

**Niwolumab
w skojarzeniu z ipilimumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon śluzo-
wych
– analiza ekonomiczna**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2020 r.



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy	11
2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	12
2.1. Populacja	12
2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)	12
2.3. Technologia opcjonalna	13
2.4. Wyniki (punkty końcowe)	13
3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
4. Metodyka analizy ekonomicznej	16
4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej	16
4.2. Perspektywa	16
4.3. Horyzont czasowy	16
4.4. Dyskontowanie	17
4.5. Technika analityczna	17
4.6. Struktura modelu	17
4.7. Walidacja modelu	20
5. Parametry modelu	22
5.1. Sekwencje schematów leczenia	22
5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej	23
5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	24
5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu	24
5.4.1. Zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych przyjętych w modelu	25
5.5. Czas do zaprzestania terapii (ToT) w modelu	27
5.5.1. Zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych przyjętych w modelu	28
5.6. Bezpieczeństwo	30
5.6.1. Zdarzenia niepożądane	30
5.7. Koszty	31
5.7.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu	32
5.7.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka (2. linia leczenia)	33
5.7.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce	
33	
5.7.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii	34
5.7.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych	34
5.7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii	37
5.7.7. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby	37

5.7.8.	Koszt leczenia działań niepożądanych	39
5.7.9.	Koszty po progresji choroby.....	42
5.8.	Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne	42
5.9.	Użyteczności.....	49
6.	Ustawowa wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.....	52
7.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu.....	53
8.	Wyniki analizy ekonomicznej.....	55
8.1.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	55
8.2.	Koszty substancji czynnych: 1. i 2. linia leczenia	58
8.3.	Analiza podstawowa	60
8.4.	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej.....	61
8.5.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	69
9.	Ograniczenia analizy.....	74
10.	Dyskusja i wnioski	75
11.	Załączniki	84
	84
11.2.	Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku	87
11.2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	87
11.2.2.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	92
11.2.3.	Charakterystyka publikacji dotyczących analiz ekonomicznych (niwolumab w leczeniu chorych na czerniaka).....	94
11.3.	Wyszukiwanie użyteczności	101
11.3.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności	101
11.3.2.	Diagram wyszukiwania użyteczności.....	103
11.3.3.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	104
11.4.	Koszty	109
11.4.1.	Koszty jednostkowe produktów stosowanych w chemioterapii i programach lekowych.....	109
11.5.	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych w analizie ekonomicznej.....	112
11.5.1.	Krzywe parametryczne i sklejone (splines)rozpatrywane w analizie	112
11.5.2.	Dopasowanie krzywych przeżycia parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera: CA 209-067	113
11.5.3.	Walidacja krzywych sklejonych.....	118
11.6.	Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego).....	123
	125
	125
	125
	126
	129
	130
13.	Spis tabel	132
14.	Spis wykresów i diagramów	135

15. Piśmiennictwo 137

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: luty 2020 r.

Data aktualizacji analizy w związku z pismem Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji o niezgodnościach analiz względem wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [...] (Dz. U. z 2012 r., poz. 388): sierpień 2020 r.

© *Copyright* by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
www.inar.pl

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

INDEKS SKRÓTÓW

AIC	kryterium informacyjne Akaike
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BIC	kryterium informacyjne Bayesowskie
BRAF(-)	brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	obecność mutacji w genie BRAF
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
d	dzień/doba
DTIC	Dakarbazyne
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Exp()	Funkcja wykładnicza (eksponencjalna)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
kg	kilogram
ln	logarytm o podstawie naturalnej
LY	lata życia (ang. <i>Life years</i>)
m.c.	masa ciała
m ²	metr kwadratowy (miara powierzchni)
mg	milligram
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIWO	Niwolumab
Nr	numer
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PD-L1	Ligand receptora śmierci programowanej (ang. <i>Programmed death receptor -1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN	Polski Nowy Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
tys.	tysiãca, tysiãcy
Ust.	ustãp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wymagania minimalne	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach wnioskowanego programu lekowego (pierwsza linia leczenia).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego (██████████).

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) przeprowadzono w ramach analiz koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie NIWO+IPI vs komparator: niwolumab podawany w monoterapii, który obecnie w warunkach polskich jest refundowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)*”.

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym, powalającym na uwzględnienie całości kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka.

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. Model będący skoroszytem kalkulacyjnym wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, został przygotowany na podstawie modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (██████████), w której rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii. (model został zweryfikowany przez AOTMiT w ramach wcześniejszych procesów refundacyjnych).

Wynikiem analizy są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 0,9 roku (wartość zdyskontowana) oraz 0,5 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu z komparatorem.

Odsetki pacjentów pozostających bez progresji choroby w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia są wyższe dla terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu z monoterapią niwolumabem (2 lata: 41,9% vs 38,5%; 5 lat: 36,4% vs 29,5%; 10 lat: 32,9% vs 23,1%; 20 lat: 27,9% vs 17,3%).

W horyzoncie dożywnym analizy, przy ograniczeniu kosztów wyłącznie do kosztów substancji czynnych podawanych w pierwszej linii leczenia, wnioskowana terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest interwencją bardziej kosztowną od monoterapii niwolumabem (różnica kosztów wynosi ██████████ 29 702 PLN w wariantcie bez RSS).

Sytuacja ta związana jest z podaniem czterech dawek ipilimumabu w fazie indukcji na ramieniu terapii skojarzonej (podanie dożylnie co 3 tygodnie, ostatnia dawka w 10 tygodniu terapii),

Koszty drugiej linii leczenia są znacząco wyższe po stronie komparatora (różnica kosztów wynosi [REDAKTOWANO] 93 034 PLN w wariantcie bez RSS). Wynika to z sekwencyjności stosowanego leczenia, gdyż [REDAKTOWANO] część pacjentów leczonych w pierwszej linii niwolumabem w monoterapii, po progresji choroby otrzyma ipilimumab [REDAKTOWANO] podczas gdy po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii nie jest możliwe kolejne leczenie ipilimumabem. D [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Lepsze efekty zdrowotne na ramieniu interwencji w postaci lat życia bez progresji choroby wskazują na mniejszy odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie drugiej linii po wcześniejszym leczeniu terapią skojarzoną.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Uwzględniając całkowite koszty leczenia, terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem **mniej kosztowym i bardziej skutecznym** w porównaniu z monoterapią niwolumabem (**terapia dominująca**).

