniaka oraz naliczane są odpowiednie koszty takiego leczenia

(leki, podanie, monitorowanie terapii). W modelu istnieje możliwość uwzględnienia jednej lub dwóch linii leczenia systemowego w stanie DM. Dla pacjentów w stanie DM, którzy z powodu dalszej progresji choroby (nie uwzględnionej w modelu jako kolejny stan zdrowia) zakończyli leczenie naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia. W przypadku przejścia do stanu *zgon* ze stanu DM naliczany jest koszt opieki terminalnej.

Szczegółowy opis założeń modelu ekonomicznego oraz zasada jego działania znajduje się w rozdziale 3.7.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Keytruda® niniejszej analizie stanowią pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (PL):

[Redacted text block containing criteria for the target population]

2.4. Porównywane interwencje

Zgodnie z wyborem komparatorów (rozdz. 1.4) w analizie ekonomicznej uwzględniono porównanie pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w monoterapii jako terapii uzupełniającej (adjuwantowej) w populacji docelowej analizy względem strategii postępowania polegającej na obserwacji zmian pacjenta.

Należy pamiętać, że ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego, w przypadku wystąpienia przerzutów odległych choroby pacjenci, zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora,

będą mogli otrzymać dalsze leczenie finansowane obecnie w ramach dostępnych programów lekowych (B.48, B.59, B.72).

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). W ramach kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie, ze względu na ich sposób finansowania pacjent nie ponosi kosztów, a zatem wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent są identyczne. W związku z tym, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

2.6. Horyzont czasowy analizy

Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 46 lat. Symulacja kohorty w modelu ma miejsce do ukończenia przez pacjentów 100 lat lub do momentu zgonu. Wyjściowy wiek kohorty wynosi 54 lata (rozdz. 3.1), zatem ustalony horyzont czasowy jest tożsamy z dożywotnim.

Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego zostało podyktowane charakterem jednostki chorobowej i pozwala na ujęcie wszystkich potencjalnych różnic w efektach zdrowotnych i kosztach, wynikających z zastosowania w populacji docelowej terapii uzupełniającej za pomocą PEMBRO, która charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością niż obecna praktyka kliniczna (obserwacja pacjenta).

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość zmiany długości horyzontu czasowego analizy w zakresie od 1 roku do 50 lat. W analizie wrażliwości (scenariusz 1a), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5], przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszego 2-letniego horyzontu czasowego. W opublikowanych dotychczas wynikach badania klinicznego KEYNOTE-054 mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 15 miesięcy, zaś przedstawione w publikacji wyniki w zakresie skuteczności dotyczą okresu maksymalnie 24 miesięcy. Wybór horyzontu czasowego w ramach analizy wrażliwości jest zatem zgodny z długością obserwacji w badaniu klinicznym przeprowadzonym w populacji docelowej. Należy zaznaczyć, że ze względu na specyfikę jednostki chorobowej tak krótki horyzont nie jest wystarczający do pokazania pełnych korzyści wynikających z zastosowania alternatywnej technologii i jego wybór został podyktowany wyłącznie ze względu na oczekiwania AOTMiT w zakresie przedstawiania wyników analiz ekonomicznych. Leczenie uzupełniające przynosi korzyści w perspektywie długofalowej. Ma ono na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów/wznowy choroby co widoczne jest dopiero w dłuższym horyzoncie czasowym. Ponadto należy zwrócić uwagę, że stosowanie PEMBR jako leczenia uzupełniającego, ze względu na schemat dawkowania, związane jest z wysokim kosztem leczenia w pierwszym roku. W kolejnych latach, o ile nie wystąpią przerzuty odległe lub wznowa miejscowa, koszty dotyczą wyłącznie monitorowania stanu zdrowia pacjenta.

Z tego względu przedstawiono dodatkowe wyniki w horyzoncie 7-letnim (scenariusz 1b). Pozwala to na wygenerowanie wyników w horyzoncie czasowym krótszym niż dożywotni oraz jednocześnie na tyle krótkim, aby ewentualne ryzyko błędu wynikające z potrzeby prognozowania krótkoterminowych danych klinicznych nie wpływało istotnie na wyniki końcowe analizy ekonomicznej.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-054 [13], oceniającego stosowanie PEMBR jako terapii uzupełniającej względem obserwacji pacjenta w populacji docelowej niniejszej analizy. Badanie to jest jedynym odnalezionym w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2].

W ramach analizy ekonomicznej na podstawie danych klinicznych oszacowano efekty zdrowotne ocenianych interwencji, wyrażone jako prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia (a dokładnie ze stanów RF lub LR do pozostałych wg możliwych przejść) w modelu. W pierwszej kolejności wykorzystano dane z randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-054, a w przypadku braku odpowiednich danych w badaniu klinicznym wykorzystano rejestr rzeczywistej praktyki Flatiron [14]. Dzięki dostępowi do danych pacjenckich z tego rejestru, autorzy oryginalnego modelu mieli możliwość szczegółowego wyznaczenia wartości prawdopodobieństwa przejścia ze stanu LR do stanu DM.

Na podstawie danych z wyżej wymienionych źródeł określono występowanie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od choroby (RFS, ang. *recurrence free survival*),
- czas przeżycia wolny od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastases free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE).

Dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji przyjęto analogicznie jak w oryginalnym modelu [8], za wyjątkiem występowania zdarzeń niepożądanych, które przyjęto zgodnie z wynikami analizy klinicznej [2].

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było również określenie skuteczności schematów leczenia, jakie będą stosowane przez pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych. Ich skuteczność oceniana jest za pomocą następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS).

Dane w zakresie skuteczności schematów leczenia stosowanych w stanie zdrowia *przerzuty odległe* przyjęto analogicznie jak w oryginalnym modelu [8], uzupełnione dodatkowo o dane dla schematu wemurafenib + kobimetynib (który nie był uwzględniony w otrzymanym modelu jako możliwa terapia).

W modelu nie uwzględniono występowania zdarzeń niepożądanych dla tych schematów, co jest podejściem konserwatywnym (do stanu DM w modelu dołączy więcej pacjentów z ramienia obserwacji) Na podstawie danych dla w/w punktów końcowych określone jest prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DM do stanu zgon oraz czas trwania pierwszej linii leczenia systemowego w stanie DM.

Szczegółowe dane związane ze skutecznością i bezpieczeństwem porównywanych interwencji jak i schematów stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych opisano w rozdziałach od 3.2 do 3.4.

Dla każdego ze stanów zdrowia w modelu określono wartość jego użyteczności. Określono je na podstawie danych z badania KEYNOTE-054 oraz na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania bazy Medline (rozd. 3.5, A.1.2). Dodatkowo w analizie uwzględniono spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

2.8. Koszty

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

- koszty leków, w tym:
 - PEMBR w terapii uzupełniającej w populacji docelowej,
 - leki stosowane po wystąpieniu przerzutów odległych.
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i diagnostyki w PL oraz koszt monitorowania stanu zdrowia poza PL,
- koszty leczenia wznowy miejscowej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 1). Szczegółowy opis danych kosztowych znajduje się w rozdziale 3.6.

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Cena PEMBR	
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [15]
Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL (programy lekowe) [16], Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [15], Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ [17], Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ [18]
Koszty leczenia wznowy miejscowej	Statystyka JGP NFZ [19], Informacje z badania KEYNOTE-054
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Ługowska 2012 [20], Statystyka JGP NFZ [19], Zarządzenie nr 64/2018/DSOZ (ambulatoryjna opieka specjalistyczna) [21], GUS [22–26], Informator o umowach [27]
Koszty leczenia po progresji	Wykaz leków refundowanych [28], IkarPro [29], Zarządzenie Nr 75/2018/DGL (programy lekowe) [16], Zarządzenie Nr 7/2019/DGL (programy lekowe) [15]

Kategoria	Źródło danych
Koszty opieki terminalnej	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ [30], Informator o umowach NFZ [27]

na potrzeby obliczeń przyjmowano również odpowiednie założenia, tam gdzie było to konieczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5, 9].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 2) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu 0% stopy dyskontowej, zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, w związku z tym w obliczeniach nie zdecydowano się na uwzględnianie korekty połowy cyklu, co ze względu na długość cyklu nie ma wpływu na wyniki obliczeń.

W modelu obliczeniowym istnieje możliwość zmiany ustawień i uwzględnienia korekty połowy cyklu (odpowiedni parametr znajduje się na arkuszu 'Specifications' w sekcji 'Time horizon & discounting'). Należy zaznaczyć, że w przypadku zmiany tej opcji przez Użytkownika, autorzy oryginalnego modelu nie dokonują korekty obliczeń dla kosztów leczenia adjuwantowego oraz dla parametrów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114. poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98. poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł [31].

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty oraz QALY. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Oznaczono również punkt wskazujący wynik analizy podstawowej (trójkąt). Dodatkowo, na wykresie umieszczono prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy

deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań lub założono na poziomie równym 20%):

- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny (lub normalny jeżeli dopasowana krzywa jest wykładnicza); przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta (stany zdrowia) lub rozkład normalny (zmiana użyteczności w związku z AE i charakterystyką kohorty) [32].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- prawdopodobieństw przejść (dopasowanych funkcji krzywych przeżycia) ze stanu RF,
- liczby linii leczenia po progresji do postaci zaawansowanej / uogólnionej czerniaka,
- użyteczności stanów zdrowia,
- cen leków stosowanych u pacjentów z przerzutami.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Tabela 2.
Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej

Założenie / parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Technika analityczna	CUA, CEA	-
Model ekonomiczny	Model Markowa 4 stany zdrowia, Długość cyklu 1 tydzień	-
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny	-
Horyzont czasowy	Dożywotni	2 lata / 7 lat
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty	0% efekty zdrowotne i koszty
Korekta połowy cyklu	Uwzględniona	-
Próg opłacalności	139 953 zł	-

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne było określenie charakterystyki symulowanej kohorty pacjentów dla następujących parametrów:

- charakterystyki początkowej pacjentów:
 - wiek,
 - płeć (odsetek kobiet),
- charakterystyki pacjentów po przejściu do stanu zdrowia *przerzuty odległe*:
 - obecność mutacji BRAF (odsetek pacjentów z mutacją),
 - masa ciała.

Wiek oraz struktura płci w obliczeniach modelu wpływają na prawdopodobieństwo zgonu. Obecność mutacji BRAF determinuje w sposób pośredni udziały leków, jakie będą stosowane u chorych z symulowanej kohorty po wystąpieniu przerzutów odległych. Od masy ciała zależy natomiast łączna dawka ipilimumabu.

W trakcie prac nad analizą ekonomiczną odnaleziono badanie Ługowska 2012 [20], w którym raportowany jest odsetek pacjentów z mutacją BRAF w grupie chorych z zaawansowanym / przerzutowym czerniakiem. Nie odnaleziono polskich danych, które pozwoliłyby na dokładne określenie wartości pozostałych parametrów charakterystyki pacjentów z symulowanej kohorty. W związku z tym do jej określenia wykorzystano dane z badań klinicznych dla PEMBR (badanie KEYNOTE-054 [13] w populacji docelowej analizy oraz badanie KEYNOTE-006 [33] w grupie chorych po wystąpieniu przerzutów odległych).

Podsumowanie danych wykorzystanych w obliczeniach analizy ekonomicznej znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Charakterystyka symulowanej kohorty pacjentów

Parametr	Wartość	Źródło danych
Wiek początkowy	54 lata	KEYNOTE-054
Odsetek kobiet początkowy	38,4%	KEYNOTE-054
Obecność mutacji BRAF	45,0%	Ługowska 2012
Masa ciała		KEYNOTE-006, pacjenci z Europy

a) wartość zaimplementowana do oryginalnego modelu

3.2. Prawdopodobieństwa przejść

Zgodnie ze strukturą modelu w momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z symulowanej kohorty znajdują się w stanie zdrowia *Brak nawrotu / wolny od choroby* i zostają przypisani do jednej z dwóch porównywanych interwencji. W kolejnych cyklach możliwe są przejścia do kolejnych stanów zdrowia, z uwzględnieniem leczenia w stanie zdrowia *Przerzuty odległe*.

W oryginalnym modelu prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały wyznaczone w oparciu o:

- wyniki analizy danych pacjenckich z badania KEYNOTE-054,
- danych z bazy / rejestru Flatiron,
- systematycznego przeglądu literatury oraz metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) badań przeprowadzonych w populacji chorych z przerzutowym czerniakiem.

Szczegółowe dane z wymienionych wyżej źródeł zostały w całości przeanalizowane oraz zaimplementowane do modelu przez jego twórców. Na potrzeby dostosowania analizy do warunków polskich do modelu zaimplementowano dodatkowo dane dotyczące skuteczności refundowanego w Polsce dla chorych z przerzutowym czerniakiem schematu wemurafenib + kobimetynib. Schemat ten nie został uwzględniony w oryginalnym modelu, ale jego skuteczność określono w ramach udostępnionej przez Zamawiającego NMA.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis danych i założeń przyjętych do oszacowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia w modelu. Struktura modelu oraz uwzględnione w nim przejścia zostały przedstawione w rozdziale 2.2 (Rysunek 1).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności determinowane są głównie przez 3 prawdopodobieństwa przejść ze stanu zdrowia *Brak nawrotu / wolny od choroby* do pozostałych stanów, tj. *wznowa miejscowa*, *przerzuty odległe* i *zgon*. Prawdopodobieństwa te zostały oszacowane w oparciu o szczegółowe dane z badania KEYNOTE-054, w ramach którego porównano skuteczność terapii uzupełniającej PEMBR względem placebo (oczekiwanie) w populacji docelowej analizy. Jak opisano poprzednio (rozd. 1.5) zasadność długoterminowego modelowania w oparciu o wyniki badania w którym głównym punktem końcowym jest RFS poparta jest wynikami badania Suci 2018 [7], w którym wykazano, że RFS był dobrym surogatem dla OS w randomizowanych badaniach oceniających terapię uzupełniającą interferonem lub inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitors*) u pacjentów z czerniakiem w stadium II–III po resekcji.

Dla prawdopodobieństw przejść ze stanów *wznowa miejscowa* oraz *przerzuty odległe* wykorzystano dane z praktyki klinicznej oraz dane literaturowe. Założono, że w przypadku wystąpienia przerzutów, dalsze korzyści z terapii uzupełniającej PEMBR nie są uzyskiwane. Ponadto prawdopodobieństwa przejść ze stanu *przerzuty odległe* do stanu *zgon* zależą od określonych udziałów schematów terapii

stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem i mogą być one zróżnicowane między ramionami modelu.

Tabela 4.
Przejścia między stanami zdrowia uwzględnione w modelu – zestawienie źródeł danych i skrócony opis metodyki

Przejście	Sposób oszacowania prawdopodobieństwa	Źródło danych	Analiza wrażliwości
RF → LR RF → DM RF → zgon	<ul style="list-style-type: none"> W oparciu o wielostanowe modelowanie parametryczne, w ramach którego różne funkcje parametryczne zostały dopasowane dla każdego z 3 przejść ze stanu RF, z uwzględnieniem ryzyk konkurujących, W analizie podstawowej oddzielne modele parametryczne dopasowane dla każdego z ramion badania KEYNOTE-054. 	<ul style="list-style-type: none"> Dane pacjenckie z badania KEYNOTE-054. Tablice trwania życia – dane GUS – dla przejść do stanu „Zgon”^a 	<ul style="list-style-type: none"> Alternatywne rozkłady parametryczne Model parametryczny proporcjonalnego hazardu z efektem stałym w czasie Model parametryczny proporcjonalnego hazardu z efektem zmiennym w czasie
LR → DM LR → zgon	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwa przejść takie same w ramieniu PEMBR i obserwacji, Dla przejścia LR → DM dopasowany model wykładniczy na podstawie danych z bazy danych Flatiron, Ponieważ w bazie danych Flatiron nie zaobserwowano bezpośrednich przejść LR → Zgon, wykładnicza funkcja prawdopodobieństwa oszacowana na podstawie danych dla ramienia PEMBR w badaniu KEYNOTE-054. 	<ul style="list-style-type: none"> Dane pacjenckie z bazy danych Flatiron, Dane pacjenckie z badania KEYNOTE-054, Tablice trwania życia – dane GUS – dla przejść do stanu „Zgon”^a. 	nie testowano w ramach niniejszej analizy
DM → zgon	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwa przejść w zależności od zakładanych udziałów terapii stosowanych w zaawansowanym czerniaku oraz efektywności tych terapii w zakresie średniego OS (możliwe dane oddzielnie dla każdego ramienia analizy). 	<ul style="list-style-type: none"> Dane pacjenckie dla OS i PFS dla PEMBR stosowanego w dawce 2mg/kg w badaniu KEYNOTE-006 NMA porównująca terapie stosowane w zaawansowanym czerniaku w zakresie OS i PFS Tablice trwania życia – dane GUS – dla przejść do stanu „Zgon”^a 	nie testowano w ramach niniejszej analizy

RF – brak nawrotu / wolny od choroby; LR – wznowa miejscowa; DM – przerzuty odległe; NMA – metaanaliza sieciowa

a) w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu zostało wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie krzywej parametrycznej oraz śmiertelności w populacji ogólnej, z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz odsetka kobiet/mężczyzn w modelowanej kohorcie w danym cyklu

W ramach dostosowania niniejszej analizy do warunków polskich nie zidentyfikowano lepszych danych pozwalających na wyznaczenie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia. W związku z tym przyjęto takie same źródła danych oraz metodę jak w oryginalnym modelu. W ramach modyfikacji danych wejściowych do modelu dodano dane określające skuteczność schematu wemurafenib + kobimetynib, polskie tablice trwania życia opublikowane przez GUS [34] oraz zmodyfikowano dane o udziałach leków. Kolejne podrozdziały stanowią tym samym w znacznej części tłumaczenie opisu oryginalnego modelu [8].

3.2.1. Przejścia ze stanu *brak nawrotu / wolny od choroby*

Zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora, prawdopodobieństwa przejść z analizowanego stanu zdrowia zostały oszacowane na podstawie szczegółowej analizy danych

pacjenckich z badania KEYNOTE-054, zgodnie z metodyką właściwą dla wielostanowych modeli parametrycznych, która jest opisana w publikacjach Williams 2017 i Williams 2017a [35, 36]. Modele parametryczne zostały wykorzystane do wyznaczenia funkcji hazardu dla każdego z możliwych przejść w modelu (*brak nawrotu* → *wznowa miejscowa*, *brak nawrotu* → *przerzuty odległe*, *brak nawrotu* → *zgon*) dla obu porównywanych interwencji. W każdym tygodniowym cyklu modelu prawdopodobieństwo każdego z przejść zostało wyznaczone jako funkcja wszystkich 3 hazardów. Razem składają się one na punkt końcowy RFS, będący najważniejszym punktem końcowym ocenianym w badaniu KEYNOTE-054.

3.2.1.1. Oszacowanie funkcji hazardu dla każdego z możliwych przejść

W analizie podstawowej funkcje hazardu dla każdego z przejść w ramionach PEMBR i obserwacji zostały wyznaczone w oparciu o modele parametryczne dopasowane do danych z badania KEYNOTE-054 (oddzielnie dla obu ramion). W celu dopasowania modeli parametrycznych dla każdego z przejść, zastosowano standardowe metody analizy przeżycia, z jedną modyfikacją mającą na celu uwzględnienie występowania ryzyk konkurujących: analizując czas do wystąpienia nawrotu (rozumianego jako przejście do 1 z 3 wyróżnionych stanów), wystąpienie nawrotu ze względu na jedną z dwóch konkurujących przyczyn traktowane były jako obserwacja ucięta. Dopasowanie krzywych parametrycznych przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu *flexsurvreg* w środowisku R, podobnie jak w przypadku dopasowywania funkcji parametrycznych w modelach typu *partitioned survival*.

Dla przejść do stanów *wznowa miejscowa* i *przerzuty odległe* rozważono 6 możliwych rozkładów parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny oraz uogólniony gamma. Ze względu na niską liczbę bezpośrednich przejść do stanu *zgon* zaobserwowaną w badaniu KEYNOTE-054 (2 zgony w ramieniu PEMBRO, 1 zgon w ramieniu obserwacji), dla tego przejścia zostały dopasowane wyłącznie modele wykładnicze (w obu ramionach analizy). Wyniki oszacowań parametrów poszczególnych rozkładów przedstawiono w Tabela 5.

Dla każdego z ramion modelu prawdopodobieństwa przejść ze stanu *brak nawrotu* zostały wyznaczone z uwzględnieniem wszystkich 3 funkcji hazardu (dla każdego przejścia), zgodnie z metodą opisaną w kolejnym podrozdziale (3.2.1.2). Wyznaczona wewnątrz modelu ekonomicznego krzywa RFS zależna jest od wszystkich 3 funkcji hazardu (tj. dla wystąpienia wznowy miejscowej, przerzutów odległych i zgonu). W związku z tym wyboru najlepszych funkcji parametrycznych do wykorzystania w obliczeniach analizy podstawowej dokonano z uwzględnieniem wszystkich 36 możliwych kombinacji funkcji parametrycznych (po 6 możliwych funkcji dla przejść: RF → LR i RF → DM; wyłącznie funkcja wykładnicza rozważana dla przejścia RF → zgon). Kryteria wyboru funkcji parametrycznych do analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale 3.2.1.3.