Wnioski końcowe

[REDAKTOWANO] terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem **mniej kosztowym i bardziej skutecznym** w porównaniu z monoterapią niwolumabem (**terapia dominująca**), zarówno dla miary efektów zdrowotnych zdefiniowanej jako zyskane lata życia, jak i dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest opcją terapeutyczną, która przynosi choremu korzyści, w postaci wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, czasu bez progresji choroby oraz związanej z tym poprawy jakości życia.

Mocnym punktem wykorzystanych w modelu ekonomicznym danych klinicznych są krzywe przeżycia z badania CheckMate 067 [41], obejmujące pięcioletni okres obserwacji. Dowody naukowe obejmujące tak długi czas follow-up w chorobach nowotworowych, w populacji w stadium III lub IV nie są często spotykane, jednocześnie bezpośrednio dowodząc skuteczności immunoterapii w leczeniu czerniaka. **Kształt krzywych przeżycia wolnego od progresji, które ulegają prawie całkowitemu wypłaszczeniu od 24 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz od 36 miesiąca w przypadku monoterapii niwolumabem, wskazuje na utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie (w 5. roku jest to odpowiednio 36%**

oraz 29% pacjentów), tj. wyleczenie chorych. Również krzywe przeżycia całkowitego charakteryzują się znaczącym wypłaszczeniem po 42-45 miesiącach od otrzymania terapii pierwszej linii.

Dodatkowa korzyść związana ze zmniejszeniem kosztów całkowitych w przypadku zastosowania terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu do monoterapii niwolumabem wynika ze **zmniejszenia wielkości kosztów związanych z drugą linią leczenia, zwiększenia odsetka pacjentów, którzy zakończyli leczenie aktywne i jednocześnie pozostają wolni od progresji choroby, a także z odsunięcia w czasie kolejnej linii terapii** (dłuższy czas do wystąpienia progresji).

1. CEL ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach wnioskowanego programu lekowego (pierwsza linia leczenia).

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziale 2 (str. 12.)

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

2.1. Populacja

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego [59]:

[REDACTED]

2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencja)

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w terapii chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jako leczenie skojarzone z ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®) podawane w 1. linii terapii. Wnioskowane wskazanie do objęcia refundacją jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Opdivo.

Oceniana technologia medyczna zawiera:

1. produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:
 - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod EAN 5909991220501;
 - Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518;
2. produkt leczniczy Yervoy® (ipilimumab) dostępny w dwóch prezentacjach:
 - Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), dawka 5 mg/ml, opakowanie handlowe 1 fiol.po 10 ml; kod EAN 5909990872442;
 - Yervoy®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), dawka 5 mg/ml, opakowanie handlowe 1 fiol.po 40 ml; kod EAN 5909990872459.

Szczegółowe informacje o technologii wnioskowanej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [4] oraz analizie klinicznej [26].

2.3. Technologia opcjonalna

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Jako technologię opcjonalną przyjęto monoterapię niwolumabem, zgodnie z opisem zawartym w Analizie problemu decyzyjnego [30]. Obecnie w warunkach polskich niwolumab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [78], w grupie pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Wybór technologii opcjonalnej został dokonany w oparciu o polskie wytyczne leczenia chorych na czerniaka (szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [4]) oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 11.1, str. 84.).

2.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania oszacowano przypadające na dożywotni horyzont czasowy, z uwzględnieniem dyskontowania, następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

3. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 [55], produkty lecznicze Opdivo® oraz Yervoy® są finansowane z środków płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Wnioskowane wprowadzenie możliwości leczenia terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych nie wpłynie na zmianę ceny zbytu netto oraz grup limitowych dla produktów leczniczych zawierających niwolumab lub ipilimumab.

Tabela 1 przedstawia warunki refundacji produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)

Produkt leczniczy	Opdivo®	Yervoy®
Substancja czynna	niwolumab	ipilimumab
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do in-fuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do in-fuzji (jałowy koncentrat)
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml 5909991220501	5 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml, 5909990872442
	10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml 5909991220518	5 mg/ml; 1 fiol. po 40 ml, 5909990872459
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto	2 366,24 PLN (40 mg / op.)	13 391,61 PLN (50 mg / op.)
	5 915,61 PLN (100 mg / op.)	53 566,44 PLN (200 mg / op.)
Grupa limitowa	1144.0, Niwolumab	1124.0, Iplimumab

Określenie czasu leczenia w programie lekowym [59]:

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

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

4. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej,
- dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([REDACTED] [26]). W celu kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych dla rozpatrywanych interwencji i komparatora wykorzystano model ekonomiczny z analizy [REDACTED] [50] (przygotowany w celu oceny opłacalności technologii medycznych w czerniaku skóry lub błon śluzowych), dostosowując go na potrzeby bieżącego raportu.

4.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych albo chemioterapii, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [64], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

4.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy. Wiek początkowy pacjentów w modelu wynosi 60-61 lat [42], co oznacza, że w momencie zakończenia horyzontu analizy osiągną oni 90 rok życia. Niewielki odsetek pacjentów (poniżej 10%), którzy przeżyli do 30. roku wskazuje, że wybrany horyzont pozwala uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [64] oraz Wytycznymi HTA [2].

4.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [2,64]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [64] oraz z Wytycznymi HTA [2].

4.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Analiza koszty-użyteczność jest analizą wymaganą przez Wymagania Minimalne [64]. Przeprowadzenie analizy koszty-efektywność zalecane jest, jeśli w przypadku stwierdzenia istotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie jest możliwe oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość [64]. W przypadku niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono zarówno analizę koszty-użyteczność jak i koszty-efektywność. Analiza koszty-efektywność dostarcza istotnych informacji w zakresie samej tylko analizy przeżycia, bez uwzględniania jakości życia.

Ponadto, przeprowadzona została analiza wrażliwości, w ramach której:

- określono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- uzasadniono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- przeprowadzono oszacowania (właściwe dla analiz koszty-użyteczność i koszty-efektywność), przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności.

Przeprowadzona została również analiza progowa.

4.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w ramach wnioskowanego programu lekowego. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Model będący skróconym kalkulem wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, został przygotowany w celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka, a utworzono go opierając się na skróconym kalkulem wykorzystanym w analizie ekonomicznej [50] (autorzy niniejszej analizy dostosowali model [50], w którym rozpatrywaną interwencją był niwolumab podawany w monoterapii, tak aby raportował on koszty i efekty związane z terapią skojarzoną na potrzeby obecnej analizy koszty-żyteczność. Autorzy bieżącego raportu dostosowali strukturę modelu biorąc pod uwagę zdefiniowaną strategię analityczną oraz wyniki przedstawione w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [26], zaktualizowali i dodali odpowiednie dane kosztowe oraz wprowadzili dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce).

W oryginale model został udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb i pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego ICON (<http://www.iconplc.com/>), uwzględniając perspektywę Stanów Zjednoczonych.

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem czerniaka. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywności.

W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*, *Progresja/kolejna linia leczenia*, *Zgon*. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawia Wykres 1 (str. 20.)

W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia*. W stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie leczenia pacjenta w tym stanie (tj. w trakcie 1. linii leczenia). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji lub zmiany leczenia* do chwili progresji albo zmiany leczenia spowodowanej wystąpieniem nieakceptowalnej toksyczności (co oznacza przejście do stanu *Progresja/kolejna linia leczenia*) albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS). Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie terapiami immunoonkologicznymi w pierwszej linii oszacowano w oparciu o krzywe przeżycia czasu do zaprzestania terapii (ToT) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 5.4, str. 24.)

U pacjenta, który przeszedł do stanu *Progresja/kolejna linia leczenia* następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* znajdują się pacjenci z progresją choroby (której prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego) lub nietolerancją wcześniejszej terapii (w czasie której wystąpiła nieakceptowalna toksyczność) i nie nastąpił zgon (którego prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego). Stan *Progresja/kolejna linia leczenia* odpowiada zatem przebiegowi choroby po progresji lub zmianie leczenia mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie kolejnej linii (bez wyodrębniania w modelu odrębnego stanu). Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach 1. linii oraz (ewentualnie) w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji w ramach 1. linii leczenia ujęta w jednym stanie modelu (*Progresja/kolejna linia leczenia*) pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywności. W trakcie przebywania w stanie *Progresja/kolejna linia leczenia* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo zgon (co oznacza przejście do stanu *Zgon*).

W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc (tj. długość cyklu modelu = 1 miesiąc). W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja, zakończenie leczenia pierwszej linii albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu sprawia, że w modelu progresja, zakończenie leczenia

pierwszej linii albo zgon następuje „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu.

Cykl modelu wynosi 1 miesiąc, co odpowiada faktowi, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu są znaczące w skali miesiąca (co jest widoczne w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [26], w zakresie oceny przeżycia bez progresji oraz przeżycia ogólnego).

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania CheckMate 067 (zobacz rozdział 5.3, str. 24.). Koszty oraz wyniki zdrowotne zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekonomicznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji*.

Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność, CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy koszty-efektywność, CEA):

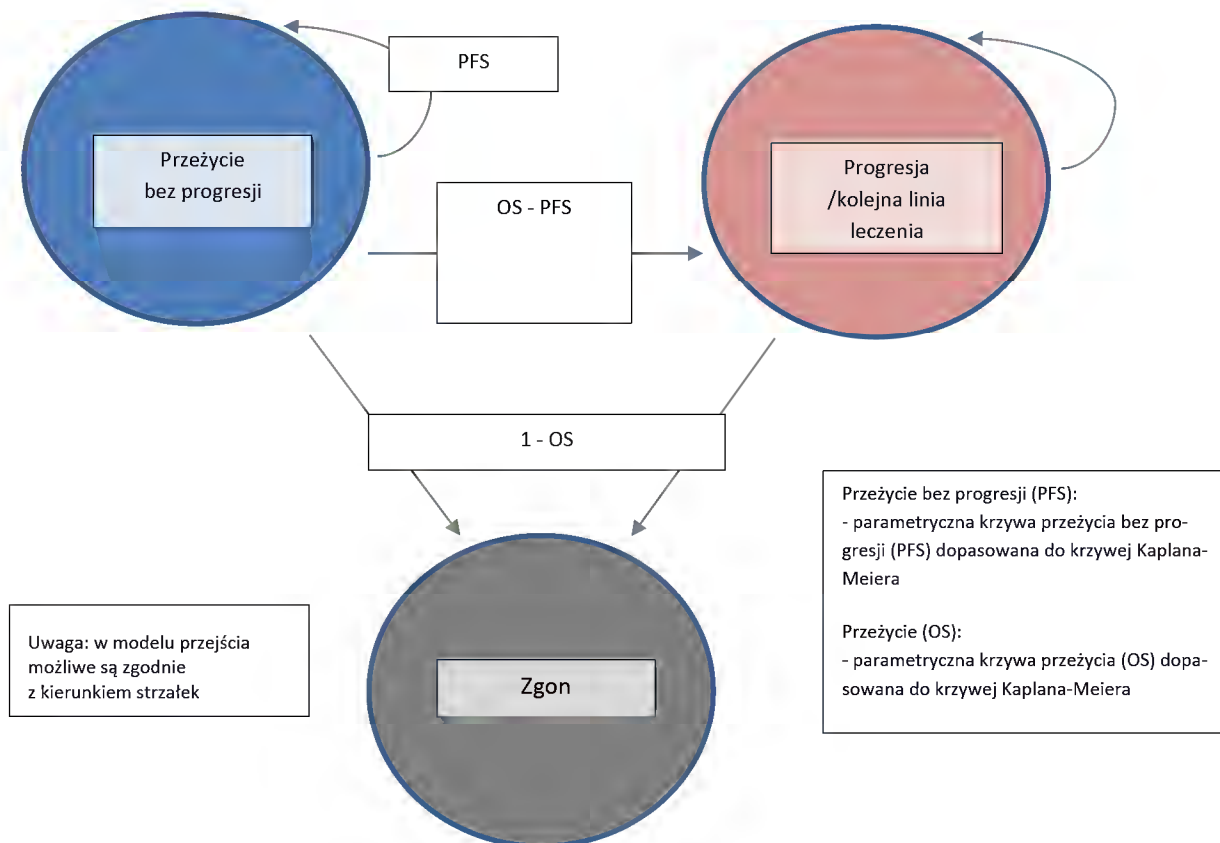
$$ICUR =$$

$$\frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

$$ICER =$$

$$\frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}{\text{(łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} \\ \text{minus łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej}}$$