Tabela 5.
Modele parametryczne dopasowane dla przejść ze stanu RF w oparciu o dane z badania KEYNOTE-054

Rozkład	Parametr	Oszacowania parametrów w ramieniu pembrolizumabu			Oszacowania parametrów w ramieniu obserwacji		
		RF → LR	RF → DM	RF → Zgon	RF → LR	RF → DM	RF → Zgon
Wykładniczy	Skala	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	Skala	████	████		████	████	
	Kształt	████	████		████	████	
Log-normalny	Skala	████	████		████	████	
	Kształt	████	████		████	████	
Weibulla	Skala	████	████		████	████	
	Kształt	████	████		████	████	
Gompertza	Kształt 1	████	████		████	████	
	Kształt 2	████	████		████	████	
Uogólniony gamma	Położenie	████	████		████	████	
	Skala	████	████		████	████	
	Kształt	████	████		████	████	

3.2.1.2. Oszacowanie prawdopodobieństw przejść na podstawie hazardów

Dla każdego przejścia z analizowanego stanu zdrowia, odpowiednie prawdopodobieństwa dla każdego tygodniowego cyklu zostały wyznaczone w modelu jako funkcja hazardów dla wszystkich 3 uwzględnionych przyczyn RFS. Obliczenia przeprowadzono w następujących krokach:

1. Dla każdego z powodów utraty RFS (ozn. k – wznowa miejscowa, przerzuty odległe lub zgon), wyznaczono średni hazard w cyklu tygodniowym od chwili $(t-1)$ do chwili t :

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t - 1),$$

gdzie $H_k(\cdot)$ to skumulowany hazard dla przyczyny k (na podstawie funkcji parametrycznej wybranej do modelowania utraty RFS z przyczyny k).

2. Średni hazard dla utraty RFS z jakiegokolwiek przyczyny w cyklu tygodniowym od chwili $(t-1)$ do chwili t , ozn. $\bar{h}_{RFS}(t)$, wyznaczono jako sumę średnich hazardów dla wszystkich 3 przyczyn w rozważanym cyklu. Tak wyznaczony hazard przekształcono na prawdopodobieństwo, z wykorzystaniem formuły:

$$1 - e^{-\bar{h}_{RFS}(t)}.$$

3. W każdym cyklu, względny udział każdej z przyczyn k w łącznym hazardzie utraty RFS wyznaczono jako:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{RFS}(t)}.$$

W ten sposób wyznaczono prawdopodobieństwo utraty RFS z przyczyny k, pod warunkiem, że w danym cyklu wystąpiła utrata RFS. Finalnie, prawdopodobieństwo przejścia związane z przyczyną k wyznaczono jako iloczyn względnego udziału przyczyny k oraz prawdopodobieństwa utraty RFS z jakiegokolwiek przyczyny.

Dodatkowo, w każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w stanie *brak nawrotu* zostało wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie krzywej parametrycznej oraz śmiertelności w populacji ogólnej, z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz odsetka kobiet/mężczyzn w modelowanej kohorcie w danym cyklu. Szczegółowe dane z tablic trwania życia zamieszczono w aneksie (rozd. A.3).

3.2.1.3. Wybór funkcji parametrycznych do analizy podstawowej

Wybór odpowiednich funkcji parametrycznych do obliczeń w wariancie podstawowym analizy przeprowadzono w oparciu o rekomendacje grupy roboczej *NICE Decision Support Unit (DSU)* [37].

Jak przedstawiono w rozdziale 3.2.1.1, wybór najlepszych funkcji parametrycznych do wykorzystania w obliczeniach analizy podstawowej sprowadza się do wyboru jednej z 36 możliwych kombinacji funkcji parametrycznych. Funkcje parametryczne zostały wybrane w taki sposób, by ten sam rozkład parametryczny dla danego przejścia był uwzględniony w obu ramionach analizy (PEMBRO, obserwacja). Uwzględniono następujące kryteria:

1. Dopasowanie w oparciu o błąd średniokwadratowy (MSE, ang. *mean squared error*)

Kryterium AIC (ang. *Akaike information criterion*) nie jest odpowiednią miarą dopasowania danych w przypadku modelowania ryzyk konkurujących. Z tego powodu do oceny dopasowania parametrycznych krzywych RFS (obliczona wewnątrz modelu względem obserwowanej z badania) do krzywych Kaplana-Meiera wykorzystano MSE.

2. Wizualną ocenę dopasowania

Prognozy generowane przez różne kombinacje krzywych parametrycznych zostały wizualnie zweryfikowane z danymi obserwowanymi w badaniu KEYNOTE-054 dla każdego z ramion analizy, zgodnie z podejściem przedstawionym w publikacji William 2017 [35].

3. Walidacja długoterminowej prognozy

Dane z badania EORTC 18071 (Eggermont 2016 [38]) zostały wykorzystane w procesie walidacji długoterminowych prognoz dla wystąpienia poszczególnych przejść w ramieniu obserwacji. Badanie to było badaniem 3 fazy porównującym terapię adjuwantową ipilimumabem z placebo i dostarcza rzeczywistych długoterminowych danych dotyczących skuteczności strategii obserwacji. Populację badania stanowili pacjenci z czerniakiem w stadium III po resekcji, a więc zbieżną z populacją docelową niniejszej analizy. W przypadku PEMBRO, ze względu na brak długoterminowych danych empirycznych, ocena długoterminowej prognozy została przeprowadzona przez autorów oryginalnego modelu w oparciu o opinie ekspertów.

W Tabeli 6 i Tabeli 7 przedstawiono ranking wszystkich 36 kombinacji funkcji parametrycznych wg kryterium MSE. W tabelach przedstawiono również długoterminowe projekcje dla poszczególnych funkcji parametrycznych dla RFS, przeżycia wolnego od przerzutów odległych i przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę uzyskane dopasowania do danych z badania oraz zasadność długoterminowych prognoz dla poszczególnych krzywych, **optymalnymi rozkładami dla ramienia obserwacji są rozkład Gompertza dla przejścia do stanu *wznowa miejscowa* oraz rozkład uogólniony gamma dla przejścia do stanu przerzuty odległe.**

Spośród wszystkich 36 możliwych kombinacji, wybrany zestaw krzywych był piąty w ramieniu PEMBR i pierwszy w ramieniu obserwacji, w oparciu o MSE. Uzyskane 5-letnie prognozy dla RFS, DMFS i OS w ramieniu obserwacji () są porównywalne do danych raportowanych w badaniu EORTC 18071 (). Pomimo, że w ramieniu PEMBR krzywe Gompertza są lepiej dopasowane do danych z badania zarówno dla przejść do stanu *wznowa miejscowa*, jak i *przerzuty odległe*, długoterminowe prognozy przeżyć dla tego wariantu krzywych uznane zostały za zbyt wysokie względem oczekiwań. Ocena wizualna potwierdziła wybór rozkładu Gompertza dla przejścia do stanu *wznowa miejscowa* oraz rozkładu uogólnionego gamma dla przejścia do stanu *przerzuty odległe* – odpowiednie dane przedstawiono na wykresach (od Wykres 1 do Wykres 7) przedstawiono krzywe uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 6.
Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS – ramię PEMBRO

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
1	Gompertza	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Gompertza	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Log-normalny	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Uogólniony gamma	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Gompertza	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Log-logistyczny	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Weibulla	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Gompertza	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Log-normalny	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
10	Uogólniony gamma	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
11	Gompertza	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
12	Log-normalny	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
13	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
14	Log-logistyczny	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
15	Weibulla	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
16	Log-normalny	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
17	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
18	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
19	Weibulla	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
20	Log-normalny	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
21	Uogólniony gamma	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
22	Log-logistyczny	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
23	Weibulla	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
24	Log-logistyczny	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
25	Weibulla	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
26	Wykładniczy	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
27	Gompertza	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
28	Wykładniczy	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
29	Wykładniczy	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
30	Log-normalny	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
31	Uogólniony gamma	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
32	Wykładniczy	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
33	Wykładniczy	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
34	Log-logistyczny	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
35	Weibulla	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
36	Wykładniczy	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Tabela 7.
Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS – ramię obserwacji

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
1	Gompertza	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Gompertza	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Gompertza	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Log-normalny	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Log-normalny	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Uogólniony gamma	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Log-normalny	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Uogólniony gamma	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
10	Log-logistyczny	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
11	Gompertza	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
12	Weibulla	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
13	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
14	Log-logistyczny	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
15	Weibulla	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
16	Gompertza	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
17	Weibulla	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
18	Gompertza	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
19	Log-normalny	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
20	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
21	Wykładniczy	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
22	Log-normalny	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
23	Uogólniony gamma	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
24	Log-normalny	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
25	Log-logistyczny	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
26	Uogólniony gamma	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
27	Weibulla	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
28	Wykładniczy	Uogólniony gamma	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
29	Log-logistyczny	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
30	Wykładniczy	Log-normalny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
31	Weibulla	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
32	Log-logistyczny	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
33	Weibulla	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
34	Wykładniczy	Log-logistyczny	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
35	Wykładniczy	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
36	Wykładniczy	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

3.2.1.4. Alternatywne podejścia do modelowania krzywych parametrycznych

W pliku obliczeniowym istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy uwzględnieniu dowolnej z 36 kombinacji funkcji rozkładów parametrycznych, które zostały przedstawione w poprzednich podrozdziałach (w modelu: arkusz 'Specifications', sekcja *Effectiveness*).

W ramach niniejszej analizy, podobnie jak w oryginalnym modelu, rozważono w ramach analizy wrażliwości dwa alternatywne podejścia do modelowania krzywych parametrycznych:

- Modele proporcjonalnego hazardu z efektem leczenia stałym w czasie – hazardy w ramieniu PEMBR i obserwacji zostały oszacowane w oparciu o modele parametryczne proporcjonalnego hazardu (tj. wykładniczy, Weibulla lub Gompertza), z uwzględnieniem stałych w czasie współczynników hazardu dla porównania PEMBR vs obserwacja.
- Modele proporcjonalnego hazardu z efektem leczenia zmiennym w czasie – hazardy w ramionach PEMBR i obserwacji zostały oszacowane przy założeniu modelu proporcjonalnego hazardu z uwzględnieniem współczynnika hazardu dla porównania PEMBR vs obserwacja zależnego od czasu. W szczególności inny efekt leczenia założony został w pierwszym roku po rozpoczęciu terapii adjuwantowej, biorąc pod uwagę zdefiniowaną protokołem maksymalną długość terapii wynoszącą 1 rok. Nie uwzględniono dodatkowych punktów przegięcia ze względu na dostępność danych dla ograniczonego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-054.

W przypadku obu podejść, Tabela 8 i Tabela 9 prezentują ranking wszystkich 9 możliwych kombinacji funkcji parametrycznych proporcjonalnego hazardu ze względu na MSE. W tabelach przedstawiono również długoterminowe prognozy RFS, DMFS i OS dla poszczególnych wariantów.

W przypadku obu podejść (efekt stały w czasie, efekt zmienny w czasie), biorąc pod uwagę dopasowanie do danych z badania KEYNOTE-054 oraz zasadność długoterminowych prognoz dla

poszczególnych krzywych, optymalnymi rozkładami są rozkład Weibulla dla przejścia do *stanu wznowa miejscowa* oraz rozkład Gompertza dla przejścia do stanu *przerzuty odległe*. W przypadku obu podejść dla wybranej kombinacji rozkładów uzyskano 2. wynik ze względu na MSE. W oparciu o MSE rozkład Gompertza zarówno dla przejścia *brak nawrotu* → *wznowa miejscowa*, jak i przejścia *brak nawrotu* → *przerzuty odległe* daje najlepsze dopasowanie w obu ramionach analizy, niemniej jednak długoterminowe prognozy przeżycia uzyskiwane w tym przypadku uznano za zbyt wysokie.

W związku z powyższym w **scenariuszach analizy wrażliwości** uwzględniających podejścia przedstawione w niniejszym rozdziale uwzględniono **rozkład Weibulla dla przejścia do stanu wznowa miejscowa, rozkład Gompertza dla przejścia do stanu przerzuty odległe oraz rozkład wykładniczy dla przejścia do stanu zgon.**

Tabela 8.
Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS (analiza wrażliwości) – ramię PEMBRO

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Stały efekt w czasie															
1	Gompertza	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Weibulla	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Gompertza	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Gompertza	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Weibulla	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Wykładniczy	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Weibulla	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Wykładniczy	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Wykładniczy	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
Zmienny efekt w czasie															
1	Gompertza	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Weibulla	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Gompertza	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Gompertza	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Weibulla	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Wykładniczy	Gompertza	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Weibulla	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Wykładniczy	Weibulla	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Wykładniczy	Wykładniczy	██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Tabela 9.
Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS (analiza wrażliwości) – ramię obserwacji

Ranking wg MSE	Rozkład parametryczny		MSE	Szacowany RFS				Szacowany DMFS				Szacowany OS			
	RF → LR	RF → DM		5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Stąły efekt w czasie															
1	Gompertza	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Weibulla	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Gompertza	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Wykładniczy	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Gompertza	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Weibulla	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Weibulla	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Wykładniczy	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Wykładniczy	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
Zmienny efekt w czasie															
1	Gompertza	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	Weibulla	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
3	Gompertza	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
4	Wykładniczy	Gompertza	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
5	Gompertza	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
6	Weibulla	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
7	Weibulla	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
8	Wykładniczy	Weibulla	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
9	Wykładniczy	Wykładniczy	████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

Podsumowanie

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie założeń dotyczących określenia prawdopodobieństw przejść w modelu ekonomicznym z wyjściowego stanu zdrowia (RF).

Tabela 10.
Podsumowanie założeń dla oszacowanych prawdopodobieństw przejść ze stanu RF w modelu

Wariant analizy	Podejście	RF → LR	RF → DM	RF → zgon
Podstawowy	Dopasowanie funkcji parametryczny niezależnie dla obu ramion	Gompertz	Uogólniony Gamma	Wykładniczy
Alternatywny 1 (scenariusz 3a)	Model proporcjonalnego hazardu (PEMBR vs oczekiwanie), stały efekt w czasie	Weibull	Gompertz	Wykładniczy
Alternatywny 1 (scenariusz 3b)	Model proporcjonalnego hazardu (PEMBR vs oczekiwanie), zmienny efekt w czasie	Weibull	Gompertz	Wykładniczy

Finalnie w analizie takie same rozkłady w obu ramionach modelu

3.2.2. Przejście ze stanu *wznowa miejscowa*

Zgodnie ze strukturą modelu w każdym tygodniowym cyklu dla pacjentów w stanie zdrowia *wznowa miejscowa* możliwe jest przejście do stanu *przerzuty odległe* lub do stanu *zgon* (bądź w przypadku braku jednego z tych przejść pozostanie w tym stanie zdrowia).

Ze względu na niewielką liczbę przejść ze stanu *wznowa miejscowa* w badaniu KEYNOTE-054, precyzyjne określenie prawdopodobieństw przejść do kolejnych stanów zdrowia na podstawie wyników badania nie było możliwe. W związku z tym w oryginalnym modelu na potrzeby oszacowania tych prawdopodobieństw przeanalizowano dane z rzeczywistej praktyki klinicznej, zaczerpnięte z bazy danych Flatiron [14].

Na podstawie danych pacjenckich z bazy Flatiron określono prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów odległych. Jednocześnie w dostępnych danych od pacjentów zarejestrowanych w tej bazie nie zaobserwowano przejść ze stanu *wznowa miejscowa* bezpośrednio do stanu *zgon*. W związku z tym, pomimo ograniczeń badania KEYNOTE-054 ryzyko zgonu określono w oparciu o dane z tego badania. Obliczone prawdopodobieństwa przejść są takie same w obu ramionach modelu.

wznowa miejscowa → przerzuty odległe

W ramach analizy danych z bazy Flatiron przez autorów oryginalnego modelu, uwzględniono dane od pacjentów z czerniakiem w stadium III zaawansowania oraz po całkowitej resekcji, u których wystąpiły wznowy miejscowe. Przeanalizowano dane z okresu od chwili ich wystąpienia do chwili wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu, ostatnich dostępnych danych dla danego pacjenta lub do daty zakończenia obserwacji, tj. 31.01.2018 (dla każdego pacjenta uwzględniono zdarzenie, które wystąpiło jako pierwsze). W modelu założono, że prawdopodobieństwo przejścia *wznowa miejscowa*

→ *przerzuty odległe* jest takie samo dla obu porównywanych interwencji. Do obserwowanych danych z bazy Flatiron dopasowano krzywą wykładniczą.

wznowa miejscowa → zgon

W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w stanie *wznowa miejscowa* zostało wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie oszacowanej wykładniczej krzywej parametrycznej oraz śmiertelności w populacji ogólnej, z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz odsetka kobiet/mężczyzn w modelowanej kohorcie w danym cyklu (rozdz. A.3).

Podsumowanie

Tabela 11.
Prawdopodobieństwa przejść ze stanu *wznowa miejscowa* – dane w analizie ekonomicznej

Interwencja	LR → DM		LR → zgon	
	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE
PEMBRO, obserwacja	██████████	██████████	██████████	██████████

3.2.3. Przejścia ze stanu *przerzuty odległe*

W przypadku progresji do stanu *przerzuty odległe* pacjenci z symulowanej kohorty rozpoczynają leczenie systemowe w ramach jednego z trzech dostępnych programów lekowych: B.48. *Leczenie czerniaka skóry (ICD C43)*, B.59. *Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD C43)*, B.72. *Leczenie czerniaka skojarzona terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD C43)*. W ramach wymienionych programów dla pacjentów refundowane są następujące schematy leczenia:

- pembrolizumab w monoterapii (B.59),
- niwolumab w monoterapii (B.59),
- ipilimumab w monoterapii (B.59),
- terapia łączona wemurafenib + kobimetinib (B.48),
- terapia łączona dabrafenib + trametynib (B.72).

W dostosowywanym modelu dla każdego z tych schematów określona jest jego skuteczność, na podstawie następujących punktów końcowych:

- czas przeżycia wolny od progresji (PFS), zdefiniowany jako czas do pierwszego ze zdarzeń:
 - progresja choroby skutkująca przerwaniem leczenia,
 - zgon,
- czas przeżycia całkowitego (OS).

Spośród refundowanych schematów leczenia cztery z nich mogą być zastosowane jako terapia pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Ipilimumab jest refundowany w Polsce wyłącznie jako terapia drugiej linii. W modelu ekonomicznym uwzględniono możliwość stosowania dwóch linii leczenia systemowego w stanie zdrowia *przerzuty odległe*.

Zgodnie ze strukturą modelu ze stanu *przerzuty odległe* możliwe jest przejście wyłącznie do stanu *zgon* (bądź pozostanie w tym stanie zdrowia). Prawdopodobieństwo to jest określone na podstawie danych OS. Autorzy oryginalnego modelu przyjęli upraszczające założenie, że uwzględnienie II linii leczenia zaawansowanego czerniaka nie wpływa na zmianę ryzyka zgonu w stanie zdrowia *przerzuty odległe*, zaś w przypadku jej uwzględnienia naliczany jest wyłącznie dodatkowy koszt terapii (leki oraz ich podanie).

Na podstawie danych PFS w modelu określony jest czas trwania terapii pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka (rozdz. 3.2.3.1, 3.4), ponadto łączne dane dla OS i PFS wpływają na wyznaczony koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

Należy pamiętać, że średnie prawdopodobieństwa przejść ze stanu *przerzuty odległe* do stanu *zgon* (tak samo jak czas trwania leczenia wg PFS) jest zależne od udziałów poszczególnych terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka w danym ramieniu analizy.

3.2.3.1. I linia terapii zaawansowanego czerniaka

Dla każdej z uwzględnionych opcji terapeutycznej leczenia zaawansowanego czerniaka dopasowano model wykładniczy dla krzywych OS i PFS, przy następujących założeniach:

- dla pembrolizumabu modele wykładnicze dla OS i PFS zostały dopasowane na podstawie danych pacjenckich z badania KEYNOTE-006 [33] (w badaniu tym pembrolizumab podawany był w dawce 10 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie), tj. wielośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania III fazy, którego populację stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni ipilimumabem z nieoperacyjnym lub zaawansowanym czerniakiem. Uzyskane krzywe wykładnicze poddano ocenie wizualnej dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-006;
- dla pozostałych uwzględnionych schematów oszacowano współczynniki HR, oddzielnie dla OS i PFS, względem pembrolizumabu na podstawie przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu metaanalizy sieciowej badań w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.
- Dla ipilimumabu oraz niwolumabu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych dla populacji z populacji ogólnej z zaawansowanym czerniakiem. Dla wemurafenibu + kobimetynibu oraz dabrafenibu + trametynibu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych z podgrupy z mutacją BRAF.

Jak zaznaczono wcześniej, w oryginalnym modelu schemat wemurafenibu + kobimetynibu nie był uwzględniony jako możliwa terapia u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Na potrzeby

dostosowania modelu do warunków polskich w modelu ekonomicznym schemat ten został włączony w miejsce wemurafenibu stosowanego w monoterapii.

Dane z metaanalizy sieciowej

W Tabeli 12 zestawiono parametry oszacowanych krzywych wykładniczych dla PEMBR (w populacji w stanie zdrowia *przerzuty odległe*), natomiast na Wykres 16 i Wykres 17 modelowane krzywe OS i PFS wraz z krzywymi Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-006. W Tabeli 13 zestawiono współczynniki HR dla OS i PFS dla pozostałych schematów względem PEMBRO, będące wynikiem przeprowadzonej NMA, oraz uzyskane średnie wyniki OS i PFS (w tygodniach) dla wszystkich rozważanych schematów.

Tabela 12.
Rozkłady parametryczne dla OS i PFS dla PEMBR w zaawansowanym czerniaku

Terapia zaawansowanego czerniaka	Współczynnik funkcji wykładniczej dla OS		Współczynnik funkcji wykładniczej dla PFS		Źródło
	Wartość	SE	Wartość	SE	
Pembrolizumab	■	■	■	■	■

Tabela 13.
Współczynniki HR dla porównania PEMBR z innymi schematami leczenia stosowanymi w zaawansowanym czerniaku

Terapia zaawansowanego czerniaka	HR dla OS vs PEMBRO		HR dla PFS vs PEMBRO		Oczekiwane przeżycie w stanie DM (tygodnie)	
	HR	SE dla ln(HR)	HR	SE dla ln(HR)	OS	PFS
Pembrolizumab	■		■		■	■
Ipilimumab	■	■	■	■	■	■
Niwolumab	■	■	■	■	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	■	■	■	■	■	■
Dabrafenib + trametynib	■	■	■	■	■	■

[Redacted content]

[Redacted content]

3.2.3.2. Estymacja funkcji hazardu zgonu dla przejścia *przerzuty odległe* → *zgon*

W obliczeniach analizy założono, że w obu ramionach analizy średni wykładniczy współczynnik hazardu zgonu dla pacjentów w stanie *przerzuty odległe* zależy jest od udziałów terapii stosowanych w I linii zaawansowanego czerniaka (rozdz. 3.4, Tabela 18) oraz oczekiwanego przeżycia dla poszczególnych terapii (rozdz. 3.2.3.1, Tabela 13). W szczególności, oczekiwany OS (naliczany od chwili przejścia do stanu *przerzuty odległe*) został wyznaczony dla każdego z ramion analizy jako średnia oczekiwanych OS dla poszczególnych terapii stosowanych w pierwszej linii zaawansowanego czerniaka, ważona udziałami tych terapii w danym ramieniu analizy. Oczekiwany OS w każdym ramieniu analizy został następnie przekształcony na tygodniowy współczynnik hazardu.