Wykres 1.
Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



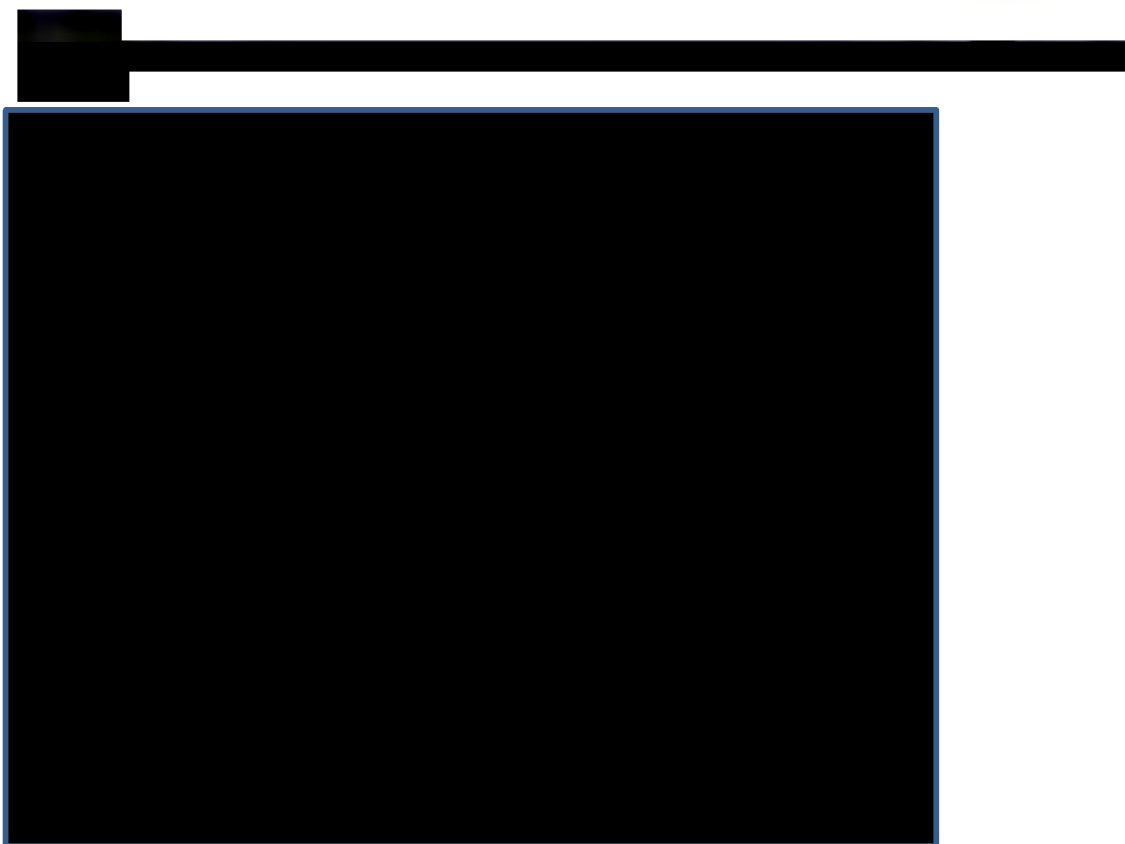
4.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z analizą czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (zobacz 11.2, str. 87.) odnaleziono 11 opracowań porównujących terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab z niwolumabem podawanym w monoterapii w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych. Porównanie wyników odnalezionych publikacji z rezultatami bieżącej analizy przedstawiono w rozdziale Dyskusja i wnioski.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [26].



Wartości procentowe zaprezentowane w bieżącym rozdziale odnoszą się do pacjentów, u których wystąpi progresja choroby (nie uwzględniają chorych leczonych w pierwszej linii, u których wystąpi zgon przed progresją).

5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej ([26]). Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania klinicznego włączonego do analizy klinicznej.

Badanie kliniczne CheckMate 067 (CA 209-067) (publikacje Larkin 2015 [42], Wolchok 2017 [77], Larkin 2019 [41]) to prospektywne wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy, w którym bezpośrednio porównano efektywność kliniczną niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (NIWO+IPI) w porównaniu z monoterapią niwolumabem (NIWO) oraz ipilimumabem (IPI) w pierwszej linii leczenia wcześniej nieleczonych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV (314 pacjentów

było leczonych terapią skojarzoną niwolumab+ipilimumab, 316 pacjentów było leczonych niwolumabem). Zgodnie z wyborem komparatorów opisanym w Analizie problemu decyzyjnego [30], przeprowadzonym w oparciu o zasady postępowania diagnostycznego - terapeutycznego w leczeniu czerniaków skóry, pochodzące z 2019 roku, powszechną praktykę kliniczną w Polsce, jak również finansowane ze środków publicznych wskazanie do terapii ipilimumabem, niniejszy lek nie stanowi odpowiedniego komparatora dla leczenia skojarzonego NIWO+IPI. W związku z powyższym grupa pacjentów uczestniczących w badaniu *Check Mate 067* [42], leczonych ipilimumabem, nie została poddana ocenie.

Parametryczne krzywe przeżycia dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby oszacowano opierając się na danych pochodzących z publikacji Larkin 2019 [41] (okres obserwacji 60 miesięcy). Krzywe przeżycia czasu do zaprzestania terapii oszacowano opierając się na danych pochodzących z publikacji Regan 2019 [61] (suplement; okres obserwacji 36 miesięcy).

Zgodnie z danymi z publikacji Larkin 2019 [41] mediana przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI nie została jeszcze osiągnięta, jednak minimalny okres obserwacji (5 lat) należy uznać za wystarczający, aby wiarygodnie przeprowadzić prognozowanie OS w dłuższym okresie czasu. Co więcej kształt krzywych w analizowanym okresie wskazuje na utrzymywanie się przeżycia pacjentów, co stanowi mocny argument potwierdzający skuteczność omawianej interwencji.

5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową odpowiadającą charakterystyce populacji włączonej do badania CA209-067 (populacja całkowita), zgodnie z publikacją Larkin 2015 [42], Larkin 2019 [41] oraz dokumentem CSR 2016 [1]. Ponieważ nie odnaleziono informacji o średniej powierzchni ciała pacjentów (parametr ten wpływa na koszty chemioterapii, czyli interwencji stosowanej w 2. linii leczenia), wartość w modelu przyjęto jak w analizie [50].