Oczekiwany PFS został wyznaczony w analogiczny sposób jak OS. Stosunek średniego PFS do średniego OS, który został uwzględniony przy wyznaczaniu użyteczności oraz tygodniowych kosztów opieki nad pacjentem w każdym ramieniu analizy (szczegóły w rozdziałach 3.5 i 3.6).

W analizie ekonomicznej udziały leków stosowanych w I linii zaawansowanego czerniaka przyjęto na podstawie danych i założeń opisanych szczegółowo w analizie wpływu na budżet [39].

Tabela 14.
Udziały leków / schematów leczenia stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka – dane w analizie ekonomicznej

Terapia zaawansowanego czerniaka (I linia)	Udziały	OS [tyg.]	PFS [tyg.]
Pembrolizumab	27,7%	■	■
Ipilimumab	0,0% ^a	■	■
Niwolumab	30,9%	■	■
Wemurafenib + kobimetynib	16,1%	■	■
Dabrafenib + trametynib	25,3%	■	■

a) nie jest finansowany w Polsce w terapii I linii zaawansowanego czerniaka

Finalnie obliczony średni ważony udziałami poszczególnych schematów OS w stanie zdrowia *przerzuty odległe* ■. Średnia wartość współczynnika funkcji wykładniczej obliczającej tygodniowe ryzyko zgonu jest równa ■. Ponieważ udziały terapii stosowanych u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w warunkach polskich są takie same w obu ramionach modelu, obliczone wartości dotyczą obu ramion modelu.

Tabela 15.
Podsumowanie obliczeń dla prawdopodobieństwa przejść ze stanu DM

Parametr	OS	PFS	PFS : OS	Współczynnik funkcji wykładniczej
Wartość	■	■	■	■

3.3. Bezpieczeństwo

W analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane, których częstość występowania w badaniu klinicznym KEYNOTE-054 [13] wyniosła co najmniej 5% w co najmniej jednym z ramion badania. Ponieważ wpływ zdarzeń niepożądanych w stopniu łagodnym na ewentualne koszty ich leczenia oraz spadek jakości życia jest znikomy, w obliczeniach analizy ekonomicznej uwzględniono wyłącznie pacjentów z takimi zdarzeniami w stopniu ciężkim. Finalnie w analizie ekonomicznej uwzględniono 6 zdarzeń niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykorzystane w obliczeniach analizy.

Tabela 16.
AE – dane w analizie ekonomicznej

AE (stopień 3+)	Pembrolizumab (adjuwant)	Oczekiwanie
Biegunka	0,8% (4/509)	0,6% (3/506)
Ból stawów (artralgia)	0,6% (3/509)	0,0% (0/506)
Duszność	0,2% (1/509)	0,0% (0/506)
Nadczynność tarczycy	0,2% (1/509)	0,0% (0/506)
Wysypka	0,2% (1/509)	0,2% (1/506)
Zmęczenie	0,8% (4/509)	0,4% (2/506)

W analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla schematów stosowanych u pacjentów po przejściu do stanu *przerzuty odległe*. Biorąc pod uwagę przedstawione dane dotyczące prawdopodobieństw przejść (rozd. 3.2), jest to podejście konserwatywne (szybsza progresja w ramieniu komparatora i więcej pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia).

3.4. Dawkowanie, czas trwania leczenia

PEMBR, leczenie uzupełniające

Dawkowanie PEMBR w ramach leczenia adjuwantowego w populacji docelowej ustalono w oparciu o jego ChPL [3, 4]. Ponadto zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, jednak nie dłużej niż przez 12 miesięcy.

Tabela 17.
Dawkowanie PEMBR jako terapii uzupełniającej w populacji docelowej

Substancja	Schemat dawkowania
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tygodnie

Biorąc pod uwagę schemat dawkowania PEMBR oraz maksymalny czas trwania terapii pacjent może otrzymać maksymalnie 18 dawek leku. Jednakże na potrzeby dokładnego oszacowania wydatków wynikających ze stosowania terapii adjuwantowej PEMBR konieczne jest określenia dokładnego czasu trwania terapii tym lekiem dla każdego pacjenta. W tym celu wykorzystano szczegółowe dane z badania KEYNOTE-054 zaimplementowane do oryginalnego modelu.

Jak pokazano na kolejnym wykresie, niewielki odsetek pacjentów w ramieniu pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-054 pozostawał na terapii adjuwantowej dłużej niż roku (przerywania linia). Protokół badania dopuszczał możliwość dokończenia terapii dla pacjentów, u których wystąpiły opóźnienia w podaniu planowanej dawki leku. W ramach oceny ekonomicznej koszty leczenia są modelowane w oparciu o ustalony 3-tygodniowy odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami leku, dlatego też model ekonomiczny nie wykorzystuje części krzywej Kapłana-Meiera wychodzącej poza zaplanowany jednoroczny okres leczenia.



Szczegółowe dane dotyczące czasu trwania leczenia znajdują się w pliku obliczeniowym analizy na arkuszu 'Tx Duration'.

Pacjenci z przerzutami odległymi

Pacjenci u których wystąpią przerzuty odległe, będą kwalifikować się do leczenia systemowego w ramach jednego z trzech dostępnych programów lekowych: *B.48. Leczenie czerniaka skóry (ICD C43)*, *B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD C43)*, *B.72. Leczenie czerniaka skojarzona terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD C43)*. W ramach wymienionych programów dla pacjentów refundowane są następujące schematy leczenia:

- pembrolizumab w monoterapii (B.59),

- niwolumab w monoterapii (B.59),
- ipilimumab w monoterapii (B.59),
- terapia łączona wemurafenib + kobimetinib (B.48),
- terapia łączona dabrafenib + trametynib (B.72).

Biorąc pod uwagę zapisy programów lekowych oraz wytycznych postępowania klinicznego [40] w analizie ekonomicznej przyjęto, że w przypadku wystąpienia przerzutów odległych leczenie pacjentów z czerniakiem jest zróżnicowane ze względu na obecność mutacji BRAF oraz przedstawia następująco:

- w ramach I linii leczenia:
 - pacjenci bez mutacji BRAF mogą otrzymać leczenie pembrolizumabem lub niwolumabem,
 - pacjenci z mutacją BRAF mogą otrzymać leczenie dowolnym schematem oprócz ipilimumabu,
- w ramach II linii leczenia:
 - pacjenci bez mutacji BRAF mogą otrzymać leczenie ipilimumabem,
 - pacjenci z mutacją BRAF:
 - którzy w I linii otrzymali pembrolizumab lub niwolumab mogą otrzymać terapię łączoną (jeden z dwóch schematów) lub ipilimumab,
 - którzy w I linii otrzymali terapię łączoną (jeden z dwóch schematów) mogą otrzymać leczenie pembrolizumabem, niwolumabem lub ipilimumabem.

W analizie ekonomicznej uwzględniono stosowanie maksymalnie dwóch linii leczenia systemowego u chorych z zaawansowanym czerniakiem. Udział schematów leczenia stosowanych w pierwszej linii przyjęto analogicznie jak w analizie wpływu na budżet [39]. Udział schematów leczenia stosowanych w drugiej linii, w przypadku jej uwzględnienia, określono przy uwzględnieniu następujących założeń:

- podgrupa chorych bez mutacji BRAF zostanie przypisani do terapii ipilimumabem,
- podgrupa chorych z mutacją BRAF zostanie przypisana do terapii:
 - ipilimumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem oraz założono równe udziały każdego z tych leków (33%).
 - dla uproszczenia nie uwzględniono terapii łączonych, ponieważ > 90% otrzymuje taką terapię w I linii.

Udziały schematów w II linii w subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF przyjęto arbitralnie, ze względu na brak danych pozwalających na ich wiarygodne wskazanie. Ponadto, ze względu na fakt, że część pacjentów kończy terapię pierwszej linii ze względu na zgon (bez względu na obecność mutacji BRAF), nie każdy z chorych otrzyma leczenie drugiej linii. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymają kolejnej linii leczenia przyjęto na podstawie obliczeń w analizie BIA [39] oraz oczekiwanego PFS (87 tyg., Tabela 15). Zgodnie z obliczeniami na ukrytym arkuszu analizy BIA o nazwie '*Subsequent treatment calcs*' po 87 tygodniach przebywania w stanie *przerzuty odległe* [redacted] pacjentów z dalszą progresją choroby żyje. A zatem odsetek nieleczonych w II linii zaawansowanego czerniaka wynosi [redacted]

W ramach obliczeń analizy ekonomicznej, w przypadku progresji do stanu *przerzuty odległe* istnieje możliwość przypisania pacjentom jednej lub dwóch linii leczenia zaawansowanego czerniaka. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto konserwatywne podejście w ramach którego pacjenci z zaawansowanym czerniakiem otrzymują tylko jedną linię leczenia. Obliczenia z uwzględnieniem dwóch linii leczenia przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie przyjętych w modelu danych wejściowych dla schematów leczenia w stanie zdrowia *przerzuty odległe*.

Tabela 18.
Udziały schematów leczenia stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem

Schemat	Udział		
	BRAF-	BRAF+	Średnia ^a
I linia leczenia			
Pembrolizumab	47,2%	3,8%	27,7%
Ipilimumab	0,0%	0,0%	0,0%
Niwolumab	52,8%	4,2%	30,9%
Wemurafenib + Kobimetyrib	0,0%	35,8%	16,1%
Dabrafenib + Trametyrib	0,0%	56,2%	25,3%
II linia leczenia (uwzględniona tylko w analizie wrażliwości)			
Pembrolizumab	0%	33,3%	■
Ipilimumab	100%	33,3%	■
Niwolumab	0%	33,3%	■
Wemurafenib + Kobimetyrib	0%	0,0%	■
Dabrafenib + Trametyrib	0%	0,0%	■
Brak leczenia	-	-	■

a) ważony odsetkiem pacjentów z mutacją BRAF (rozdz. 3.1)

Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem przyjęto zgodnie z ich ChPL [3, 4, 41–46].

Tabela 19.
Dawkowanie leków stosowanych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem

Substancja	Schemat dawkowania	Łączna dawka na podanie
Pembrolizumab	200 mg i.v. co 3 tygodnie	200 mg
Ipilimumab	3 mg/kg m.c. podawane co 3 tyg.	235,89 mg ^a
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie	480 mg / 4 tyg.
Wemurafenib	960 mg p.o. 2 razy na dobę	1920 mg / dobę
Kobimetyrib	60 mg p.o. 1 raz na dobę przez 21 dni, następnie 7 dni przerwy	60 mg / dobę
Dabrafenib	150 mg p.o. 2 razy na dobę	300 mg / dobę

Substancja	Schemat dawkowania	Łączna dawka na podanie
Trametynyb	2 mg p.o. 1 raz na dobę	2 mg / dobę

a) całkowita dawka zależna jest od masy ciała pacjentów, która wynosi 78,63 kg (rozdz. 3.1)

Czas trwania pierwszej linii leczenia systemowego w stanie zdrowia *przerzuty odległe* w modelu określony jest na podstawie danych PFS (rozdz. 3.2.3). W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane współczynniki funkcji wykładniczej PFS dla każdego z uwzględnionych schematów.

Tabela 20.
Czas trwania terapii po progresji choroby, I linia leczenia

Schemat leczenia	Maksymalny czas trwania terapii	Współczynnik funkcji wykładniczej dla PFS
Pembrolizumab	bez ograniczeń	■
Ipilimumab	12 tygodni	■
Niwolumab	bez ograniczeń	■
Wemurafenib + kobimetynib	bez ograniczeń	■
Dabrafenib + trametynyb	bez ograniczeń	■

Ipilimumab w warunkach polskich nie jest stosowany jako terapia I linii zaawansowanego czerniaka

Czas trwania drugiej linii leczenia systemowego w stanie zdrowia *przerzuty odległe* w modelu przyjęto jako równy 21 tygodni dla każdego ze schematów, za wyjątkiem terapii ipilimumabem, która może trwać maksymalnie 12 tygodni (4 podania leku) ze względu na obowiązujący schemat dawkowania. Podobne założenie przyjmowali autorzy innych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem oraz ocenionych przez NICE:

- w analizie dla PEMBR dla pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem (NICE TA319 [47]) przyjmowano, że koszt dalszej terapii (określonej jako BSC) po progresji lekami I linii naliczany jest przez 7 cykli,
- w analizie dla PEMBR dla pacjentów wcześniej leczonych ipilimumabem (NICE TA357 [48]) średnia liczba podań leku wyniosła 6,86 (co po uwzględnieniu 3-tygodniowych odstępów między podaniami leku daje średni czas terapii równy 20,57 tygodni). Wartość tą obliczono na podstawie danych o PFS z badania KEYNOTE-006.

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym uwzględniono wartości użyteczności związane z następującymi aspektami:

- użyteczności stanów zdrowia związane bezpośrednio z jednym ze stanów zdrowia określonym w modelu, tj:
 - RF (*Brak nawrotu / wolny od choroby*),
 - LR (*Wznowa miejscowa*),
 - DM (*Przerzuty odległe*).
- zmiana użyteczności stanu zdrowia związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych,

- zmiana użyteczności związana z charakterystyką demograficzną (wiek, płeć) populacji.

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego stan DM jest jednym stanem i nie jest on podzielony na kolejne podstany. Jednakże w celu dokładniejszej oceny jakości życia, a tym samym precyzyjniejszych obliczeń wartości QALY, istnieje możliwość określenia użyteczności dla stanu DM z wyróżnieniem dwóch okresów:

- leczenie DM oraz brak progresji w tym stanie (*DM pre-progression*),
- progresja ze stanu DM (*DM post-progression*).

Czas trwania poszczególnych okresów w stanie DM jest zgodny z danymi przedstawionymi poprzednio (rozdz. 3.2.3.2, Tabela 15).

Wartości użyteczności w dostosowywanym modelu ekonomicznym określono na podstawie danych z odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania badań dotyczących oceny jakości życia u chorych z czerniakiem (rozdz. A.1.2) lub wyników badania jakości życia przeprowadzonej przez autorów badania klinicznego KEYNOTE-054 [13].

W kolejnych rozdziałach przedstawiono dane w zakresie użyteczności dla stanów zdrowia i zdarzeń uwzględnionych w modelu.

3.5.1. Użyteczności związane bezpośrednio ze stanem zdrowia

Systematyczne przeszukanie

Przeprowadzone przeszukanie pozwoliło na odnalezienie 2 badań (Middleton 2017 [49], Kahler 2018 [50, 51]), w których dokonano oceny preferencji dla stanów zdrowia w populacji pacjentów z czerniakiem skóry otrzymujących terapię adjuwantową oraz z wysokim ryzykiem progresji choroby. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w aneksie (rozdz. A.1.2, Tabela 74).

W badaniu Middleton 2017 autorzy określili, za pomocą metody loterii (ang. *standard gamble*, SG), wartości użyteczności dla pięciu stanów zdrowia w ankietowanej grupie osób z dwóch państw. Dodatkowo w ramach badania przedstawiono wyniki uzyskane osobno dla osób ankietowanych w Australii oraz Wielkiej Brytanii.

Tabela 21.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Middleton 2017

Stan zdrowia	Razem	Australia	UK
Leczenie adjuwantowe, brak AE	0,890	0,942	0,840
Leczenie indukcyjne	0,878	0,914	0,845
Brak leczenia	0,855	0,875	0,837
Przerzuty choroby, leczenie długoterminowe	0,737	0,774	0,703
Przerzuty choroby, brak leczenia	0,620	0,662	0,581

AE – zdarzenia niepożądane

W oryginalnym modelu badanie Middleton 2017 jest jednym ze źródeł danych, na podstawie których określono wartości użyteczności stanów zdrowia (na podstawie wyników osób z UK, gdyż oryginalny model został opracowany dla UK). Dla stanu zdrowia *RF* przyjęto wartość 0,840, dla stanu *LR* i *DM pre-progression*: 0,703 oraz dla stanu *DM post-progression* 0,581.

W drugim z odnalezionych badań do określenia wartości użyteczności również wykorzystano metodę SG. Uzyskano wartości użyteczności osobno wśród pacjentów oraz lekarzy. Szczegółowe wyniki badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Kahler 2018

Stan zdrowia	Kahler 2018 pacjenci	Kahler 2018 lekarze
Stan A: leczenie, brak AE	0,94	0,99
Stan B: leczenie, łagodne/ umiarkowane AE	0,90	0,97
Stan C: leczenie, nieprawidłowości laboratoryjne	0,88	0,95
Stan D: leczenie, ciężkie AE	0,81	0,91
Stan E: przerzuty choroby po leczeniu interferonem	0,60	0,74
Stan F: przerzuty choroby bez leczenia interferonem	0,60	0,75

AE – zdarzenia niepożądane

Należy zwrócić uwagę na zbieżność w zakresie uzyskanych wyników w obu odnalezionych badaniach, które wskazują że wraz z progresją choroby następuje znaczne obniżenie jakości życia. Zbieżność wyników uzyskana jest zarówno pod względem jakościowym jak i ilościowym.

Badanie KEYNOTE-054

Jednym z punktów końcowych ocenianym w ramach badania klinicznego KEYNOTE-054 była ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy EORCT-QLQ-C30 oraz EQ-5D (wersja 3 poziomowa). Przedstawione w ramach analizy klinicznej [2] wyniki oceny jakości życia chorych z badania KEYNOTE-054 (kwestionariusz EORCT-QLQ-C30) wskazują, że stosowanie PEMBR w populacji docelowej pacjentów nie ma istotnego wpływu na jakość życia pacjentów w porównaniu ze strategią oczekiwania. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie kliniczne dotyczy stosunkowo krótkiego horyzontu czasowego. Zgodnie z wynikami tej samej analizy klinicznej PEMBR jest lekiem o istotnej przewadze klinicznej – oznacza to, że długim okresie, u mniejszego odsetka pacjentów wystąpią przerzuty odległe, które jak wynika z danych przedstawionych w poprzednim podrozdziale mają duży wpływ na jakość życia. Również istotnym aspektem jest występowanie możliwych zdarzeń niepożądanych w terapii uzupełniającej PEMBR, które w pierwszym roku terapii mogą obniżyć jakość życia chorych pomimo braku nawrotów / progresji choroby.

W oryginalnym modelu ekonomicznym jednym ze źródeł danych na podstawie którego przyjęto wartości użyteczności dla stanów zdrowia są wyniki oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Na podstawie danych uzyskanych od pojedynczych pacjentów, po uwzględnieniu brytyjskich norm użyteczności wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

W trakcie prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich zwrócono się do autorów oryginalnego modelu z prośbą o przeliczenie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników oceny jakości życia w badaniu KEYNOTE-054, z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności dla 3 poziomowej wersji kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010 [52]).

W poniższej tabeli znajdują się wartości użyteczności dla stanów zdrowia uzyskane na podstawie danych od pacjentów z badania KEYNOTE-054.

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KEYNOTE-054

Stan zdrowia	Normy UK	Normy polskie
RF ^a	██████████	██████████
LR	██████	██████
DM	██████	██████

a) pacjent wolny od zdarzeń niepożądanych / RF ogółem

Wartości użyteczności uzyskane na podstawie badania KEYNOTE-054 wskazują na spadek jakości życia wraz z progresją choroby, co jest zgodne z wynikami badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania. Zwraca natomiast uwagę, że spadek jakości życia po wystąpieniu przerzutów odległych na podstawie wyników badania KEYNOTE-054 nie jest tak duży jak wskazują wyniki odnalezionych badań.

Pozostałe źródła

W trakcie prac nad analizą odnaleziono raport HTA dla analizy ekonomicznej oceniającej terapię uzupełniającą czerniaka w stadium III za pomocą dabrafenibu i trametynibu [53]. W raporcie tym przedstawiono m.in. dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskane od pacjentów biorących udział w badaniu COMBI-AD (badanie rejestracyjne dla ocenianej w tej analizie interwencji) przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D oraz brytyjskich norm użyteczności. Uzyskane wyniki są zbieżne z uzyskanymi na podstawie KEYNOTE-054 (normy brytyjskie).

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w analizie dla dabrafenib + trametynib na podstawie COMBI-AD

Stan zdrowia	Użyteczność
RF	0,854 / 0,869 ^a
LR	0,836

DM

0,792^b

a) leczenie / brak leczenia; b) obliczenia własne na podstawie przedstawionego algorytmu

Autorzy tej analizy również wskazują na stosunkowo wysoką wartość użyteczności dla stanu związanego z wystąpieniem przerzutów odległych. Finalnie w tej analizie wartość użyteczności dla tego stanu zdrowia przyjęto na podstawie innych źródeł danych.

Podsumowanie

W wariantcie podstawowym niniejszej analizy zdecydowano się na przyjęcie wartości użyteczności na podstawie danych z badania KEYNOTE-054 z wykorzystaniem polskich norm użyteczności. Za przyjęciem takiego rozwiązania przemawia fakt, że wartości uzyskane za pomocą polskich norm użyteczności będą najlepszym źródłem do wykorzystania w warunkach polskich.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych, tj. KEYNOTE-054 z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności (scenariusz 5a) lub na podstawie danych z badania Middleton 2017 (scenariusz 5b). Pozwala to na możliwie szerokie zbadanie wpływu zmiany kluczowego parametru na końcowe wyniki analizy biorąc pod uwagę dostępność danych. Zrezygnowano z uwzględnienia w obliczeniach analizy wartości z badania Kahler 2018, ponieważ na jego podstawie nie jest możliwe określenie użyteczności dla stanu zdrowia związanego z wystąpieniem wznowy miejscowej.

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie finalnych wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w obliczeniach analizy.

Tabela 25.
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach analizy

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (5a)	Analiza wrażliwości (5b)
RF	████	████	0,8400
LR	████	████	0,7030
DM, pre-progression	████	████	0,7030
DM, post-progression	████	████	0,5810

3.5.2. Użyteczności związane z występowaniem AE

W modelu ekonomicznym uwzględniono finalnie 6 zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia dla terapii adjuwantowej pembrolizumabem lub dla strategii oczekiwania. W ramach systematycznego przeszukania (rozdz. A.1.2) dane dotyczące zmiany (spadku) użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych odnaleziono w 4 badaniach:

- w dwóch z nich przedstawiono ogólną użyteczność dla stanów zdrowia związanych z terapią adjuwantową z wykorzystaniem interferonów (Kilbridge 2001 [54], Kahler 2018 [50, 51]),

- w jednym z nich przedstawiono dane dotyczące zmiany użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych w terapii uzupełniającej czerniaka interferonem lub ipilimumabem, osobno dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych jak i dla zdarzeń ogółem (Middleton 2017 [49]),
- w jednym z nich przedstawiono dane dotyczące zmiany użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych w terapii zaawansowanego czerniaka, osobno dla pojedynczych zdarzeń niepożądanych jak i dla zdarzeń ogółem (Beusterien 2009 [55]),

Szczegółową charakterystykę wymienionych badań oraz przedstawione w nich dane z tych badań przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2, Tabela 74, Tabela 75). Terapia adjuwantowa za pomocą interferonu prawdopodobnie charakteryzuje się odmiennym profilem bezpieczeństwa niż terapia za pomocą pembrolizumabu. Z kolei w badaniach Middleton 2017 oraz Beusterien 2009 nie uwzględniono wszystkich zdarzeń niepożądanych jakie uwzględniono finalnie w niniejszej analizie ekonomicznej.

Z tego względu zmianę (spadek) użyteczności stanu zdrowia związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono na podstawie otrzymanych danych z badania KEYNOTE-054, z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [52]. Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Zmiana użyteczności stanów zdrowia związana z AE na podstawie badania KEYNOTE-054

Parametr	średnia	Źródło danych
Użyteczność dla stanu brak AE	■	KEYNOTE-054, Golicki 2010
Użyteczność dla stanu AE w stopniu 3+	■	
Zmiana użyteczności, AE w stopniu 3+	■	Obliczenia własne

W obliczeniach analizy spadek użyteczności przypisany jest dla wyznaczonych odsetków (osobno dla każdej z ocenianych interwencji) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Ze względu na niewielki odsetek osób z takimi zdarzeniami w stopniu 3+ nie testowano wpływu zmiany wartości tego parametru na wyniki analizy (łącznie 2,8% w ramieniu pembrolizumabu oraz 1,2% w strategii oczekiwania, rozdz. 3.3, Tabela 16).

W modelu ekonomicznym istnieje możliwość przeprowadzenia obliczeń przy braku uwzględnienia zmiany użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, poprzez zmianę ustawień dla zmiennej '*Consider disutility of AEs under different treatments?*' na arkuszu '*Specifications*' lub na arkuszu '*Safety*'.

3.5.3. Zmiana użyteczności związana ze zmianą charakterystyki populacji

W oryginalnym modelu zmiana użyteczności związana z wiekiem oraz strukturą płci została uwzględniona na podstawie algorytmu opisanego w publikacji Ara 2010 [56]. W ramach tego badania

autorzy analizują zależność między wykorzystaniem różnych metod zaimplementowania danych o użytecznościach stanów zdrowia a wynikami oceny ekonomicznej porównywanych interwencji.

Jednym z rozważanych aspektów jest uwzględnienie zmiany jakości życia związanej ze zmianą wieku symulowanej kohorty. Analizę przeprowadzono na grupie 26 679 osób biorących udział w krajowym badaniu stanu zdrowia w Anglii w latach 2003-2006 (*The Health Survey for England*). Na tej podstawie uzyskano algorytm składający się z trzech zmiennych (dodatkowo na potrzeby wyznaczenia wartości użyteczności w populacji ogólnej podana jest wartość zmiennej o nazwie *stała*).

Tabela 27.
Algorytm określający zmianę użyteczności związaną z charakterystyką pacjentów na podstawie Ara 2010

Zmienna	Wartość
Wiek (lata)	-0,0002587
Wiek ²	-0,0000332
Płeć (mężczyzna)	0,0212126
Stała	0,9508566

wiek – wzrost o jeden rok powoduje zmianę użyteczności o

pleć – określa o ile jest wyższa użyteczność dla mężczyzny względem użyteczności dla kobiety w takim samym wieku

Powyższy algorytm uzyskano dla danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w populacji ogólnej określonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D przy wykorzystaniu brytyjskich norm użyteczności. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono alternatywnych danych dla rozważanej zależności, w związku z czym jest to jedyne źródło danych.

Ze względu na rozbieżność w zakresie oceny jakości życia w algorytmie Ara 2010 (EQ-5D, normy brytyjskie) oraz dla stanów zdrowia (EQ-5D, normy polskie) w wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na brak uwzględniania zależności między zmieniającą się strukturą demograficzną populacji a jakością życia. Obliczenia przy uwzględnieniu tej zależności przeprowadzono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 6).

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

3.6.1.1. Koszty PEMBR

W analizie przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Keytruda® preparat będzie finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie uzupełniające, pooperacyjne, czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10: C43)”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.6.1.2. Koszty substancji stosowanych u pacjentów z przerzutami

Dla pacjentów z czerniakiem po progresji choroby do postaci uogólnionej (stan zdrowia *przerzuty odległe* w modelu ekonomicznym) jest refundowanych w ramach programów lekowych B.48, B.59 i B.72 pięć schematów leczenia (razem 7 substancji czynnych): pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab, dabrafenib + trametynib oraz wemurafenib + kobimetynib.

Koszty substancji stosowanych po wystąpieniu przerzutów (oprócz PEMBR) odległych wyznaczono na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty wszystkich leków oprócz niwolumabu zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres XI.2017-X.2018 r., jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań. W przypadku niwolumabu wykorzystano dane z krótszego okresu od V.2018 do X.2018, ze względu na zaobserwowany znaczny spadek ceny realnej od maja, względem miesięcy poprzedzających [29]. [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu kosztów substancji stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych wyznaczonych na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (WLR), zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie XI.2017-X.2018 r. [28, 29].

Szczegółowe dane z komunikatów DGL NFZ wykorzystane w obliczeniach zamieszczono w aneksie (rozd. A.3). Wyznaczone średnie ceny jednostkowe dla poszczególnych substancji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnione w analizie

Substancja	Cena	
	NFZ - DGL	NFZ – WLR
Pembrolizumab (PEMBR)		
Niwolumab (NIWO)	41,14 zł / mg	67,08 zł / mg
Ipilimumab (IPI)	209,34 zł / mg	303,72 zł / mg
Wemurafenib (WEM)	0,27 zł / mg	0,53 zł / mg
Kobimetynib (KOBI)	11,12 zł / mg	20,86 zł / mg
Dabrafenib (DAB)	2,78 zł / mg	3,85 zł / mg
Trametynib (TRAM)	87,14 zł / mg	436,59 zł / mg

WLR – wykaz leków refundowanych

3.6.1.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu czerniaka w zależności od wariantu analizy. Koszty te wyznaczono z uwzględnieniem dawkowania (rozd. 3.4) oraz w przypadku ipilimumabu średniej masy ciała pacjentów (rozd. 3.1).

Tabela 30.
Koszty PEMBR u pacjentów z populacji docelowej analizy

Schemat leczenia		Uwagi
PEMBR		Koszt na podanie

Tabela 31.
Koszty leków stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnione w analizie

Substancja	Koszt (źródło danych)		Uwagi
	NFZ - DGL	NFZ – WLR	
PEMBR	■	■	
IPI	49 382,13	71 644,93	Koszt na podanie
NIWO	19 748,42	32 199,84	
WEM	3 594,50	7 099,97	
KOBI	4 670,83	8 760,83	
DAB	5 828,69	8 079,65	Koszt tygodniowy
TRAM	1 219,93	6 112,26	

WLR – wykaz leków refundowanych

3.6.2. Koszty podania leków

Pembrolizumab oraz ipilimumab podawane są we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, natomiast niwolumab podawany jest we wlewie dożylnym co 2 tygodnie, zgodnie z zasadami podawania tych leków przedstawionymi w ich ChPL [3, 4, 43, 45]. Koszt podania tych leków przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 7/2019/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe [15]. Założono, że podanie odbywać się będzie w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena jest identyczna jak dla świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszty podania leków (pembrolizumab, ipilimumab, niwolumab) uwzględnione w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł ^a

a) wycena identyczna jak dla świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień

Pozostałe z uwzględnionych w analizie leków podawane są pacjentom w formie tabletek. Zgodnie z ChPL tych substancji leczenie powinien rozpocząć i prowadzić lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [41, 42, 44, 46]. W obliczeniach analizy ekonomicznej przyjęto upraszczające założenie, że koszt związany z pierwszym podaniem tych leków zawiera się w koszcie kwalifikacji do leczenia i jego monitorowania (rozdz. 3.6.3), natomiast kolejne podania nie generują dodatkowych kosztów. Pacjenci przyjmują lek samodzielnie, natomiast kolejne opakowania przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii.

Tabela 33.
Koszty podania leków (dabrafenib, wemurafenib, trametynib, kobimetynib) uwzględnione w analizie

Założenie	Koszt NFZ
Zawiera się w ramach kosztu kwalifikacji i monitorowania leczenia w PL	0,00 zł

3.6.3. Koszty kwalifikacji i diagnostyki w PL oraz monitorowania stanu zdrowia

Monitorowanie stanu zdrowia pacjentów z symulowanej kohorty jest procesem ciągłym. Jeżeli pacjent w danym momencie otrzymuje leczenie w ramach PL, koszt kwalifikacji oraz monitorowania terapii jest rozliczany zgodnie z obowiązującymi zasadami opisanymi w odpowiednich Zarządzeniach Prezesa NFZ.

W sytuacji, gdy pacjent znajduje się poza programem lekowym (strategia oczekiwania lub zaprzestanie leczenia z przyczyn klinicznych) również ma miejsce kontrola stanu zdrowia pacjenta, jednakże jej rozliczenie odbywa się na innych zasadach niż w przypadku pacjentów leczonych w PL.

Pacjenci w programie lekowym, PEMBR w populacji docelowej

Badania wykonywane podczas kwalifikacji do leczenia preparatem Keytruda® w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz podczas monitorowania leczenia (zgodnie z jego treścią) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Badania wymagane przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym

Kwalifikacja	Monitorowanie
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]

Kwalifikacja	Monitorowanie

Tabela 35.
Koszt kwalifikacji do proponowanego PL i monitorowania leczenia uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ ^{a)}
5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3 656,96 zł	1,00 zł	3 656,96 zł	70,33 zł

a) koszt wyznaczony przy założeniu 52 tygodni w roku

Koszty monitorowania leczenia schematami stosowanymi po wystąpieniu przerzutów odległych choroby określono w oparciu o wycenę procedur dostępnych w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, zgodnie z zarządzeniem Nr 7/2019/DGL [15].

Tabela 36.
Koszty monitorowania terapii stosowanymi po progresji choroby

Schemat	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Roczny koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ ^{a)}
PEMBR	5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3 656,96 zł	1,00 zł	3 656,96 zł	70,33 zł
NIWO						
IPI	5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1 337,00 zł	1,00 zł	1 337,00 zł	25,71 zł
WEM + KOBI	5.08.08.0000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	4 337,00 zł		4 337,00 zł	83,40 zł
DAB + TRAM	5.08.08.0000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem	5 757,00 zł		5 757,00 zł	110,71 zł

a) koszt wyznaczony przy założeniu 52 tygodni w roku

Zgodnie z treścią Zarządzenia Nr 75/2018/DGL badania genetyczne wykonywane w trakcie kwalifikacji do programu lekowego finansowane są w ramach odpowiedniego ryczałtu diagnostycznego jedynie w przypadku leczenia chorób hematologicznych [16]. W przypadku

czerniaka skóry i kwalifikacji do programów lekowych (za wyjątkiem IPI) do ryczałtu za diagnostykę należy jednorazowo doliczyć koszt wykonania badania na obecność mutacji BRAF V600.

Ocena obecności mutacji BRAF V600 rozliczana jest w ramach świadczenia *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* [17, 18]. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: J33 średnie zabiegi skórne - hospitalizacja < 3 dni. Do obliczeń nie wykorzystano danych zawartych w Statystykach JGP, gdyż koszt w nich zawarty dotyczy hospitalizacji zwykłej (planowej), nie zaś hospitalizacji rozliczonej w trybie „< 3 dni”. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96	1,00 zł	648,96 zł
5.51.01.0009033	Hospitalizacja – JGP J33 średnie zabiegi skórne	649		649,00 zł
Łączny koszt kwalifikacji				1 297,96 zł

Powyższy koszt naliczany jest jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz w przypadku rozpoczęcia leczenia terapią pierwszej linii zaawansowanego czerniaka.

Pacjenci poza programem lekowym

Zgodnie z polskimi wytycznymi postępowania z pacjentami z czerniakiem skóry [40] po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego//in-transit (stopnie IIIA–IIID wg klasyfikacji 8. edycji AJCC) rekomendowane są następujące badania kontrolne.

Tabela 38.
Badania kontrolne w czerniaku skóry po jego wycięciu w stopniu III

Rodzaj badania	Częstość wykonywanych badań
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku, • Badanie morfologii i biochemii krwi - opcjonalnie, • RTG klatki piersiowej, • USG jamy brzusznej i ewentualnie okolicy po usuniętych regionalnych węzłach chłonnych, • Badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6–12 miesięcy i opcjonalnie w stopniu IIIC/IIID raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 3 lata), • Potrzeba edukacji chorego w kierunku samokontroli. 	<ul style="list-style-type: none"> • co 3-4 miesiące przez pierwsze 2 lata, • co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata • raz w roku po upływie 5 lat

Jak wynika z powyższej tabeli częstotliwość badań zmniejsza się wraz z upływem czasu od momentu wykonanej resekcji – zostało to uwzględnione w obliczeniach modelu ekonomicznego.

W ramach oszacowania kosztu jednostkowego przyjęto, że badania monitorujące stan zdrowia zostaną wykonane w warunkach ambulatoryjnych oraz rozliczone zgodnie z zasadami obowiązującymi na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [17, 21]:

- badanie przedmiotowe oraz podmiotowe i badania morfologii i biochemii krwi zostaną rozliczone w ramach wizyty specjalistycznej W12 (2-go typu),
- badania RTG oraz USG zostaną rozliczone w ramach wizyty W13 (3-go typu),
- badanie TK oraz MRI należą do świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych. W przypadku pacjentów z czerniakiem przyjęto, że:
 - badanie TK zostanie rozliczone za pomocą jednej z 10 procedur dla TK okolic anatomicznych.
 - badanie MRI zostanie rozliczone za pomocą jednej z 3 procedur dla MRI głowy / mózgu:
 - MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego,
 - MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym,
 - MR badanie czynnościowe mózgu.

Wycenę punktów dla poszczególnych procedur / świadczeń zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ zawartych między NFZ a świadczeniodawcami w 2018 roku [27].

Tabela 39.
Koszty jednostkowe procedur związanych z monitorowaniem stanu zdrowia poza programem lekowym

Badania diagnostyczne	Świadczenie	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt jednostk.
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,08 zł	70,03 zł
RTG, USG	W12 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,08 zł	130,37 zł
TK	jedna z 10 procedur	383 ^a	0,98 zł	375,72 zł
MRI	jedna z 3 procedur	619,33 ^a	0,99 zł	613,64 zł

a) średnia wycen każdej z uwzględnionej procedury

Tabela 40.
Roczna częstość wykonywania procedur związanych z monitorowaniem stanu zdrowia poza programem lekowym

Badania diagnostyczne	1-2 lata		3-5 lat		> 5 lat	
	% osób	liczba	% osób	liczba	% osób	liczba
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne	100%	4,00 ^a	100%	2,67 ^d	100%	1,00 ^e
RTG, USG	100%	4,00 ^a	100%	2,67 ^d	100%	1,00 ^e
TK	100%	2,00 ^b	0%	-	0%	-
MRI	39% ^c	1,00 ^c	0% ^f	-	0%	-

a) co 3 miesiące; b) co 6 miesięcy; c) raz w roku, tylko u pacjentów w stadium IIIC/IIID (8. edycja klasyfikacji AJCC), 39% to odsetek chorych w stadium IIIC w badaniu KEYNOTE-054 (w którym pacjenci ocenieni wg 7. edycji klasyfikacji AJCC); d) co 3-6 miesięcy (średnio 2,67 rocznie); e) raz na rok; f) ze względu na strukturę obliczeń modelu koszt badania MRI naliczany tylko przez pierwsze 2 lata, pomimo że wytyczne rekomendują wykonywanie badania również w trzecim roku

Na podstawie powyższych danych obliczono koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza programem lekowym, u którego nie występują przerzuty odległe. Koszt ten obliczono osobno dla:

- stanu zdrowia RF w ciągu pierwszych dwóch lat od momentu rozpoczęcia symulacji,
- stanu zdrowia RF od początku trzeciego do końca piątego roku symulacji,
- stanu zdrowia RF od początku szóstego do końca dziesiątego roku symulacji,
- dla stanu zdrowia LR przyjęto, że koszt monitorowania leczenia jest taki sam jak dla stanu RF w okresie pierwszych dwóch lat – podejście takie uzasadnia fakt, że zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przejść (rozdz. 3.2.2) po wystąpieniu wznowy miejscowej u większości pacjentów wystąpią przerzuty odległe w kolejnych dwóch latach.

Tabela 41.
Koszt monitorowania pacjentów poza PL oraz bez przerzutów odległych

Parametr	Koszt tygodniowy			
	do 2 lata	3-5 lat	6-10 lat	Po wznowie miejscowej
Monitorowanie pacjentów	34,34 zł	10,28 zł	3,85 zł	34,34 zł

zgodnie z założeniem autorów oryginalnego modelu, w przypadku przebywania pacjenta w stanie zdrowia RF > 10 lat zaprzestaje się dalszego monitorowania stanu zdrowia

Powyższe koszty przypisane są w modelu wszystkim pacjentom w ramieniu obserwacji do momentu wystąpienia przerzutów odległych oraz pacjentom przypisanym do interwencji PEMBR, którzy zakończyli przerwanie leczenia ale nie wystąpiły u nich przerzuty odległe.

Dla pacjentów, którzy znajdują się poza programem lekowym z powodu końcowej progresji choroby oraz bez opcji terapeutycznych (stan zdrowia *przerzuty odległe* oraz wyczerpanie się możliwości leczenia, rozdz. 3.2.3.2, Tabela 15) w analizie przyjęto, że ich stan zdrowia jest monitorowany w ramach wizyt ambulatoryjnych, które mają miejsce co 2 tygodnie (razem 26 wizyt w ciągu roku).

Przyjęto założenie, że podczas tych wizyt wykonywane będą badania przedmiotowe oraz podmiotowe i badania morfologii i biochemii krwi – oznacza to, że koszt pojedynczej wizyty zostanie rozliczony w ramach wizyt specjalistycznej W12.

Tabela 42.
Koszt monitorowania pacjentów poza PL oraz po progresji końcowej choroby

Parametr	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów po progresji	32,50 zł

3.6.4. Koszt leczenia wznowy miejscowej

W oryginalnym modelu zaimplementowano na podstawie badania KEYNOTE-054 dane dotyczące sposobu postępowania z pacjentami w momencie wystąpienia wznowy miejscowej czerniaka (arkusz HCRU). Zgodnie z tymi danymi:

[Redacted text]

[Redacted text]

Koszty powyższych zabiegów wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016, w statystykach JGP za rok 2017 brak danych dotyczących wartości hospitalizacji) [19]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zabiegom. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Tabela 43.
Koszt leczenia wznowy miejscowej

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Resekcja przerzutów tranzytowych		
J33 Średnie zabiegi skórne	-	981,30 zł
Limfadenektomia		
Q18 Duże zabiegi na układzie limfatycznym	3 354	3 180,54 zł
Q19 Średnie zabiegi na układzie limfatycznym	4 835	2 062,98 zł
Q20 Małe zabiegi na układzie limfatycznym	2 137	609,95 zł
Średni koszt	-	2 125,27 zł
Resekcja zmiany skórnej		
J33 Średnie zabiegi skórne	-	981,30 zł

Po uwzględnieniu odsetka pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych sposobów postępowania średni koszt leczenia wznowy miejscowej przedstawia się jak w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszt leczenia wznowy miejscowej

Parametr	Koszt NFZ
Koszt leczenia wznowy miejscowej	

3.6.5. Koszty leczenia AE

W analizie uwzględniono koszty związane z leczeniem następujących zdarzeń niepożądanych:

- biegunka,
- ból stawów (altralgia),
- duszność
- nadczynność tarczycy,
- wysypka
- zmęczenie.

Koszty leczenia biegunki oraz artralgi zostały zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 [20], w której omówiono koszty leczenia zaawansowanego czerniaka w Polsce, w tym koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. Koszty raportowane w publikacji zostały oszacowane w 2012 roku, w związku z czym zostały skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, ang. *Consumer Product Index*) dotyczącego zdrowia (za lata 2013 – 2017) [22–26]. Przyjęte wartości wskaźnika CPI zostały przedstawione poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Wartości CPI dotyczącego zdrowia w latach 2013-2017

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016	2017
CPI	101,8	100,2	101,9	99,2	101,2

dla roku 2018 nie są dostępne dane za cały rok, w związku z czym zrezygnowano z uwzględnienia CPI dla tego roku

Tabela 46.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012

Zdarzenie niepożądane	Koszt w 2012r.	Aktualny koszt
Biegunka	2 860,00 zł	2 984,34zł
Ból stawów (artralgia)	469,92 zł	490,35 zł

Koszty leczenia nadczynności tarczycy, duszności oraz wysypki w stopniu ciężkim wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016, w statystykach JGP za rok 2017 brak danych dotyczących wartości hospitalizacji) [19]. Wyboru grup JGP dokonano w oparciu o przypisane do nich kody ICD-10, tak by w możliwie największym stopniu odpowiadały one rozpatrywanym zdarzeniom. W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.