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; NIWO+IPI vs NIWO

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	60 lat	Larkin 2015 [42]
Odsetek kobiet	35,4%	Larkin 2015 [42]
Średnia masa ciała	82,44 kg	CSR 2016 [1]
Średnia powierzchnia ciała	1,83 m ²	[50]

5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu

Na potrzeby modelowania krzywym Kaplana-Meiera OS oraz PFS w badaniu CA209-067 dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz dla monoterapii niwolumabem zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości OS oraz PFS zostały sczytane z wykresów krzywych Kaplana-Meiera, następnie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza, uogólnioną Gamma oraz krzywe sklejone (*splines*): z jednym, dwoma, trzema oraz czterema węzłami. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 11.5.1). Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, przy czym wcześniej, w oparciu o ocenę wizualną dopasowania wykluczono dwie krzywe parametryczne: wykładniczą (nachylenie krzywych znacznie odbiegające od krzywych Kaplana-Meiera, znacznie zaniżające przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby na obu ramionach modelu) oraz Gompertza

(w dłuższym horyzoncie czasowym krzywe te ulegają wypłaszczeniu zarówno dla OS jak i PFS na obu ramionach modelu; co najmniej w przypadku przeżycia całkowitego przyjęcie krzywej Gompertza oznaczałoby przeszacowanie efektów zdrowotnych). Wartości parametrów dla wyznaczonych krzywych parametrycznych i sklejonych przedstawiono w rozdziale 11.5.2.

Najlepsze dopasowania do krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 067 [41] uzyskano dla:

- Krzywych sklejonych z czterema węzłami - przeżycie wolne od progresji choroby dla obu ramion modelu
- Krzywych sklejonej z dwoma węzłami - przeżycie całkowite, ramię komparatora,
- Krzywych sklejonych z jednym węzłem - przeżycie całkowite, ramię interwencji.

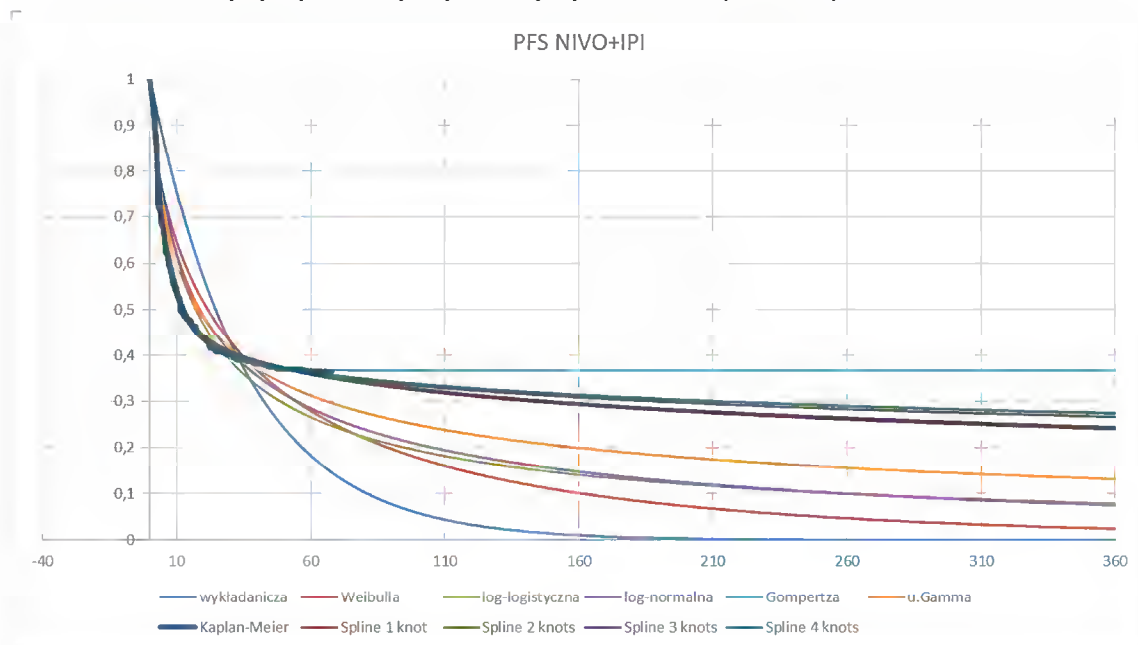
Finalnie w wariacie podstawowym analizy, w celu zachowania spójności pomiędzy kształtem i nachyleniem krzywych, przyjęto krzywe sklejone z czterema węzłami dla krzywych OS i PFS na obu ramionach modelu (najlepiej dopasowane dla przeżycia wolnego od progresji i jednocześnie w niewielkim stopniu odbiegające od najlepiej dopasowanych dla przeżycia całkowitego). Wariant z wybranymi krzywymi sklejonymi o najlepszym dopasowaniu testowano w ramach analizy wrażliwości, w ramach której przedstawiono również wyniki dla scenariusza z krzywymi parametrycznymi o najlepszym dopasowaniu, a także warianty z pozostałymi krzywymi dla OS i PFS (sklejona z trzema węzłami, sklejona z dwoma węzłami, sklejona z jednym węzłem, uogólniona Gamma, Weibulla, log-normalna, log-logistyczna).

5.4.1. Zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych przyjętych w modelu

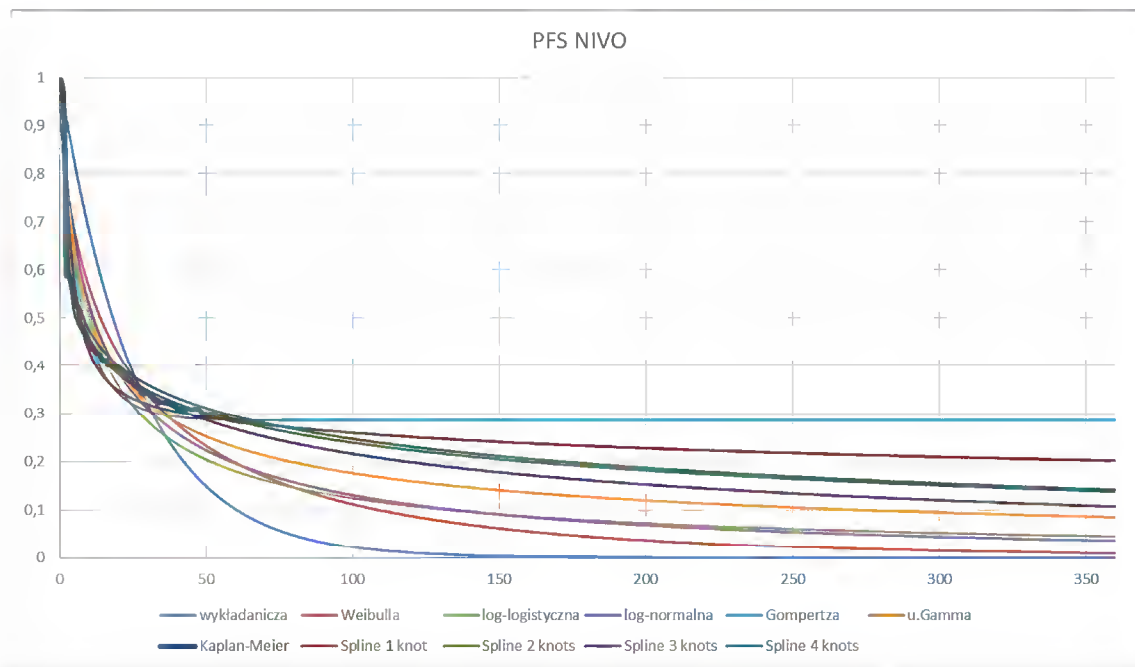
Poniższe wykresy przedstawiają zestawienie krzywych PFS parametrycznych i sklejonych w modelu dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz komparatora (niwolumab w monoterapii), wraz ze źródłowymi krzywymi Kaplana-Meiera.

Wykres 3.

PFS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI)

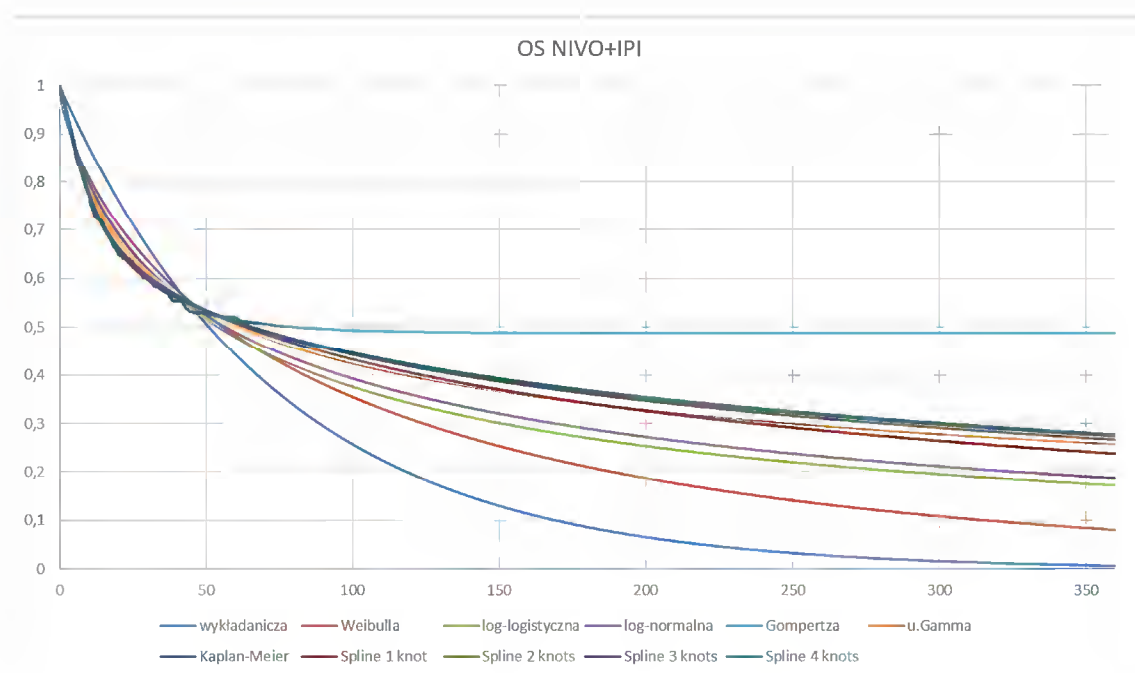


Wykres 4.
PFS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO)

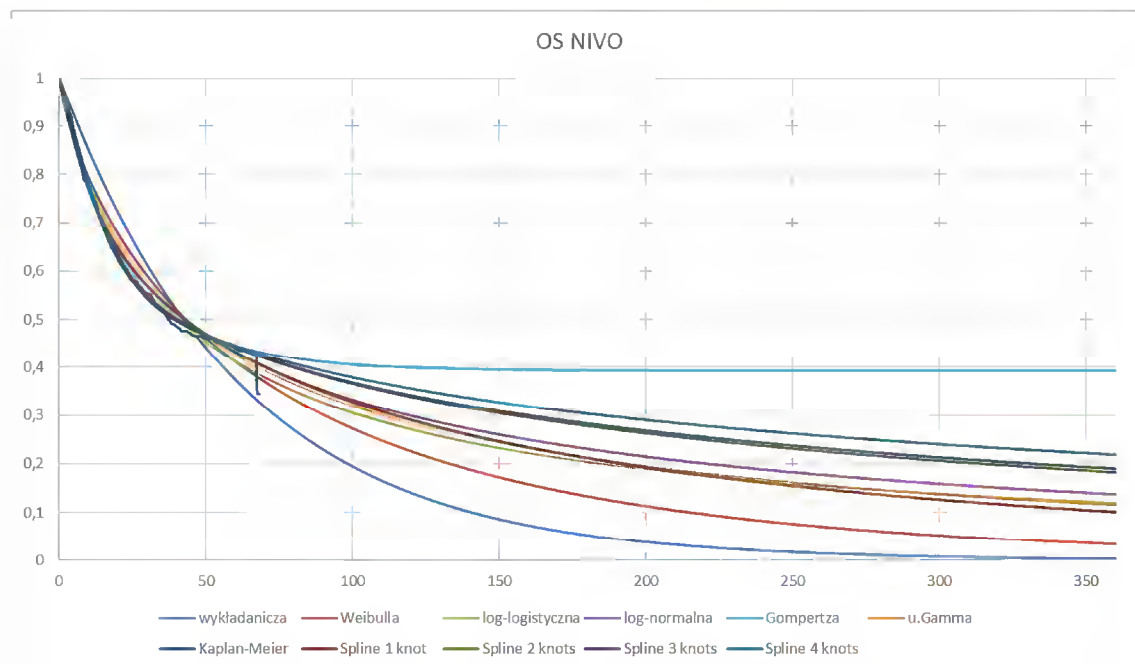


Poniższe wykresy przedstawiają zestawienie krzywych OS parametrycznych i sklejonych w modelu dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz komparatora (niwolumab w monoterapii), wraz ze źródłowymi krzywymi Kaplana-Meiera.