Tabela 47.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie statystyk JGP NFZ

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Nadczynność tarczycy		
K46 – Ciężkie choroby tarczycy	299	2 754,55 zł
K47 – Choroby tarczycy	11 937	1 476,45 zł
Średni koszt		1 507,68 zł
Duszność		
D37E – Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	4 186	2 315,59 zł
D37F – Inne choroby układu oddechowego < 65 r.ż.	8 514	1 806,63 zł
Średni koszt		1 974,39 zł
Wysypka		
J49 – Łagodne choroby dermatologiczne	-	1 077,35 zł

W przypadku leczenia zmęczenia w analizie przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej 1-go typu przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [21]. Wycenę punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ zawartych między NFZ a świadczeniodawcami w 2018 roku [27] (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt leczenia zmęczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1,08 zł	35,56 zł

Podsumowanie

Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zamieszczono w tabeli poniżej. Średnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w każdym z ramion wyznaczono z uwzględnieniem częstości występowania tych zdarzeń, przedstawionych w rozdziale 3.3. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu wszystkim pacjentom.

Tabela 49.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ
Biegunka	2 984,34 zł
Ból stawów (artralgia)	490,35 zł
Nadczynność tarczycy	1 974,39 zł
Duszność	1 507,68 zł
Wysypka	1 077,35 zł
Zmęczenie	35,56 zł
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu PEMBR	35,58 zł
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu obserwacji	19,96 zł

W modelu obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników przy braku uwzględnienia kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na jego niewielki koszt, a tym samym znikomy wpływ na końcowe wyniki analizy nie przeprowadzono analiz wrażliwości w tym zakresie.

3.6.6. Koszty opieki terminalnej

W przypadku pacjentów, u których w danym cyklu wystąpił zgon ze stanu *przerzuty odległe*, naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia – założono, że wynosi on 1 miesiąc.

Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym [30] uzyskanymi z Informatora o umowach NFZ zawartych między NFZ a świadczeniodawcami w 2018 roku [27]. Średnią wartość punktu wyznaczono jako średnią ważoną, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów (Tabela 50).

Tabela 50.
Jednostkowy koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa	Wycena osobodnia
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	54,73 zł	6,10	333,85 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,09 zł	1,00	53,09 zł

Średni koszt opieki terminalnej ważony sumaryczną liczbą udzielonych świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Sumaryczna liczba kontraktów	Liczba dni ^{a)}	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	6 259 733	30,33	10 126,67 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	4 556 759		1 610,45 zł
Średni koszt			6 538,97 zł

a) liczba dni w miesiącu przy założeniu 52 tygodni w roku

3.7. Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 52.
Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Parametry populacyjne (rozdz. 3.1)			
Wiek początkowy	54 lata	-	KEYNOTE-054
Odsetek kobiet początkowy	38,4%	-	
Obecność mutacji BRAF	45,0%	-	Ługowska 2012
Masa ciała	██████	-	KEYNOTE-006

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Parametry dla prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia (rozdz. 3.2)^a			
RF → LR			
RF → DM	Tabela 5 Tabela 10	Tabela 10	KEYNOTE-054, tablice trwania życia (GUS)
RF → zgon			
LR → DM	Tabela 11	-	KEYNOTE-054
LR → zgon	Tabela 11	-	Baza Flatiron, tablice trwania życia (GUS)
DM → zgon	Tabela 15	-	KEYNOTE-006, NMA, tablice trwania życia (GUS)
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie działań niepożądanych (rozdz. 3.3)			
PEMBR adjuwant	Biegunka	0,8% (4/509)	-
	Ból stawów (artralgia)	0,6% (3/509)	-
	Duszność	0,2% (1/509)	-
	Nadczynność tarczycy	0,2% (1/509)	-
	Wysypka	0,2% (1/509)	-
	Zmęczenie	0,8% (4/509)	-
Strategia oczekiwania	Biegunka	0,6% (3/506)	-
	Ból stawów (artralgia)	0,0% (0/506)	-
	Duszność	0,0% (0/506)	-
	Nadczynność tarczycy	0,0% (0/506)	-
	Wysypka	0,2% (1/506)	-
	Zmęczenie	0,4% (2/506)	-
Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozdz. 3.4)			
Dawkowanie leków (łącznie dawka na podanie)	PEMBR	200 mg co 3 tyg.	-
	IPI	235,89 mg co 3 tyg.	-
	NIWO	480 mg co 4 tyg.	-
	WEM	1920 mg / dobę	-
	KOBI	60 mg / dobę	-
	DAB	300 mg / dobę	-
	TRAM	2 mg / dobę	-
Udział schematów leczenia u chorych z przerzutami, I linia	PEMBR	27,7%	-
	IPI	0,0%	-
	NIWO	30,9%	-
	WEM + KOBI	16,1%	-
	DAB + TRAM	25,3%	-
Udział schematów leczenia u chorych z	PEMBR	niewzględzone	■
	IPI	niewzględzone	■
			Założenie, analiza BIA i dane NFZ

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
przerzutami, II linia	NIWO	niewzględzone	■	
	WEM + KOBI	niewzględzone	■	
	DAB + TRAM	niewzględzone	■	
	brak leczenia	100%	■	
Czas trwania leczenia, PEMBR adjuwant	Wykres 18	-	KEYNOTE-054	
Czas trwania leczenia u chorych z przerzutami	Tabela 20	-	KEYNOTE-006, NMA	
Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 3.5)				
Użyteczność dla stanu RF	■	■ / 0,8400	KEYNOTE, Golicki 2010	
Użyteczność dla stanu LR	■	■ / 0,7030		
Użyteczność dla stanu DM (pre-progression)	■	■ / 0,7030		
Użyteczność dla stanu DM (post-progression)	■	■ / 0,5810		
Zmiana użyteczności, AE w stopniu 3+	■	-	KEYNOTE, Golicki 2010	
Algorytm: zmiana użyteczności vs charakterystyka pacjentów	Zmienna wiek (lata)	niewzględzone	-0,0002587	Ara 2010
	Zmienna wiek ²	niewzględzone	-0,0000332	
	Zmienna płeć (M)	niewzględzone	0,0212126	
	Wartość stała	niewzględzone	0,9508566	
Parametry dotyczące kosztów leków				
Maksymalna cena hurtowa za opakowanie PEMBR	■	■	-	Zamawiający wykaz leków refundowanych
	■	■	-	
Cena jednostkowa (za opak. dla PEMBR lub za mg dla pozostałych) substancji stosowanych u pacjentów z przerzutami (DGL / WLR)	PEMBR	■	■	Dane refundacyjne z komunikatów DGL NFZ, wykaz leków refundowanych
	IPI	209,34 zł	303,72 zł	
	NIWO	41,14 zł	67,08 zł	
	WEM	0,27 zł	0,53 zł	
	KOBI	11,12 zł	20,86 zł	
	DAB	2,78 zł	3,85 zł	
	TRAM	87,14 zł	436,59 zł	
Koszt podania leków (na podanie)	PEMBR	486,72 zł	-	Katalog NFZ
	NIWO	486,72 zł	-	
	IPI	486,72 zł	-	
	WEM / KOBI	0,00 zł	-	
	DAB / TRAM	0,00 zł	-	
Koszt badania mutacji BRAF V600	1 297,96 zł	-	Statystyki JGP, katalog NFZ, założenia	
Koszt monitorowania stanu zdrowia	pacjent w PL, PEMBR	70,33 zł / tydz.	-	katalog NFZ, projekt programu lekowego, założenie
	pacjent w PL, NIWO	70,33 zł / tydz.	-	
	pacjent w PL, IPI	25,71 zł / tydz.	-	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
pacjent w PL, WEM + KOB1	83,40 zł / tydz.	-	Polskie wytyczne postępowania z pacjentami z czerniakiem skóry, katalog NFZ, założenia
pacjent w PL, DAB + TRAM	110,71 zł / tydz.	-	
poza PL oraz bez LR i DM, do 2 lata	34,34 zł / tydz.	-	
poza PL oraz bez LR i DM, do 3-5 lat	10,28 zł / tydz.	-	
poza PL oraz bez LR i DM, 6-10 lata	3,85 zł / tydz.	-	
poza PL po LR i bez DM	34,34 zł / tydz.	-	
po progresji ze stanu DM	32,50 zł / tydz..	-	
Koszt leczenia wznowy miejscowej	██████████	-	Statystyki JGP, KEYNOTE-054, założenia
Średni koszt leczenia AE, PEMBR	35,58 zł	-	Ługowska 2012, statystyki JGP, katalog NFZ
Średni koszt leczenia AE, strategia oczekiwania	19,96 zł	-	
Koszt opieki terminalnej	6 538,97 zł	-	NFZ, założenia

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia i zasada działania

Metodyka i charakterystyka modelu

- Rozwój choroby modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 1 tydzień. W obliczeniach modelu istnieje opcjonalna możliwość uwzględnienia korekty połowy cyklu.
- Maksymalna długość horyzontu czasowego wynosi 50 lat i jest ona tożsama z horyzontem dożywotnym.
- W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia: *brak nawrotu / wolny od choroby*, *wznowa miejscowa*, *przerzuty odległe* oraz *zgon*. Taka sama struktura modelu została wykorzystana w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub schematem dabrafenib + trametynib, które są obecnie oceniane przez agencję NICE [57], [53].
- W obliczeniach uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5,0% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej.

Populacja, interwencje

- Populację docelową analizy stanowią pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego, którego szczegółowe kryteria włączenia opisano w rozdziale 2.3.
- Na charakterystykę wejściową kohorty składają się średni wiek oraz struktura płci, których wartości wpływają na wyjściowe ryzyko zgonu. Ponadto konieczne jest określenie wartości dla masy ciała (wpływa na dawkę ipilimumabu, stosowanego w stanie *przerzuty odległe*) oraz odsetka pacjentów z mutacją BRAF (wpływa na średnie udziały terapii w stanie *przerzuty odległe*).
- Interwencją ocenianą w modelu jest pooperacyjna terapia uzupełniająca PEMBR. Komparatorem jest strategia określania jako oczekiwanie (*watchful waiting*), będąca obecną praktyką kliniczną w Polsce.

Skuteczność, progresja, bezpieczeństwo

- W momencie rozpoczęcia symulacji wszyscy pacjenci z populacji docelowej znajdują się w stanie *brak nawrotu / wolny od choroby (RF)* oraz zostają przypisani do jednej z dwóch interwencji: terapia uzupełniająca PEMBR lub strategia oczekiwania.

- W kolejnych cyklach możliwe jest przejście do jednego ze stanów: *wznowa miejscowa (LR)*, *przerzuty odległe (DM)* oraz *zgon*. Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia określono na podstawie następujących źródeł danych:
 - przejścia ze stanu RF:
 - RF → LR: badanie KEYNOTE-054,
 - RF → DM: badanie KEYNOTE-054,
 - RF → zgon: badanie KEYNOTE-054, dane z tablic trwania życia.
 - przejścia ze stanu LR:
 - LR → DM: dane z rejestru / bazy danych Flatiron,
 - LR → zgon: badanie KEYNOTE-054, założenia (jak w oryginalnym modelu), dane z tablic trwania życia.
 - przejścia ze stanu DM:
 - DM → zgon: dane z randomizowanych badań klinicznych uzyskane z: badania KEYNOTE-006, metaanalizy sieciowej badań klinicznych przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu, dane z tablic trwania życia.
- W przypadku progresji do stanu DM, bez względu czy nastąpi ona u pacjenta w ramieniu pembrolizumabu czy strategii oczekiwania, pacjenci kwalifikują się do terapii za pomocą jednego ze schematów finansowanych w Polsce w terapii zaawansowanego / uogólnionego czerniaka skóry.
- W modelu istnieje możliwość uwzględnienia maksymalnie dwóch linii leczenia w stanie DM.
 - dla schematów stosowanych w pierwszej linii:
 - określone są ich udziały, w warunkach polskich na podstawie danych raportowanych przez NFZ oraz odpowiednich założeń,
 - skuteczność określono na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych (dla punktów końcowych PFS oraz OS, czas trwania leczenia określony jest zgodnie z PFS),
 - dla schematów stosowanych w drugiej linii, o ile uwzględnione:
 - określone są ich udziały, w warunkach polskich na podstawie odpowiednich założeń,
 - przyjęty jest średni czas trwania leczenia równy 21 tygodni.
- W zakresie oceny bezpieczeństwa w modelu uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane występujące w ramach terapii uzupełniającej PEMBR lub podczas stosowania strategii oczekiwania. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla terapii stosowanych w ramach leczenia po przejściu choroby do postaci uogólnionej. Jest to podejście konserwatywne ze względu na niższy odsetek pacjentów z odległymi przerzutami w ramieniu interwencji ocenianej niż w ramieniu komparatora.

Użyteczności

- Dla każdego ze stanów zdrowia w modelu określono, na podstawie wyników badania KEYNOTE-054 lub na podstawie danych z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania, odpowiednią wartość użyteczności.

- W modelu istnieje możliwość opcjonalnego uwzględnienia spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych lub zależności między użytecznością a charakterystyką symulowanej kohorty (wiek, rozkład płci).

Koszty

- W obliczeniach analizy uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania świadczeń nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów, w związku z czym wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
- W modelu dostosowanym do warunków polskich uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków (PEMBR w populacji docelowej oraz stosowane u pacjentów po wystąpieniu *przerzutów odległych*), podania leków, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia i stanu zdrowia (w PL oraz poza PL), leczenia wznowy miejscowej, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki terminalnej (w przypadku zgonu ze stanu *przerzuty odległe*).
- Wartości dla poszczególnych kategorii kosztowych określono w oparciu o: dane otrzymane od Zamawiającego, dane refundacyjne NFZ, katalogi NFZ oraz wykaz leków refundowanych, statystyki JGP NFZ, publikacji Ługowska 2012 [20] oraz tam gdzie było konieczne, na podstawie odpowiednich założeń.

Zużycie zasobów

- Pacjenci w stanie zdrowia RF oraz przypisani do leczenia PEMBR:
 - otrzymują leczenie maksymalnie przez 1 rok, zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego. W pierwszym roku terapii możliwe jest wcześniejsze przerwanie leczenia z przyczyn klinicznych (progresja choroby, zdarzenia niepożądane). Odsetek pacjentów przerywających leczenie w kolejnych cyklach oraz wcześniej niż po roku terapii określony jest w modelu na podstawie szczegółowych danych z badania KEYNOTE-054.
 - pacjentom włączanym do programu lekowego w trakcie trwania leczenia naliczany jest koszt leków.
 - w trakcie trwania leczenia pacjentom naliczany jest koszt związany z monitorowaniem terapii w ramach programu lekowego oraz jednorazowo na początku symulacji naliczany jest koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.
 - w przypadku przerwania leczenia oraz braku progresji do stanu DM naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza programem lekowym.
- Pacjentom w stanie zdrowia RF oraz przypisanych do strategii obserwacji:
 - nie jest naliczany koszt leków,
 - występują koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia (taki sam dla stanów RFS i LR) pacjenta poza programem lekowym,
 - jednorazowo na początku symulacji naliczany jest koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

- W przypadku progresji do stanu LR, bez względu czy nastąpi ona u pacjenta w ramieniu pembrolizumabu czy strategii oczekiwania naliczany jest jednorazowy koszt leczenia wznowy miejscowej.
- Sposób naliczania kosztów w stanie DM jest następujący:
 - w czasie trwania terapii pierwszej linii naliczane są odpowiednie koszty leków i ich podania, koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (tylko dla terapii pierwszej linii), aż do momentu przerwania leczenia (progresja, zgon) lub końca horyzontu analizy,
 - w przypadku zakończenia terapii pierwszej linii z powodu progresji choroby do końca życia lub końca horyzontu czasowego naliczany jest koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza programem lekowym.
 - w czasie trwania terapii pierwszej drugiej linii (o ile uwzględniona) naliczane są odpowiednie koszty leków i ich podania. Nie jest naliczany koszt diagnostyki w programie lekowym.
 - w przypadku przejścia ze stanu DM do stanu *zgon* naliczany jest jednorazowy koszt opieki terminalnej.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 53).

Tabela 53.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Arkusze wprowadzające	
Title	Strona tytułowa modelu.
Model Overview	Arkusz zawierający informacje na temat celu analizy, perspektywy, podstawowych założeń, komparatora, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Model Schema	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Specifications	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Arkusze wynikowe (Model Results)	
Disaggregated Base-Case Results	Arkusz przedstawiający szczegółowe wyniki analizy podstawowej lub dla innego wybranego scenariusza.
Summary Base-Case Results	Arkusz przedstawiający podsumowanie wyników analizy podstawowej / innego wybranego scenariusza.
PSA Setup	Arkusz zawierający zestawienie danych wejściowych analizy probabilistycznej oraz na którym uruchamia się obliczenia analizy probabilistycznej.

Arkusz	Charakterystyka
PSA Results	Arkusz zawierający wyniki analizy probabilistycznej.
Arkusze z danymi (Model Inputs)	
Effectiveness	Arkusz zawierający dane dotyczące skuteczności porównywanych interwencji oraz schematów leczenia stosowanych u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych.
Efficacy Validation	Arkusz na którym porównano estymowane krzywe dotyczące skuteczności porównywanych interwencji względem krzywych uzyskanych bezpośrednio w badaniu KEYNOTE-054.
Utility	Arkusz zawierający dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia.
Parameter Estimates	Arkusz na którym zestawiono wartości współczynników krzywych parametrycznych, na podstawie których określono skuteczność porównywanych interwencji.
Tx Duration	Arkusz zawierający dane dotyczące czasu trwania leczenia.
Drug & Admin Costs	Arkusz zawierający dane dotyczące kosztów leków oraz ich podania.
Market Shares	Arkusz zawierający dane dotyczące udziałów schematów leczenia stosowanych u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych, wraz ze wskazaniem maksymalnego kosztu leczenia.
HCRU	Arkusz zawierający zestawienie danych kosztowych dla wszystkich uwzględnionych kategorii za wyjątkiem kosztu leków i leczenia zdarzeń niepożądanych.
Safety	Arkusz zawierający dane dotyczące zdarzeń niepożądanych: częstość występowania, koszty leczenia, spadek użyteczności.
Indirect Costs	Arkusz określający koszty pośrednie, nieaktywne ze względu na brak uwzględnienia takich kosztów w analizie.
Life Tables	Arkusz zawierający dane z tablic trwania życia oraz na którym obliczone jest wyjściowe ryzyko zgonu w populacji.

Użytkownik ma możliwość wprowadzenia ustawień / danych dla parametrów wykorzystywanych w obliczeniach modelu na arkuszu *Specifications* lub na poszczególnych arkuszach sekcji *Model Inputs*. Niektóre spośród przycisków ustawień wejściowych znajdują się zarówno na arkuszu *Specifications* jak i na innych arkuszach z danymi (i są one kompatybilne, tzn. wystarczy zmienić ustawienia tylko w jednym miejscu, w drugim zmiana ma charakter automatyczny).

Na arkuszu *Specifications* wyróżniono następujące sekcje:

- *Time horizon & discounting* – umożliwia wybór horyzontu czasowego analizy, włączenia lub wyłączenia dyskontowania oraz uwzględnienia korekty połowy cyklu wg metody oryginalnego modelu,
- *Patient characteristics* – przedstawia wartości parametrów związanych z charakterystyką symulowanej kohorty,
- *Effectiveness* – umożliwia wybór metody wyznaczenia krzywych parametrycznych określających skuteczność porównywanych interwencji. Część z ustawień znajduje się również na arkuszu z danymi o tej samej nazwie, tj. *Effectiveness*.
- *Utility* – umożliwia wybór źródła danych dla użyteczności stanów zdrowia oraz uwzględnienia / wyłączenia zależności użyteczność vs charakterystyka symulowanej kohorty. Takie same ustawienia znajdują się również na arkuszu z danymi o tej samej nazwie, tj. *Utility*.

- *Drug & administration costs* – umożliwia wybór ustawień związanych z kosztami, w tym ustawienia wariantu analizy [REDACTED].
- *Health care resource use* – w modelu dostosowanym wskazuje źródło danych na podstawie których obliczono koszt opieki terminalnej.
- *Safety* – umożliwia sposób uwzględnienia w obliczeniach analizy wpływu zdarzeń niepożądanych (koszty, spadek użyteczności). Takie same ustawienia znajdują się również na arkuszu z danymi o tej samej nazwie, tj. *Safety*.

4.3. Dostosowanie modelu do warunków polskich

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu do warunków polskich dokonano następujących zmian i modyfikacji:

[REDACTED]

- modyfikacja wartości progu opłacalności,
- wyznaczenie ceny progowej preparatu Keytruda®,
- modyfikacja danych wejściowych i ustawień parametrów analizy,
- modyfikacja formuł obliczeniowych dla parametrów kosztowych, aby umożliwić sposób ich naliczania w sposób właściwy dla warunków polskich.

5. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli znajduje się zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności. Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach. Na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Tabela 59.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
1a	Horyzont czasowy (dożywotni)	2 lata	rozd. 2.6
1b		7 lat	
2	Dyskontowanie (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	rozd. 2.10
3a	Efektywność, PEMBR vs strategia oczekiwania, krzywe parametryczne (niezależnie dla obu ramion)	Model proporcjonalnego hazardu, stały efekt w czasie	rozd. 3.2.1
3b		Model proporcjonalnego hazardu, zmienny efekt w czasie	
4	Leczenie w stanie przerzuty odległe (tylko I linia)	I i II linia	rozd. 3.4
5a	Użyteczność stanów zdrowia (KEYNOTE-054, polskie normy)	KEYNOTE-054, normy UK	rozd. 3.5.1
5b		Middleton 2017	
6	Użyteczność vs charakterystyka populacji (wiek, płeć) (nieuwzględniona)	Uwzględniona na podstawie algorytmu Ara 2010	rozd. 3.5.3
7	Ceny jednostkowe leków stosowanych u pacjentów z przerzutami	Na podstawie wykazu leków refundowanych	rozd. 3.6.1.2

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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

8. Walidacja

8.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców [8]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona poprzez sprawdzenie wykorzystanych formuł obliczeniowych. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Przeprowadzona korekta dokonanych na potrzeby dostosowania modelu zmian nie wykazała błędów. Podczas adaptacji modelu do warunków polskich nie ingerowano w jego oryginalną strukturę.

8.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1, A.2) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność terapii uzupełniającej PEMBR względem strategii oczekiwania w populacji pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III zaawansowania, która jest obecnie przedmiotem oceny przez agencje NICE [57].

Odnaleziona analiza opiera się na tym samym modelu obliczeniowym, który stanowi załącznik niniejszej analizy. Z tego względu założenia pomiędzy analizą ocenianą przez NICE a niniejszą analizą są zbieżne. W szczególności taka sama jest metodyka, na podstawie której określono skuteczność porównywanych interwencji jak i schematów leczenia stosowanych u pacjentów po przejściu do stanu zdrowia *przerzuty odległe*. Z tego względu różnice w wynikach w zakresy LY oraz QALY uzyskanych pomiędzy analizą ocenianą przez NICE a niniejszą analizą wynikają wyłącznie z powodu zmiany danych wejściowych oryginalnego modelu pomiędzy analizami.

W ramach porównania danych wejściowych w analizie ocenianej przez NICE a niniejszą analizą stwierdzono różnice w danych wejściowych mających wpływ na wyniki w zakresie LY oraz QALY w obszarach przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Walidacja wyników niniejszej analizy względem analizy dla PEMBR ocenionej przez NICE

Parametr / dane	Analiza NICE	Niniejsza analiza	Komentarz
Tablice trwania życia	brytyjskie	polskie	nie dostosowywano w ramach porównania analiz ^a
Leczenie w stanie DM	stosowane różne schematy po progresji w UK oraz w Polsce; w analizie NICE ukryte dane w zakresie HR'ów		nie dostosowywano ^b

Parametr / dane	Analiza NICE	Niniejsza analiza	Komentarz
Użyteczności stanów zdrowia	KEYNOTE-054, normy UK + Beusterien 2009 [55] RF: 0,870 LR: 0,830 DM (pre-progression): 0,775 DM (post-progression): 0,590 zmiana Qol dla charakterystyki uwzględniona	KEYNOTE-054, normy polskie	dostosowano
Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	KEYNOTE-054, normy UK	KEYNOTE-054, normy polskie	dostosowano
Zmiana użyteczności vs zmiana charakterystyki symulowanej kohorty	Uwzględniona	Nieuwzględniona	dostosowano
Korekta połowy cyklu	Uwzględniona	Nieuwzględniona	dostosowano

a) nieznaczny wpływ na wyniki końcowe analizy – w obliczeniach przyjmowano wyższą wartość ryzyka zgonu spośród obliczonych na podstawie tablic trwania życia lub danych z badań klinicznych – najczęściej wykorzystywano drugie ze źródeł;
b) przyjmując ze wartości HR w analizie NICE analogiczne lub zbliżone jak w otrzymanym oryginalnym modelu oraz po analizie danych o udziałach stosowanych schematów można powiedzieć, że średnia skuteczność schematów po wystąpieniu przerzutów odległych jest zbliżona między analizą NICE a niniejszą analizą.

W celu dokonania walidacji wyników pomiędzy analizami zmodyfikowano dane wejściowe dla czterech z sześciu wymienionych wyżej parametrów. [REDACTED]

[REDACTED]. Porównanie wyników przedstawia poniższa tabela.

Tabela 66.
Walidacja wyników niniejszej analizy względem analizy dla PEMBR ocenionej przez NICE

Wyniki	Analiza NICE		Niniejsza analiza po dostosowaniu danych	
	Pembrolizumab	Strategia obserwacji	Pembrolizumab	Strategia obserwacji
LY	9,79	6,61	■	■
QALY	7,91	5,18	■	■

W trakcie prac nad niniejszą analizą odnaleziono dodatkowo dwie analizy ekonomiczne dla innych schematów stosowanych w leczeniu uzupełniającym po resekcji czerniaka w stadium III, które również są oceniane przez agencję NICE:

- dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem dla chorych z mutacją BRAF [53],
- niwolumab w monoterapii (w tym chorzy w stadium III i IV) [58].

W pierwszej z nich w obliczeniach wykorzystano model składający się z 4 stanów zdrowia, takich samych jak w modelu wykorzystanym w obliczeniach niniejszej analizy. Pomimo tego istnieje znaczna różnica w zakresie modelowania przebiegu choroby w stanie *zdrowia przerzuty* odległe pomiędzy analizami. W odnalezionej analizie liczba QALY dla tego stanu została przypisana na podstawie oszacowań uzyskanych w innych analizach ekonomicznych przeprowadzonych w populacji chorych z zaawansowanym czerniakiem. Również modelowanie prawdopodobieństw przejść między

wcześniejszymi stanami zdrowia w modelu nie jest takie samo między niniejszą a odnalezioną analizą. Efekty zdrowotne dyskontowano za pomocą 3,5% stopy dyskontowej.

Wyniki odnalezionej analizy wskazują, że w dożywotnym horyzoncie czasowym zastosowanie strategii obserwacji przyniesie dla pacjenta 9,99 LY oraz 7,66 QALY i są [REDACTED] niż w niniejszej analizie oraz analizie dla PEMBR ocenionej przez NICE [57]. Nie udało się wygenerować wyników za pomocą niniejszego modelu z uwzględnieniem metody wyznaczenia skuteczności strategii obserwacji jak w analizie dla dabrafenib + trametynib.

W drugiej z odnalezionych dodatkowo analiz, pomimo że ocenianą interwencję (niwolumab) porównano względem strategii oczekiwania, to ze względu na dostępność danych klinicznych nie ma możliwości bezpośredniego porównania skuteczności tych interwencji i konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Wykorzystany w obliczeniach model charakteryzuje się inną strukturą niż w niniejszej analizie, m.in. brak jest stanu zdrowia *wznowa miejscowa* lub innego jemu odpowiadającego. Uzyskane wyniki w zakresie oczekiwanego przeżycia dla strategii oczekiwania wynoszą 13,87 lat i są znacznie wyższe niż w innych analizach (jedną z przyczyn może być brak uwzględnienia dyskontowania dla tego punktu końcowego, ale na podstawie częściowo ukrytego opisu metodyki nie udało się jednoznacznie określić przyczyny rozbieżności). Wyniki w zakresie QALY nie są widoczne. Zdecydowano się na nieuwzględnianie porównania wyników niniejszej analizy względem odnalezionej analizy dla niwolumabu [58] w procesie walidacji.

8.3. Walidacja zewnętrzna

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium III zaawansowania. Odnaleziono natomiast źródła danych pozwalające na dokonanie walidacji estymowanych krzywych przeżycia dla strategii oczekiwania.

W badaniu Eggermont 2016 [38] porównano wyniki pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III otrzymujących ipilimumab lub placebo. Mediana okresu obserwacji dla którego uzyskano wyniki wynosi 5,3 roku, a zatem porównano wyniki dla 5 lat badania / symulacji modelu dla: przeżycia wolnego od choroby (RFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez przerzutów odległych (DMFS). W niniejszej analizie uzyskano zbliżone wartości jak w badaniu Eggermont 2016.

Tabela 67.
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Eggermont 2016 dla placebo

Lata	RFS		DMFS		OS	
	Eggermont 2016	Wyniki analizy	Eggermont 2016	Wyniki analizy	Eggermont 2016	Wyniki analizy
1	58%	[REDACTED]	63%	[REDACTED]	88%	[REDACTED]
2	42%	[REDACTED]	52%	[REDACTED]	74%	[REDACTED]
3	35%	[REDACTED]	43%	[REDACTED]	63%	[REDACTED]

Lata	RFS		DMFS		OS	
	Eggermont 2016	Wyniki analizy	Eggermont 2016	Wyniki analizy	Eggermont 2016	Wyniki analizy
4	32%	■	40%	■	59%	■
5	30%	■	39%	■	54%	■

W badaniu Hauschild 2018 [59] przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu III oraz z mutacją BRAF otrzymujących leczenie schematem dabrafenib + trametynib lub przypisanych do grupy placebo. W publikacji przedstawiono 4-letnie krzywe dla RFS oraz DMFS. W przypadku RFS uzyskano podobne wyniki (nieznacznie niższy wskaźnik niż w Hauschild 2018). Natomiast w przypadku DMFS zaobserwowano dużą różnicę.

Tabela 68.
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Hauschild 2018 dla placebo

Lata	RFS		DMFS	
	Hauschild 2018	Wyniki analizy	Hauschild 2018	Wyniki analizy
1	56%	■	70%	■
2	44%	■	60%	■
3	40%	■	57%	■
4	38%	■	56%	■

Należy zauważyć, że porównanie punktów końcowych dla RFS i DMFS pomiędzy badaniami Hauschild 2018 a Eggermont 2016 wskazuje na inny odsetek pacjentów, u którego wystąpią dane zdarzenia kliniczne. A zatem prawdopodobną przyczyną rozbieżności wskazanych w powyższej tabeli jest inna charakterystyka pacjentów włączonych do badania klinicznego opisanego w publikacji Hauschild 2018, względem charakterystyki pacjentów w badaniu opisanym w publikacji Eggermont 2016 oraz w badaniu KEYNOTE-054. Ewentualna rozbieżność w tym zakresie mogła również wpłynąć na wyższe wartości dla LY oraz QALY w odnalezionej analizie ekonomicznej dla terapii dabrafenib + trametynib [53].

9. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. Ograniczenia

- Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem dostarczonego przez Zamawiającego modelu ekonomicznego, składającego się z czterech stanów zdrowia. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich nie ingerowano w strukturę modelu, w tym w metodykę na podstawie której określono prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia. Z tego względu ewentualne ograniczenia oryginalnego modelu w tym zakresie przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.
- Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej (wiek, rozkład płci). Jedynym parametrem charakterystyki symulowanej kohorty określonym na podstawie polskich źródeł danych jest odsetek pacjentów z mutacją BRAF w grupie chorych z przerzutowym czerniakiem (stan modelu *przerzuty odległe*).
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-054 oraz z uwzględnieniem polskich norm użyteczności. Jak wskazują te dane, w porównaniu z danymi z innych badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania, wystąpienie przerzutów odległych nie skutkuje znacznym spadkiem jakości życia pacjentów, w związku z czym użyteczność stanu zdrowia *przerzuty odległe* jest prawdopodobnie zawyżona.
- W wariacie podstawowym analizy ceny leków refundowanych w programach lekowych (za wyjątkiem pembrolizumabu) określono na podstawie danych refundacyjnych NFZ. W rzeczywistości ceny te, po uwzględnieniu wszystkich ewentualnych rabatów i zasad umów podziału ryzyka mogą być inne.
- Postępowanie z pacjentami w momencie wystąpienia wznowy miejscowej przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-054. W polskiej praktyce klinicznej sposób postępowania z pacjentem, a tym samym koszt leczenia, może być inny.
- W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów poza programem lekowym oraz z opieką terminalną konieczne było przyjęcie założeń zarówno dla sposobu postępowania jak i zasad wyceny. W rzeczywistości faktyczne koszty związane z występowaniem tych zdarzeń mogą być inne.
- W analizie przyjęto, że wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego, w związku z czym przyjęto, że wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wynikami uzyskanymi z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego. W rzeczywistości z różnych przyczyn może dochodzić do współpłacenia pacjentów za leczenie.

12. Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w uzupełniającej pooperacyjnej terapii pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III względem aktualnie stosowanej praktyki klinicznej w ramach proponowanego programu lekowego.

Obecnie dla pacjentów z populacji docelowej analizy w Polsce nie stosuje się aktywnego leczenia, prowadzona jest wyłącznie tzw. obserwacja. Niestety efekty kliniczne takiego postępowania nie są zadowalające. Biorąc pod uwagę ewentualny dostęp do innowacyjnej terapii, jaką niewątpliwie byłaby dla pacjentów z populacji docelowej w Polsce pooperacyjna terapia uzupełniająca za pomocą PEMBR przyczyniłby się do istotnego wydłużenia oczekiwanego przeżycia oraz poprawy jego jakości.

Niniejsza analiza została przygotowana w oparciu o model otrzymany od Zamawiającego. Ten sam model ekonomiczny stanowi podstawę analizy ekonomicznej dla PEMBR w tym samym wskazaniu, która jest obecnie na etapie analizy przez agencję NICE [57]. Ograniczeniem modelu może być potrzeba ekstrapolacji danych z krótkoterminowych badań klinicznych do dłuższego horyzontu czasowego. Trzeba zaznaczyć, że dla ekstrapolacji na podstawie danych z badania KEYNOTE-054, stanowiącego punkt wyjścia w analizie, autorzy oryginalnego modelu testowali wiele wariantów oraz różne metody prognozowania danych. Tak szerokie podejście pozwoliło na wybór krzywych parametrycznych oddających możliwie najlepsze dopasowanie do danych rzeczywistych. Nie bez znaczenia są wyniki przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu oraz w ramach niniejszej analizy walidacji zewnętrznej, która wskazuje na zgodność pomiędzy krzywymi dla strategii oczekiwania w badaniach klinicznych a otrzymanych na podstawie parametrów niniejszej analizy.

[Redacted content]

Trzeba zwrócić uwagę, że uzyskane w ramach przeprowadzonych oszacowań wyniki w zakresie uzyskanych lat życia, wskazują na [REDACTED]

W wariancie podstawowym analizy zdecydowano się na przyjęcie wartości użyteczności z badania KEYNOTE-054 po uwzględnieniu polskich norm użyteczności dla kwestionariusza EQ-5D. Ograniczeniem związanym z wyborem takiego źródła danych jest przyjęcie nieintuicyjnie wysokiej wartości użyteczności dla stanu zdrowia związanego z występowaniem przerzutów odległych. Niemniej jak zauważono wcześniej, wyniki uzyskane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości, gdzie testowano m.in. alternatywne dane dla użyteczności stanów zdrowia prowadzą do uzyskania zbliżonych wyników.

Podejmując pozytywną decyzję refundacyjną dla PEMBR w analizowanym wskazaniu należy zwrócić uwagę na zapisy obecnych programów lekowych, dedykowanych dla pacjentów z zaawansowaną / nieoperacyjną postacią czerniaka. W niniejszej analizie przyjęto założenie, że po wystąpieniu przerzutów odległych stosowane schematy leczenia będą takie same zarówno w ramieniu PEMBR jak i obserwacji. Oznacza to, że w szczególności po zakończeniu 52 tyg. leczenia, ale również po niepowodzeniu terapii uzupełniającej PEMBR w populacji docelowej, będzie możliwe otrzymanie kolejnej linii leczenia za pomocą PEMBR. Wg zapisów programu B.59 w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie jest możliwe zastosowanie sekwencji leczenia pembrolizumab → niwolumab lub odwrotnie. Ewentualnie rozpoczęcie refundacji PEMBR w uzupełniającej pooperacyjnej terapii pacjentów z czerniakiem skóry w stadium III będzie wymagać ewentualnych zmian zapisów obecnie dostępnych programów lekowych.

W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z czerniakiem skóry. Tymczasem należy podkreślić, że choroba ta dotyczy ludzi będących w wieku produkcyjnym. Wg danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w roku 2017 z powodu rozpoznania C.43 czerniak skóry łączna liczba dni absencji chorobowej wyniosła 101,5 tys. dni oraz wystawiono niemal 5,5 tys. zaświadczeń lekarskich [60]. Ze względu na charakter jednostki chorobowej można przypuszczać, że większość z nich dotyczyła chorych w zaawansowanych stadiach choroby.

13. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w pooperacyjnej uzupełniającej terapii czerniaka skóry. HTA Consulting.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w pooperacyjnej uzupełniającej terapii czerniaka skóry. HTA Consulting.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (16.10.2018).
4. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab). Komisja Europejska Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181212143102/anx_143102_pl.pdf.
5. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
6. (2018) Aktualna praktyka kliniczna w terapii adjuwantowej czerniaka III stadium po resekcji – ankieta ekspercka [dane poufne].
7. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schaetzen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 110(1):.
8. Global cost-effectiveness model for pembrolizumab for the adjuvant treatment of melanoma patients with high-risk stage III melanoma after lymph node involvement who have undergone complete resection.
9. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (16.10.2018).
10. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. (2004) The natural course of cutaneous melanoma. *Journal of Surgical Oncology* 86(4):172–178.
11. Mervic L. (2012) Time Course and Pattern of Metastasis of Cutaneous Melanoma Differ between Men and Women. *PLoS ONE* 7(3):e32955.
12. Projekt programu lekowego: Leczenie uzupełniające, pooperacyjne, czerniaka skóry pembrolizumabem (ICD-10: C43).
13. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* 378(19):1789–1801.
14. Flatiron baza danych. Dostęp: <https://flatiron.com/publications/>.
15. Zarządzenie Nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72019dgl,6868.html>.
16. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (tekst ujednolicony zarządzenia). Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl,6864.html>.
17. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (30.10.2018).
18. Zarządzenie Nr 134/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia z dnia 28 grudnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/2,strona.html>.
19. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki JGP. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (25.10.2018).

20. Ługowska Iwona ZM, Wysoki Piotr RP, Barszcz Elżbieta JM. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
21. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (25.10.2018).
22. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-styczen-grudzien-2013-r-,2,20.html> (25.10.2018).
23. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html> (25.10.2018).
24. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html> (25.10.2018).
25. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html> (25.10.2018).
26. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,2,74.html> (25.10.2018).
27. NFZ - Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (25.10.2018).
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>.
29. Interaktywne Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem (IKARpro). Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
30. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (25.10.2018).
31. GUS. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html> (31.10.2018).
32. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
33. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank C, Petrella TM, i in. (2017) Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet* 390(10105):1853–1862.
34. (2018) Trwanie życia w 2017 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>.
35. Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. (2017) Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. *Med Decis Making* 37(4):340–352.
36. Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. (2017) Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Medical Decision Making* 37(4):427–439.
37. Woods BS, Sideris E, Palmer SJ, Latimer N, Soares MFO. (2017) NICE DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. NICE Decision Support Unit Dostęp: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>.
38. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, i in. (2016) Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine* 375(19):1845–1855.
39. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (Keytruda®) w pooperacyjnej uzupełniającej terapii czerniaka skóry. HTA Consulting.

40. Rutkowski P, Wysocki P, Nasierowska-Guttmejer A. (2019) Czerniaki skóry. *Cutaneous melanomas. Oncology in Clinical Practice*.
41. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
42. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist (trametynyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mekinist-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
43. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
44. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
45. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl-0.pdf (5.11.2018).
46. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_pl.pdf (5.11.2018).
47. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319/history>.
48. Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab. TA357. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta357> (24.10.2018).
49. Middleton MR, Atkins MB, Amos K, Wang PF, Kotapati S, Sabater J, Beusterien K. (2017) Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC Cancer* 17(1):.
50. Kaehler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Haalck T, Heinzerling L, Kornek T, Livingstone E, Loquai C, Maul LV, Lang BM, Schadendorf D, Stade B, Terheyden P, Utikal J, i in. (2016) Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) α -2b toxicities (the DeCOG "GERMELATOX survey") versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy: *Medicine* 95(46):e5375.
51. Kähler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Livingstone E, Loquai C, Müller-Brenne T, Schadendorf D, Utikal J, Wagner T, Augustin M. (2018) The outweigh of toxicity versus risk of recurrence for adjuvant interferon therapy: a survey in German melanoma patients and their treating physicians. *Oncotarget* 9(40):26217–26225.
52. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 13(2):289–297.
53. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance [TA544]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544/evidence>.
54. Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, Haluska FG, Slingluff CL, Atkins MB, Sock DE, Kirkwood JM, Nease RF. (2001) Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J. Clin. Oncol.* 19(3):812–823.
55. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer* 101(3):387–389.
56. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health* 13(5):509–518.
57. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553>.
58. Nivolumab for adjuvant treatment of resected stage III and IV melanoma. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10286/documents>.
59. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, i in. (2018) Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 36(35):3441–3449.
60. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
61. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. TA366. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366> (24.10.2018).
62. SMC 1086/15. Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. This submission relates to use in adults previously untreated with

- ipilimumab. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-108615/> (24.10.2018).
63. SMC 1087/15. Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. This submission relates to use in adults previously treated with ipilimumab. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-resubmission-108715/> (24.10.2018).
 64. Keytruda for Metastatic Melanoma. pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Dostęp: <https://cadth.ca/keytruda-metastatic-melanoma-details> (24.10.2018).
 65. Lang H, Chang CW, Chang W, Yang C, Yang M. (2018) Cost-effectiveness of immunotherapy strategies for advanced melanoma in Taiwan. Dostęp: <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/83823?pdfid=55389> (24.10.2018).
 66. Lu T, Hay J. (2016) Cost-effectiveness of Pembrolizumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Dostęp: <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/62526?pdfid=44556> (24.10.2018).
 67. Wang J, Chabot I, El-Hadi W, Xu R, Pellissier J, Iliopoulos I. (2016) Cost-Effectiveness of Pembrolizumab (Keytruda®) Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma in Canada. Dostęp: <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/62255?pdfid=44450> (24.10.2018).
 68. Wang J, Pellissier J, Xu R, Liu F, Stevinson K, Chmielowski B. (2016) Cost Effectiveness of Pembrolizumab (Keytruda®) Versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma in the United States. *Value in Health* 19(3):A154.
 69. Lee D, Amadi A, Sabater J, Ellis J, Johnson H, Roskell N, Meng Y, Patterson K. (2016) Cost Effectiveness of Nivolumab in Combination with Ipilimumab for the Treatment of Advanced Melanoma Patients in England. *Value in Health* 19(7):A731.
 70. Hirst A, Paly V, Diamantogiannis F, Guilmet C, Polanco SC, Sabater J, Chirita O. (2017) Cost-Effectiveness of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in First-Line Treatment of Advanced Melanoma in Three European Countries Using 28-Month Overall Survival from Checkmate 067. *Value in Health* 20(9):A432.
 71. Marriott E, Praet C, Aguiar-Ibáñez R, Pellissier J, Xu R, Wang J. (2015) Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Unresectable Metastatic Melanoma After Progression with Ipilimumab in England. *Value in Health* 18(7):A453.
 72. Miguel LS, Lopes FV, Pinheiro B, Wang J, Xu R, Pellissier J, Laires PA. (2017) Cost Effectiveness of Pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal. *Value in Health* 20(8):1065–1073.
 73. Pike E, Torkilseng EB, Saeterdal I, Jimenez E, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. *A Health Technology Assessment of the New Drugs for Inoperable or Metastatic Malignant Melanoma Patients*. Oslo, Norway 2015.
 74. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. (2017) Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 7(8):e014880.
 75. Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. (2017) Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 35(11):1194–1202.
 76. Wang J, Chmielowski B, Pellissier J, Xu R, Stevinson K, Liu FX. (2017) Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 23(2):184–194.
 77. Godard C, Wang J, Gauthier A, Levy-Bachelot L, Annemans L. (2016) Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Treating Previously Untreated Metastatic Melanoma Patients in France. *Value in Health* 19(7):A730.

14. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	25
Tabela 2.	Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej	29
Tabela 3.	Charakterystyka symulowanej kohorty pacjentów	30
Tabela 4.	Przejścia między stanami zdrowia uwzględnione w modelu – zestawienie źródeł danych i skrócony opis metodyki	32
Tabela 5.	Modele parametryczne dopasowane dla przejść ze stanu RF w oparciu o dane z badania KEYNOTE-054	34
Tabela 6.	Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS – ramię PEMBRO	37
Tabela 7.	Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS – ramię obserwacji	39
Tabela 8.	Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS (analiza wrażliwości) – ramię PEMBRO	46
Tabela 9.	Zestawienie wariantów funkcji parametrycznych uwzględnionych w modelowaniu RFS (analiza wrażliwości) – ramię obserwacji	47
Tabela 10.	Podsumowanie założeń dla oszacowanych prawdopodobieństw przejść ze stanu RF w modelu	52
Tabela 11.	Prawdopodobieństwa przejść ze stanu <i>wznowa miejscowa</i> – dane w analizie ekonomicznej	53
Tabela 12.	Rozkłady parametryczne dla OS i PFS dla PEMBR w zaawansowanym czerniaku	55
Tabela 13.	Współczynniki HR dla porównania PEMBR z innymi schematami leczenia stosowanymi w zaawansowanym czerniaku	55
Tabela 14.	Udziały leków / schematów leczenia stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka – dane w analizie ekonomicznej	57
Tabela 15.	Podsumowanie obliczeń dla prawdopodobieństwa przejść ze stanu DM	57
Tabela 16.	AE – dane w analizie ekonomicznej	58
Tabela 17.	Dawkowanie PEMBR jako terapii uzupełniającej w populacji docelowej	58
Tabela 18.	Udziały schematów leczenia stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem	61
Tabela 19.	Dawkowanie leków stosowanych u pacjentów z przerzutowym czerniakiem	61
Tabela 20.	Czas trwania terapii po progresji choroby, I linia leczenia	62
Tabela 21.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Middleton 2017	63
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Kahler 2018	64
Tabela 23.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KEYNOTE-054	65
Tabela 24.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w analizie dla dabrafenib + trametynib na podstawie COMBI-AD	65
Tabela 25.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w obliczeniach analizy	66
Tabela 26.	Zmiana użyteczności stanów zdrowia związana z AE na podstawie badania KEYNOTE-054	67
Tabela 27.	Algorytm określający zmianę użyteczności związaną z charakterystyką pacjentów na podstawie Ara 2010	68
Tabela 28.	Koszt preparatu Keytruda® 1 fiol. x 100 mg	69
Tabela 29.	Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnione w analizie	70
Tabela 30.	Koszty PEMBR u pacjentów z populacji docelowej analizy	70
Tabela 30.	Koszty leków stosowanych u pacjentów z przerzutami uwzględnione w analizie	71
Tabela 31.	Koszty podania leków (pembrolizumab, ipilimumab, niwolumab) uwzględnione w analizie	71

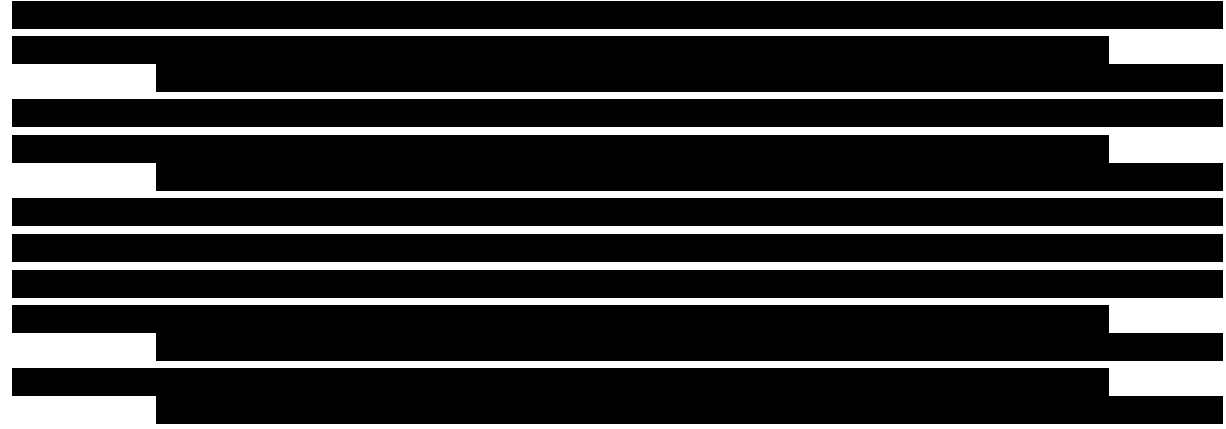
Tabela 32.	Koszty podania leków (dabrafenib, wemurafenib, trametynib, kobimetynib) uwzględnione w analizie	72
Tabela 33.	Badania wymagane przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.....	72
Tabela 34.	Koszt kwalifikacji do proponowanego PL i monitorowania leczenia uwzględniony w analizie	73
Tabela 35.	Koszty monitorowania terapii stosowanymi po progresji choroby.....	73
Tabela 36.	Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600	74
Tabela 37.	Badania kontrolne w czerniaku skóry po jego wycięciu w stopniu III.....	74
Tabela 38.	Koszty jednostkowe procedur związanych z monitorowaniem stanu zdrowia poza programem lekowym.....	75
Tabela 39.	Roczna częstość wykonywania procedur związanych z monitorowaniem stanu zdrowia poza programem lekowym	75
Tabela 40.	Koszt monitorowania pacjentów poza PL oraz bez przerzutów odległych.....	76
Tabela 41.	Koszt monitorowania pacjentów poza PL oraz po progresji końcowej choroby.....	76
Tabela 42.	Koszt leczenia wznowy miejscowej.....	77
Tabela 43.	Koszt leczenia wznowy miejscowej.....	77
Tabela 44.	Wartości CPI dotyczącego zdrowia w latach 2013-2017	78
Tabela 45.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012.....	78
Tabela 46.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na podstawie statystyk JGP NFZ.....	78
Tabela 47.	Koszt leczenia zmęczenia	79
Tabela 48.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie	79
Tabela 49.	Jednostkowy koszt opieki terminalnej	80
Tabela 50.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	80
Tabela 51.	Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy.....	80
Tabela 52.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	87
Tabela 53.	Wyniki analizy podstawowej – ocena kliniczna.....	90
		
Tabela 63.	Podsumowanie wyników analizy probabilistycznej.....	100
Tabela 64.	Walidacja wyników niniejszej analizy względem analizy dla PEMBR ocenionej przez NICE	101
Tabela 65.	Walidacja wyników niniejszej analizy względem analizy dla PEMBR ocenionej przez NICE	102
Tabela 66.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Eggermont 2016 dla placebo.....	103
Tabela 67.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Hauschild 2018 dla placebo.....	104
Tabela 68.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	119
Tabela 69.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline.....	122
Tabela 70.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach oraz stronach agencji HTA.....	123
Tabela 71.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia	125
Tabela 72.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline	125
Tabela 73.	Charakterystyka badań włączonych do analizy użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania	126
Tabela 74.	Dane dotyczące zmiany użyteczności dla AE	127

Tabela 75. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – czerniak adjuwantowy	129
Tabela 76. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – zaawansowany czerniak	129
Tabela 77. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia	133
Tabela 78. Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie	135

Spis wykresów

Wykres 1. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu PEMBRO	41
Wykres 2. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu obserwacji	41
Wykres 3. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu PEMBRO	42
Wykres 4. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu obserwacji	42
Wykres 5. Szacowany vs obserwowany RFS w okresie badania KEYNOTE-054 (krzywa parametryczna jak w analizie podstawowej) – ramię PEMBRO	43
Wykres 6. Szacowany vs obserwowany RFS w okresie badania KEYNOTE-054 (krzywa parametryczna jak w analizie podstawowej) – ramię obserwacji	43
Wykres 7. Szacowany RFS dla uwzględnionego w analizie horyzontu czasowego (krzywe parametryczne jak w analizie podstawowej)	44
Wykres 8. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu PEMBR (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem stałym w czasie	48
Wykres 9. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu PEMBR (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem zmiennym w czasie	48
Wykres 10. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu obserwacji (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem stałym w czasie	49
Wykres 11. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → LR w ramieniu obserwacji (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem zmiennym w czasie	49
Wykres 12. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu PEMBR (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem stałym w czasie	50
Wykres 13. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu PEMBR (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem zmiennym w czasie	50
Wykres 14. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu obserwacji (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem stałym w czasie	51
Wykres 15. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF → DM w ramieniu obserwacji (analiza wrażliwości) – model proporcjonalnego hazardu z efektem zmiennym w czasie	51
Wykres 16. Dopasowana krzywa wykładnicza i dane z badania dla OS dla PEMBR w zaawansowanym czerniaku	56
Wykres 17. Dopasowana krzywa wykładnicza i dane z badania dla PFS dla PEMBR w zaawansowanym czerniaku	56
Wykres 18. Odsetek pacjentów kontynuujących terapię uzupełniającą PEMBR w badaniu KEYNOTE-054	59



Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu – przejścia między stanami zdrowia.....	21
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	124
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego	126

15. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 69.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 i 6.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 i A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5
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;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 1.5, 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">Nie dotyczy, okoliczności nie zachodzą</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.10</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 3.5 i A.1.2</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 6 i 6.3</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.5</p>
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p style="text-align: right;">Obie perspektywy są tożsame</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p style="text-align: right;">Rozdz. A.1.1 i A.1.2</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 13

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego dokonano systematycznego przeszukania następujących baz danych oraz stron agencji HTA:

- bazy danych:
 - Medline (przez PubMed),
 - DARE, NHS EED oraz HTA (wyszukanie przez *Centre for Reviews and Dissemination*),
 - CEA Registry (CEAR, *Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
 - ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
 - NHS Evidence,
- agencje HTA:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
 - SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
 - AOTMiT (biuletyn informacji publicznej).

Ostatnie przeszukanie przeprowadzono w dniu 17.10.2019. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające rozważaną interwencję. W bazach Medline i Cochrane Library zaimplementowano słowa klucze pozwalające zawęzić wyszukiwanie do analiz ekonomicznych w populacji chorych z SM. W bazie ISPOR oraz na stronie NHS Evidence dokonano zawężenia wyszukiwania do analiz kosztowych i ekonomicznych bądź raportów HTA.

Kryteria włączenia odnalezionych analiz ekonomicznych do przeglądu obejmowały:

- populacja pacjentów z czerniakiem,
- pembrolizumab jako interwencja oceniana lub jeden z komparatorów,
- dostępne wyniki w zakresie QALY i/lub LY.

Szczegółowe strategie oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	35

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markow model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 129 266
#2	melanoma	122 346
#1	pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda	1 899
Data przeszukania: 17.10.2018		

Tabela 71.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach oraz stronach agencji HTA

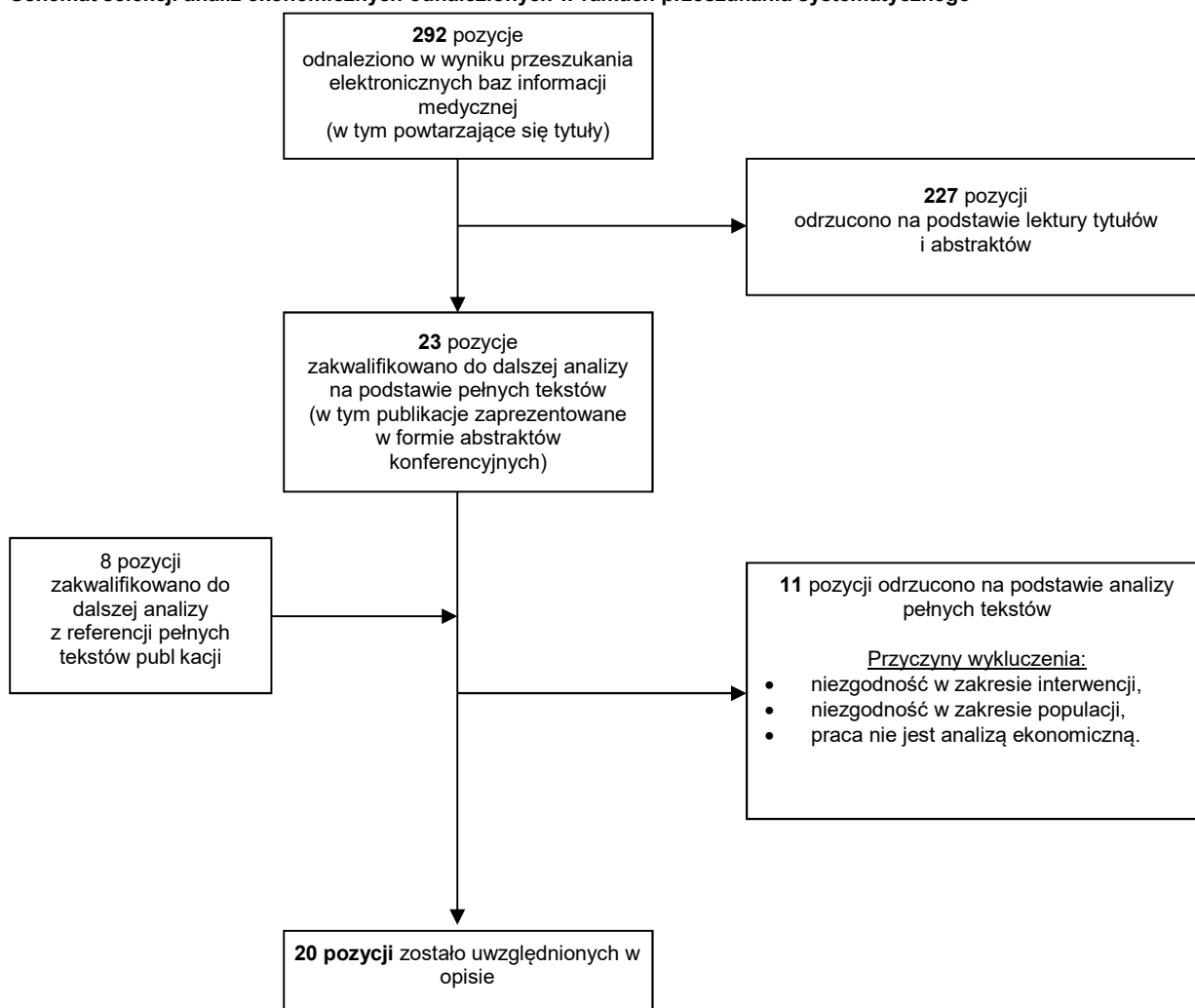
Baza danych / agencja HTA	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
DARE, NHS EED, HTA	(pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda) AND melanoma	6
CEAR	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	1 0 0
ISPOR	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	42 / 16 ^a 0 / 0 ^a 2 / 2 ^a
NHS Evidence	pembrolizumab ^b lambrolizumab ^b keytruda ^b	10 1 6
NICE	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	47 0 11
CADTH	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	32 1 14
PBAC	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	2 0 2
SMC	pembrolizumab lambrolizumab keytruda	15 15 15
AOTMIT	pembrolizumab	17
Data przeszukania: 17.10.2018		

a) słowo klucz w abstrakcie lub tytule; b) zastosowano dodatkowy filtr ograniczający wyszukiwanie do opracowań ekonomicznych lub raportów HTA (filtr: economic evaluations, health technology assessment)

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano łącznie 292 publikacje (razem z ewentualnymi powtórzeniami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 31 publikacji. Po odrzuceniu prac niespełniających przyjętych kryteriów włączenia ostatecznie do przeglądu włączono i przedstawiono wyniki 19 analiz ekonomicznych (opisanych w 20 publikacjach).

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji analiz ekonomicznych. Charakterystyka odnalezionych i włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych, wraz z ich wynikami w zakresie uzyskanych efektów zdrowotnych znajduje się w rozdziale A.2 (Tabela 77).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia wartości użyteczności dla stanów zdrowia i zdarzeń uwzględnionych w analizie przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Ostatnie przeszukanie za pomocą przyjętej strategii przeprowadzono w dniu 12 października 2018 roku.

Kryterium włączenia publikacji / badania do przeglądu było raportowanie w publikacji danych o jakości życia (w zakresie, który może być interpretowany w odniesieniu do użyteczności stanów zdrowia – przy wykorzystaniu zwalidowanych kwestionariuszy (EQ-5D, SF-6D, HUI) lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii) u pacjentów z czerniakiem.

Tabela 72.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> ocena użyteczności / jakości życia dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu lub dla zdarzeń niepożądanych w terapii czerniaka; ocena użyteczności / jakości życia z wykorzystaniem EQ-5D, SF-6D, HUI, TTO lub SG. 	<ul style="list-style-type: none"> brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w modelu lub zdarzeń niepożądanych; dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia wyłącznie w podgrupie chorych po progresji do postaci zaawansowanej czerniaka; brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu; ocena użyteczności / jakości życia z wykorzystaniem innych metod niż EQ-5D, SF-6D, HUI, TTO, SG.

Szczegółową strategię oraz wyniki wyszukiwania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#11	#9 OR #10	651
#10	#1 AND #8	593
#9	#1 AND #7	80
#8	(utility OR utilities OR (quality AND life)) AND (health OR preference OR preferences)	221 219
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	27 627
#6	"standard gamble"	801
#5	tto OR "time trade off"	1 528
#4	"health utility index" OR HUI	17 526
#3	sf-6d OR "sf 6d"	661
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol	8 367
#1	melanoma	122 250
Data przeszukania: 12.10.2018		

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania bazy Medline zidentyfikowano łącznie 651 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy z referencji nieuwzględnione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz prace odnalezione w sposób niesystematyczny. Łącznie na poziomie pełnych tekstów przeanalizowano 59 publikacji. Po odrzuceniu prac niespełniających przyjętych kryteriów włączenia ostatecznie do przeglądu włączono i przedstawiono wyniki 4 badań (opisane w 5 publikacjach).

Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Charakterystyka odnalezionych i włączonych do przeglądu prac znajduje się w Tabeli 74. Szczegółowe dane z tych badań przedstawiono rozdziale 3.5 (stany zdrowia) oraz w Tabeli 75 (zmiana użyteczności dla AE).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego

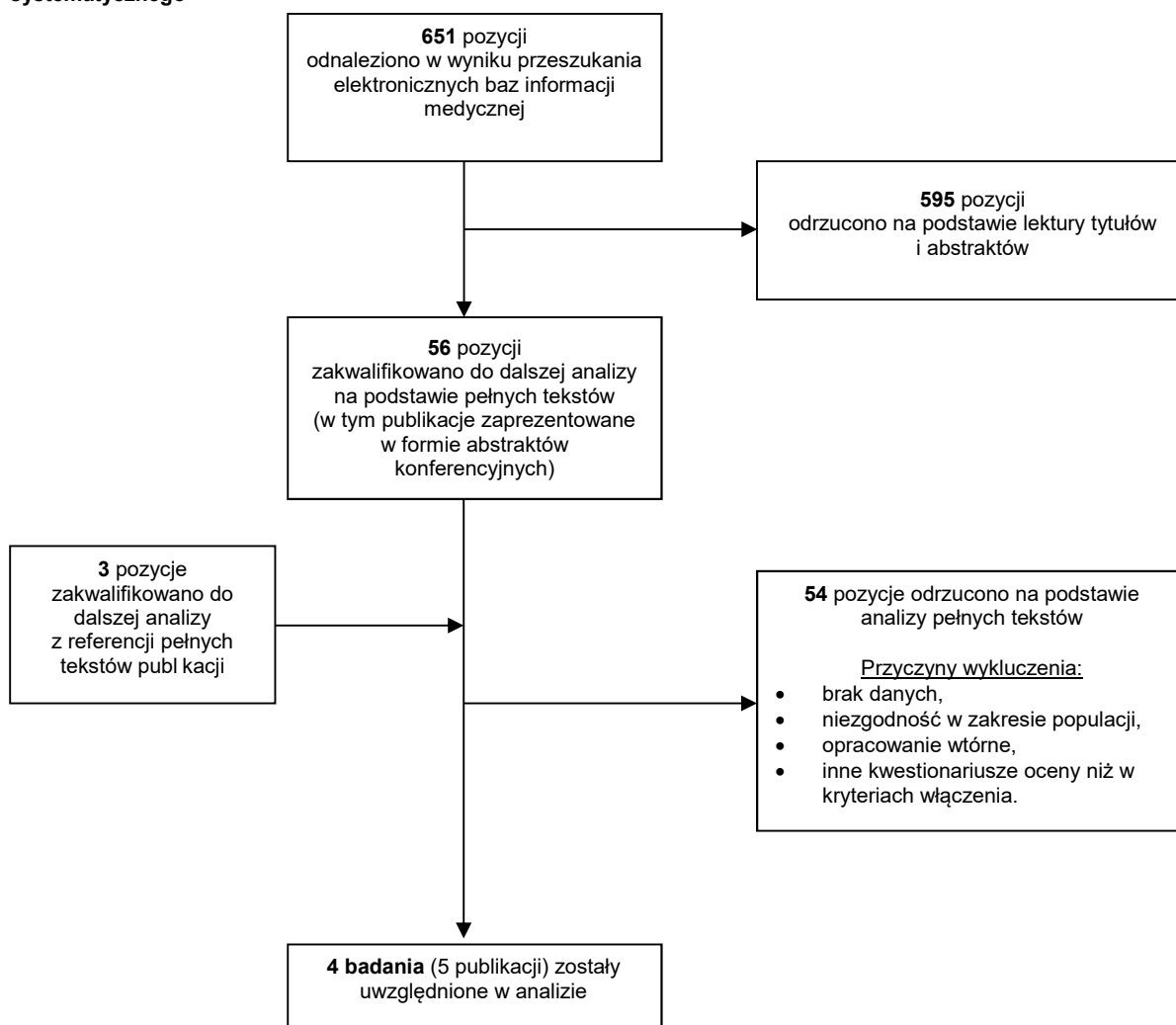


Tabela 74.
Charakterystyka badań włączonych do analizy użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia		
Middleton 2017 [49]	SG	<p>Cel badania: ocena preferencji dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z terapią adjuwantową u chorych z czerniakiem. pacjenci z wysokim ryzykiem progresji (<i>high-risk patients</i>).</p> <p>Metoda badania: przekrojowe w populacji ogólnej osób z dwóch państw, rekrutowanych do badania poprzez firmę przeprowadzającą badania rynkowe. Z każdym z uczestników przeprowadzono bezpośredni wywiad, w czasie którego określono preferencje w zakresie użyteczności stanów zdrowia metodą hazardu względniego. Uzyskano użyteczności stanów zdrowia dla ogólnego stanu zdrowia ankietowanej grupy oraz dla 5 stanów związanych z terapią adjuwantową czerniaka, w tym stanów związanych z późniejszą progresją choroby oraz dla 9 stanów związanych z możliwymi zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Badania grupa: finalnie uzyskano odpowiedzi od 155 osób, średni wiek: 46 lat, odsetek mężczyzn: 52%.</p> <p>Państwo: Wielka Brytania, Australia.</p>

Badanie	Metoda pomiaru	Opis badania / charakterystyka
Kahler 2018 [50, 51]	SG	<p>Cel badania: porównanie preferencji w zakresie oceny użyteczności / jakości życia dla stanów zdrowia związanych z terapią adjuwantową czerniaka za pomocą interferonu, w grupie chorych z wysokim ryzykiem progresji, pomiędzy chorymi z czerniakiem a lekarzami dermatologami.</p> <p>Metoda badania: kwestionariuszowe, w czasie którego określono wartości użyteczności dla 6 stanów zdrowia związanych z terapią.</p> <p>Badania grupa: finalnie uzyskano odpowiedzi od 130 pacjentów (wiek: 25-82 lata, średnio 54,6 lat) oraz 108 lekarzy (wiek: 25-62 lata, średnio 34,8 lat, średni czas praktyki lekarskiej: 6,9 lat, średnia liczba wizyt pacjentów z czerniakiem: 65,6 na miesiąc).</p> <p>Państwo: Niemcy.</p>
Badania dotyczące zmiany użyteczności związanej z AE		
Beusterien 2009 [55]	SG	<p>Cel badania: ocena preferencji dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z terapią zaawansowanego (przerzutowego) czerniaka.</p> <p>Metoda badania: przekrojowe w populacji ogólnej osób z dwóch państw. Z każdym z uczestników przeprowadzono w 2007 r. wywiad, w czasie którego określono preferencje w zakresie użyteczności stanów zdrowia metodą hazardu względnego. Uzyskano użyteczności dla 4 wyróżnionych stanów zdrowia, w jakich mogą znaleźć się chorzy z przerzutowym czerniakiem oraz dla 9 stanów związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Badania grupa: finalnie uzyskano odpowiedzi od 140 osób, średni wiek: 45 lat, odsetek mężczyzn: 48%.</p> <p>Państwo: Wielka Brytania, Australia.</p>
Middleton 2017 [49]	SG	Charakterystyka badania: jak wyżej
Kahler 2018 [50, 51]	SG	Charakterystyka badania: jak wyżej
Kilbridge 2001 [54]	SG	<p>Cel badania: ocena preferencji w zakresie oceny użyteczności / jakości życia dla stanów zdrowia związanych z terapią adjuwantową czerniaka za pomocą interferonu, w grupie chorych z niskim ryzykiem progresji.</p> <p>Metoda badania: ankieta komputerowa, w czasie której określono wartości użyteczności dla 6 stanów zdrowia związanych z terapią oraz jednego wyjściowego stanu.</p> <p>Badania grupa: finalnie uzyskano odpowiedzi od 107 chorych z czerniakiem, średni wiek 50 lat, odsetek mężczyzn: 50%, mediana czasu od diagnozy: 2 lata.</p> <p>Państwo: Niemcy</p>

Tabela 75.
Dane dotyczące zmiany użyteczności dla AE

Badanie	Dane
Beusterien 2009 [55]	<p>Spadek użyteczności związany z AE (ogółem / Australia / UK):</p> <ul style="list-style-type: none"> - utrata włosów w stopniu I/II: -0,03 / -0,03 / -0,03 - reakcje skórne w stopniu I/II: -0,06; -0,08; -0,03 - biegunka w stopniu I/II: -0,09; -0,11; -0,06 - nudności / wymioty w stopniu I/II: -0,10; -0,12; -0,07 - zespół grypopodobny w stopniu I/II: -0,11; -0,13; -0,09 - zapalenie jamy ustnej w stopniu I/II: -0,13; -0,14; -0,10 - 1-dniowa hospitalizacja z powodu działań toksykologicznych w stopniu III/IV: -0,13; -0,14; -0,11 - objawy choroby, toksykologiczne związane z progresją: -0,16; -0,20; -0,11 - 1-dniowa hospitalizacja z powodu działań toksykologicznych w stopniu III/IV: -0,17; -0,20; -0,13

Badanie	Dane
Middleton 2017 [49]	Spadek użyteczności związany z AE: - zmęczenie w stopniu II: -0,06 - nudności w stopniu II: -0,08 - wysypka w stopniu II: -0,08 - zespół grypopodobny w stopniu II: -0,08, - biegunka w stopniu II: -0,09 - toksyczność, leczenie ambulatoryjne: -0,11 - depresja w stopniu II: -0,11 - zapalenie przysadki: -0,13 - toksyczność, hospitalizacja: -0,16
Kahler 2018 [50, 51]	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z AE (chorzy / dermatolodzy): - leczenie, brak AE: 0,94 / 0,99 - leczenie, łagodne/ umiarkowane AE: 0,90 / 0,97 - leczenie, nieprawidłowości laboratoryjne: 0,88 / 0,95 - leczenie, ciężkie AE: 0,81 / 0,91
Kilbridge 2001 [54]	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z AE: - leczenie, brak AE: 0,92 - leczenie, łagodne/umiarkowane AE: 0,88 - leczenie, nieprawidłowości laboratoryjne: 0,86 - leczenie, ciężkie AE: 0,81

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 76.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – czerniak adjuwantowy

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2018 [57]	Pacjenci z czerniakiem w stadium III po całkowitej resekcji	PEMBR vs obserwacja	Model Markowa	Dożywni (46 lat), 1 tydzień	UK, płatnika publicznego	QALY: PEMBR: 7,91 obserwacja: 5,18 LYG: PEMBR: 9,79 obserwacja: 6,61	3,5% koszty i efekty zdrowotne

Tabela 77.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego – zaawansowany czerniak

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 357 [48]	Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, uprzednio leczeni IPI	PEMBR vs BSC	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	Dożywni (30-letni), 1 tydzień	UK, płatnika publicznego	QALY różnice: PEMBR vs BSC: 1,19	3,5% koszty, efekty zdrowotne
NICE TA366 [61]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI oraz PEMBR vs WEM oraz PEMBR vs DAB	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	Dożywni, 1 tydzień	UK, płatnika publicznego	QALY: PEMBR: 5,08 DAB: 3,41 WEM: 2,74 IPI: 4,37 LYG: PEMBR: 3,14 DAB: 2,17 WEM: 1,73 IPI: 2,69	3,5% koszty, efekty zdrowotne
SMC 1086/15 [62]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	<i>Partitioned survival Markov model</i>	40-letni (dożywni)	Szkocja, płatnika publicznego	QALY różnice: PEMBR vs IPI: 0,44	b.d.
SMC 1087/15 [63]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio leczeni IPI	PEMBR vs BSC	<i>Partitioned survival Markov model</i>	40-letni (dożywni)	Szkocja	QALY różnice: PEMBR vs BSC: 1,19	b.d.

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
CADTH [64]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	b.d.	10-letni	Kanada, płatnika publicznego	QALY różnice: PEMBR vs IPI: 1,36 LYG różnice: PEMBR vs IPI: 0,94	b.d.
CADTH [64]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio leczeni IPI	PEMBR vs BSC oraz PEMBR vs DAK	b.d.	10-letni	Kanada, płatnika publicznego	QALY różnice: PEMBR vs DAK: 0,91 PEMBR vs BSC: 0,94 LYG różnice: PEMBR vs DAK: 1,22 PEMBR vs BSC: 1,36	b.d.
Lang 2018 [65]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI, inną terapią lub inhibitorami PD-1 i PDL-1	IPI+NIWO, PEMBR+IPI, NIWO+IPI, chemioterapia+ BSC	Model Markowa	Dożywni, 3 miesiące	Tajwan, płatnika publicznego	QALY: I linia – IPI, II linia – NIWO: 2,68 I linia – PEMBR, II linia – IPI: 3,24 I linia – NIWO, II linia – IPI: 3,08 I linia – Systemowa chemioterapia, II linia – BSC: 3,01	3,5% koszty, efekty zdrowotne
Lu 2016 [66]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem	PEMBR Q2W vs IPI oraz PEMBR Q3W vs IPI	Model Markowa	Dożywni, 1 miesiąc	USA, perspektywa społeczna	QALY: PEMBR Q2W: 0,57 PEMBR Q3W: 0,52 IPI: 0,31	3% koszty, efekty zdrowotne
Wang 2016 [67]	Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	20 - letni	Kanada, płatnika publicznego	QALY: PEMBR: 3,123 IPI: 2,383 LYG: PEMBR: 5,69 IPI: 4,33	5% koszty, efekty zdrowotne
Wang 2016 [68]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	20 - letni	USA, systemu Medicare	QALY: PEMBR: 3,90 IPI: 2,93 LYG: PEMBR: 5,91 IPI: 4,49	3% koszty, efekty zdrowotne
Lee 2016 [69]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem	NIWO+IPI vs IPI oraz NIWO+IPI vs PEMBR	Model semi-Markowa	Dożywni (40-letni)	Wielka Brytania	QALY: PEMBR: 3,67 IPI: 2,75 NIWO + IPI: 5,30 LYG: PEMBR: 4,71 IPI: 3,58 NIWO + IPI: 6,79	3,5% koszty, efekty zdrowotne

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki		Stopa dyskontowa
Hirst 2017 [70]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem	NIWO+IPI vs IPI oraz NIWO+IPI vs NIWO oraz NIWO+IPI vs PEMBR	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	30-letni	Grecja, płatnika publicznego	QALY: NIWO + IPI: 5,183 IPI: 1,923 NIWO: 4,205 PEMBR: 2,590		3% koszty, efekty zdrowotne
				30-letni	Portugalia, płatnika publicznego	QALY: NIWO + IPI: 4,457 IPI: 1,834 NIWO: 3,719 PEMBR: 2,447		5% koszty, efekty zdrowotne
				20-letni	Hiszpania, płatnika publicznego	QALY: NIWO + IPI: 5,187 IPI: 1,924 NIWO: 4,209 PEMBR: 2,592		3% koszty, efekty zdrowotne
Marriott 2015 [71]	Pacjenci z nieoperacyjnym oraz przerzutowym czerniakiem, uprzednio leczeni IPI oraz inh bitorami BRAF i MEK	PEMBR vs BSC (zawiera DAK)	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	30-letni	Anglia	QALY różnice: PEMBR vs BSC: 1,19	LYG różnice: PEMBR vs BSC: 1,59	b.d.
Miguel 2017 [72]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem	PEMBR vs IPI	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	Dożywotni (40-letni), 1 tydzień	Portugalia, płatnika publicznego	QALY: PEMBR: 3,31 IPI: 2,33	LYG: PEMBR: 4,19 IPI: 3,11	5% koszty, efekty zdrowotne

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Pike 2015 [73] Pike 2017 [74]	Pacjenci z nieoperacyjnym oraz przerzutowym czerniakiem	TRAM, DAM, VEM, IPI, IPI+DAK, NIWO, PEMBR, NIWO+IPI, VEM+COB vs DAK	Model Markowa	10-letni, 1 miesiąc	Norwegia, płatnika publicznego	<p>QALY</p> <p>DAK: 0,88 TRAM: 1,16 DAM: 1,23 WEM: 1,19 IPI: 1,36 IPI+DAK: 1,28 NIWO: 1,7 PEMBR: 1,68 NIWO+IPI: 1,69 VEM+COB: 1,77 DAB+TRAM: 1,71</p> <p>LYG</p> <p>DAK: 1,30 TRAM: 1,66 DAM: 1,77 WEM: 1,70 IPI: 1,86 IPI+DAK: 1,75 NIWO: 2,31 PEMBR: 2,28 NIWO+IPI: 2,25 VEM+COB: 2,36 DAB+TRAM: 2,27</p>	4% koszty, efekty zdrowotne
Kohn 2017 [75]	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem z mutacją w genie BRAF	PEMBR Q3W vs DAK, IPI, PEMBR Q2W, NIWO< NIWO+IPI	Model Markowa	Dożywni, 6 tygodni	USA, płatnika publicznego	<p>QALY</p> <p>Chemioterapia (DAK) (IPI-2 linia, NIWO-3 linia): 0,26 IPI (NIWO-2 linia): 0,34 PEMBR Q3W (IPI-2 linia): 0,38 PEMBR Q2W (IPI-2 linia): 0,43 NIWO (IPI -2 linia): 0,54 NIWO+IPI (Chemioterapia-2 linia): 0,56</p>	3% koszty, efekty zdrowotne
Wang 2017 [76]	Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	20-letni	USA, płatnika publicznego	<p>QALY</p> <p>PEMBR: 3,45 IPI: 2,67</p> <p>LYG:</p> <p>PEMBR: 4,18 IPI: 3,26</p>	3% koszty, efekty zdrowotne
Godard 2016 [77]	Pacjenci z przerzutowym czerniakiem, uprzednio nieleczeni IPI	PEMBR vs IPI	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	20-letni	Francja, płatnika publicznego	<p>QALY różnice:</p> <p>PEMBR vs IPI: 0,83</p> <p>LYG różnice:</p> <p>PEMBR vs IPI: 1,06</p>	b.d.

DAK – dakarbazyna; BSC – terapia standardowa

A.3. Tablice trwania życia

W poniższej tabeli zestawiono dane z polskich tablic trwania życia [34], wyznaczone średnie wyjściowe ryzyko zgonu w populacji analizy dla przy uwzględnieniu jej charakterystyki (początkowy wiek oraz udział kobiet i mężczyzn, rozdz. 3.1), obliczone średnie roczne ryzyko zgonu po uwzględnieniu odsetka kobiet oraz obliczone ryzyko zgonu w pojedynczym cyklu modelu.

Przedstawiono dane dla osób w wieku 54 lata i więcej (zgodnie z wyjściowym wiekiem symulowanej kohorty). Odsetek kobiet w modelowanej kohorcie zmienia się w kolejnych latach, ze względu na różne ryzyko zgonu dla płci. W pliku obliczeniowym dane z tablic trwania życia oraz obliczone ryzyko zgonu w pojedynczym cyklu, z uwzględnieniem charakterystyki pacjentów (wiek, płeć) znajdują się na arkuszu 'Life tables'.

Tabela 78.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej na podstawie tablic trwania życia

Wiek	Roczne ryzyko zgonu		Odsetek kobiet	Ryzyko zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Roczne (średnia)	Cykl (1 tydz.)
54	0,009640	0,003700	38,37%	0,007361	0,000141
55	0,010590	0,004090	38,51%	0,008087	0,000155
56	0,011610	0,004520	38,67%	0,008869	0,000170
57	0,012700	0,004990	38,83%	0,009706	0,000186
58	0,013860	0,005500	39,02%	0,010598	0,000203
59	0,015090	0,006050	39,22%	0,011545	0,000221
60	0,016400	0,006650	39,43%	0,012555	0,000241
61	0,017780	0,007300	39,67%	0,013623	0,000261
62	0,019220	0,008010	39,92%	0,014745	0,000283
63	0,020730	0,008770	40,19%	0,015924	0,000305
64	0,022310	0,009600	40,47%	0,017166	0,000329
65	0,023940	0,010480	40,78%	0,018451	0,000354
66	0,025650	0,011430	41,11%	0,019805	0,000379
67	0,027410	0,012430	41,45%	0,021201	0,000406
68	0,029260	0,013500	41,81%	0,022670	0,000434
69	0,031210	0,014630	42,20%	0,024214	0,000464
70	0,033290	0,015850	42,60%	0,025860	0,000495
71	0,035550	0,017180	43,03%	0,027645	0,000530
72	0,038060	0,018660	43,48%	0,029625	0,000568
73	0,040860	0,020350	43,96%	0,031844	0,000610
74	0,044040	0,022320	44,46%	0,034382	0,000659
75	0,047650	0,024640	45,00%	0,037295	0,000715

Wiek	Roczne ryzyko zgonu		Odsetek kobiet	Ryzyko zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Roczne (średnia)	Cykl (1 tydz.)
76	0,051740	0,027410	45,57%	0,040653	0,000779
77	0,056350	0,030680	46,17%	0,044497	0,000852
78	0,061480	0,034540	46,81%	0,048868	0,000936
79	0,067150	0,039030	47,48%	0,053797	0,001030
80	0,073320	0,044200	48,19%	0,059288	0,001136
81	0,079990	0,050050	48,91%	0,065345	0,001252
82	0,087130	0,056590	49,66%	0,071963	0,001378
83	0,094740	0,063810	50,43%	0,079143	0,001516
84	0,102800	0,071710	51,20%	0,086882	0,001664
85	0,111350	0,080290	51,98%	0,095207	0,001823
86	0,120410	0,089550	52,75%	0,104131	0,001994
87	0,130010	0,099490	53,52%	0,113676	0,002176
88	0,140240	0,110180	54,28%	0,123924	0,002372
89	0,151160	0,121640	55,02%	0,134918	0,002582
90	0,162720	0,133890	55,75%	0,146647	0,002807
91	0,175250	0,147100	56,46%	0,159356	0,003049
92	0,188510	0,161200	57,15%	0,172902	0,003308
93	0,202500	0,176200	57,82%	0,187294	0,003583
94	0,217220	0,192120	58,46%	0,202547	0,003874
95	0,232680	0,208940	59,07%	0,218657	0,004182
96	0,248860	0,226660	59,64%	0,235620	0,004505
97	0,265750	0,245260	60,17%	0,253420	0,004845
98	0,283340	0,264730	60,66%	0,272051	0,005200
99	0,301620	0,285040	61,11%	0,291489	0,005571
100	0,320540	0,306130	61,50%	0,311678	0,005955
100+	-	-	-	1,0000	1,0000

A.4. Dane z komunikatów DGL NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono dane wykazu leków refundowanych [28] oraz z komunikatów DGL, uzyskane na podstawie serwisu IKAR Pro [29] na podstawie których obliczono ceny 6 substancji czynnych refundowanych w ramach programów lekowych dla pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym czerniakiem skóry. Zgodnie z przyjętą metodą uwzględniono dane dostępne za ostatnie 12 miesięcy (od XI.2017 do X.2018), jedynie w przypadku niwolumabu uwzględniono krótszy okres ze względu na zmianę ceny leku (od V.2018 do X.2018).

Tabela 79.
Ceny oraz sprzedaż leków uwzględnionych w analizie

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Limit finansowania [zł]	Sprzedaż [mg]	Kwota refundacji [zł]	Średni koszt za mg [zł]	
						WLR	DGL
1136.0 Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib							
Tafinlar	120 kaps.	5909991078645	34 627,07	13 839 660	38 377 503	3,85	2,77
	28 kaps.	5909991078607	8 079,65	4 583 922	12 752 883	3,85	2,78
	120 kaps.	5909991078591	23 084,71	523 200	1 455 643	3,85	2,78
	28 kaps.	5909991078584	5 386,44	357 798	995 146	3,85	2,78
1124.0 Ipilimumab							
Yervoy	1 fiol.a 40 ml	5909990872459	60 744,35	44 336	9 285 006	303,72	209,42
	1 fiol.a 10 ml	5909990872442	15 186,09	27 868	5 830 460	303,72	209,22
1158.0 Kobimetynib							
Cotellic	63 szt.	5902768001136	26 282,48	1 176 525	13 084 171	20,86	11,12
1144.0 Niwolumab							
Opdivo	1 fiol.po 10 ml	5909991220518	6 708,30	715 779	29 420 720	67,08	41,10
	1 fiol.po 4 ml	5909991220501	2 683,32	227 392	9 383 718	67,08	41,27
1157.0 Trametynib							
Mekinist	30 tabl. (but.)	5909991141851	26 195,40	120 614	10 509 244	436,59	87,13
	30 tabl. (but.)	5909991141813	6 548,85	6 293	549 121	436,59	87,26
1108.0 Wemurafenib							
Zelboraf	56 tabl. powl.	5909990935581	7 099,97	63 766 618	17 054 240	0,53	0,27