Wykres 5.
OS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI)



Wykres 6.
OS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO)



W przypadku, gdy w danym cyklu modelu odsetek pacjentów, którzy przeżyli był w modelu mniejszy od odsetka pacjentów, którzy przeżyli bez progresji (tj. gdy $OS < PFS$), co z matematycznego punktu widzenia nie powinno mieć miejsca), w modelu przyjęto, że $OS = PFS$.

5.5. Czas do zaprzestania terapii (ToT) w modelu

Na potrzeby modelowania krzywym Kaplana-Meiera ToT (ang. *time to IO protocol therapy cessation*) w badaniu CA209-067 (Regan 2019 [61, suplement], okres obserwacji 36 miesięcy) dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz dla monoterapii niwolumabem zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości ToT zostały sczytane z wykresów krzywych Kaplana-Meiera, następnie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną, Gompertza, uogólnioną Gamma oraz krzywe skleione (*splines*): z jednym, dwoma, trzema oraz czterema węzłami. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 11.5.1).

Wybór krzywej przyjętej w wariancie podstawowym analizy został przeprowadzony w oparciu o dwa kryteria:

- Najlepsze dopasowanie krzywych, biorąc pod uwagę wartości kryteriów AIC i BIC,
- Zgodność wyników modelowania dla poszczególnych krzywych w porównaniu z wynikami badania CheckMate 067 [42] (parametr odsetek pacjentów żyjących i pozostających na terapii zgodnie z protokołem w 5. roku od rozpoczęcia badania).

Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze. Wartości parametrów dla wyznaczonych krzywych parametrycznych i sklejonych przedstawiono w rozdziale 11.5.2.

Zgodność wyników modelowania dla poszczególnych krzywych w porównaniu z wynikami badania CheckMate 067 [42] w okresie pięcioletnim zaprezentowano w formie tabelarycznej:

Tabela 4. Walidacja krzywych parametrycznych i sklejoną ToT z 5-letnimi wynikami badania CheckMate 067

Wariant oszacowań dla parametru: odsetek pacjentów leczonych (spośród żyjących) w 5. roku obserwacji	Niwolumab+ipilimumab			Niwolumab (monoterapia)		
	Odsetek pacjentów	Różnica bezwzględna modelowanie vs Check Mate 067	Wartość względna modelowanie vs Check Mate 067	Odsetek pacjentów	Różnica bezwzględna modelowanie vs Check Mate 067	Wartość względna modelowanie vs Check Mate 067
Wyniki badania CheckMate 067 [42]	7,9%	-	-	18,5%	-	-
wykładnicza	1,6%	-6,4%	19,7%	7,0%	-11,5%	37,8%
Weibulla	6,0%	-1,9%	75,8%	12,1%	-6,3%	65,7%
log-logistyczna	10,7%	2,8%	135,0%	20,2%	1,7%	109,4%
log-normalna	9,5%	1,6%	120,1%	19,2%	0,7%	104,1%
Gompertza	19,6%	11,6%	246,1%	28,0%	9,6%	151,8%
wogólniona Gamma	20,1%	12,2%	253,2%	27,1%	8,6%	146,6%
spline 1 węzeł	16,8%	8,9%	211,7%	25,1%	6,6%	135,7%
spline 2 węzły	13,1%	5,2%	165,4%	21,1%	2,6%	114,1%
spline 3 węzły	10,3%	2,3%	129,2%	18,6%	0,1%	100,6%
spline 4 węzły	9,6%	1,7%	121,4%	19,0%	0,6%	103,0%

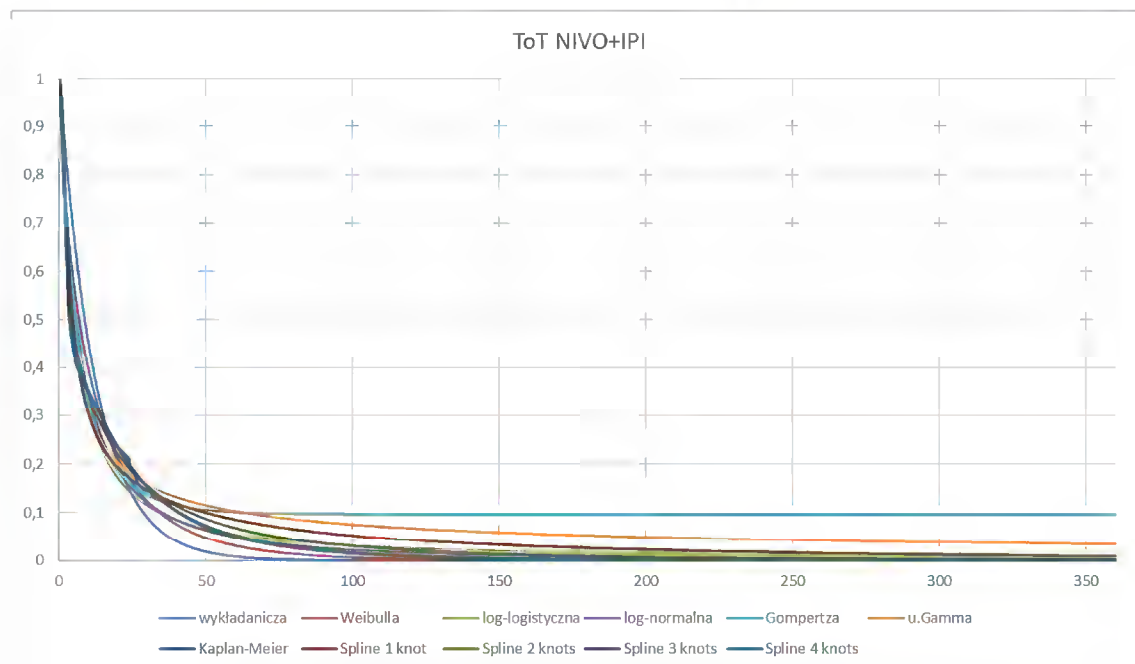
W wariancie podstawowym analizy dla ramienia komparatora przyjęto krzywą sklejoną z dwoma węzłami, dla której uzyskano najlepszą zgodność z wynikami badania CheckMate 067 [42]. Dla ramienia interwencji w przypadku dwóch krzywych uzyskano podony stopień zgodności z danymi z próby klinicznej: log-normalnej oraz sklejoną z czterema węzłami. Biorąc pod uwagę wartości kryteriów AIC i BIC w modelu uwzględniono drugą krzywą.

Wariant z wybranymi krzywymi sklejonymi o najlepszym dopasowaniu testowano w ramach analizy wrażliwości, w ramach której przedstawiono również wyniki dla scenariusza z krzywymi parametrycznymi o najlepszym dopasowaniu, a także warianty z pozostałymi krzywymi dla ToT.

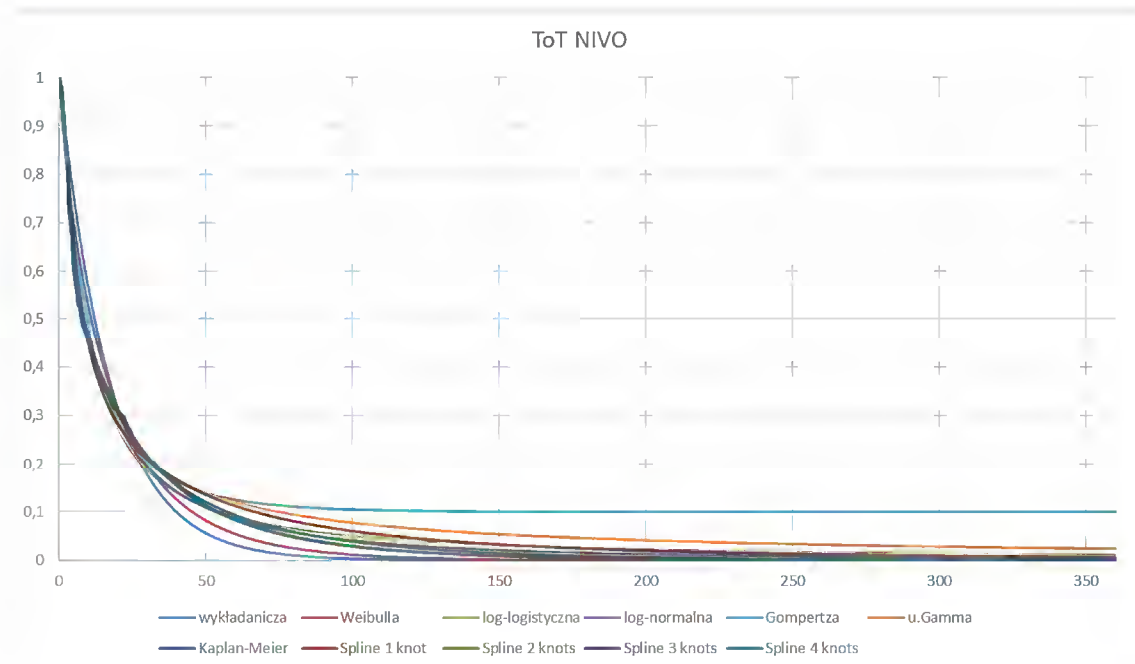
5.5.1. Zestawienie krzywych parametrycznych i sklejoną przyjętych w modelu

Poniższe wykresy przedstawiają zestawienie krzywych ToT parametrycznych i sklejoną w modelu dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz komparatora (niwolumab w monoterapii), wraz ze źródłowymi krzywymi Kaplana-Meiera.

Wykres 7.
ToT - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI)



Wykres 8.
ToT - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO)



W przypadku, gdy w danym cyklu modelu odsetek pacjentów bez progresji choroby był w modelu mniejszy od odsetka pacjentów, którzy zgodnie z krzywą czasu do zaprzestania terapii otrzymują leczenie pierwszej linii (tj. gdy $PFS < ToT$, co z matematycznego punktu widzenia nie powinno mieć miejsca), w modelu przyjęto, że $ToT = PFS$.

5.6. Bezpieczeństwo

5.6.1. Zdarzenia niepożądane

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych osiągnie stopień III lub IV według skali WHO konieczne jest zastosowanie leczenia. W przypadku niższych stopni nasilenia, leczenie nie zawsze jest wymagane, zatem w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień \geq III) działań niepożądanych związanych z leczeniem.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane raportowane w publikacji Larkin 2019 [41], które wystąpiły w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z grup stosujących leczenie interwencją lub komparatorem. Nieuwzględnienie innych zdarzeń niepożądanych nie wpłynie na wyniki analizy ekonomicznej, co wynika z bardzo sporadycznego (jednostkowe przypadki) występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto dwukrotny wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

Poniżej przedstawiono odsetki pacjentów na ramieniu interwencji i komparatora, u których wystąpiły działania niepożądane. W analizie przyjęto wartości liczbowe raportowane w publikacji Larkin 2019 [41], co ma charakter założenia konserwatywnego, gdyż w przypadku świądu, nudności oraz osłabienia apetytu wyniki analizy klinicznej [26] wskazują, że brak jest istotnych statystycznie różnic w częstotliwości wymienionych działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) pomiędzy interwencją a komparatorem.

Tabela 5. Częstości występowania działań niepożądanych (1. linia leczenia)

Działanie niepożądane	Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w zależności od stosowanej terapii	
	Niwolumab	Ipilimumab + niwolumab
Biegunka	2,9%	9,6%
Zmęczenie	1,0%	4,2%
Świąd	0,3%	1,9%
Wysypka	0,3%	3,2%
Nudności	0,0%	2,2%
Oslabienie apetytu	0,0%	1,3%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	1,3%	8,6%
Wymioty	0,3%	2,2%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	1,0%	6,1%
Zapalenie jelita grubego	1,0%	8,3%
Podwyższony poziom lipazy	5,8%	10,9%
Podwyższony poziom amylazy	2,2%	2,9%
Zapalenie przysadki	0,3%	1,6%
Wysypka plamisto-grudkowa	0,6%	1,9%
Źródło	CheckMate 067 [41]	

W kolejnej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w 2. linii leczenia, w zależności od otrzymywanej interwencji, wraz z podaniem źródła danych. Podobnie jak dla 1. linii uwzględniono wyłącznie zdarzenia 3. lub 4. stopnia, które raportowano dla więcej niż 1% pacjentów.

Tabela 6. Częstości występowania działań niepożądanych (2. linia leczenia)

Działanie niepożądane	Ipilimumab	Chemioterapia (dakarbazyne)	Wemurafenib + kobimetynib	Dabrafenib +trametynib
Biegunka	5,3%	2,0%	6,3%	-
Zmęczenie	6,9%	3,9%	-	1,9%
Nudności	2,3%	2,0%	-	-
Oslabienie apetytu	1,5%	-	-	-
Wymioty	2,3%	2,0%	1,2%	-
Zapalenie jelita grubego	5,3%	-	-	-
Duszności	3,8%	-	-	-
Anemia	3,1%	4,9%	-	-
Neutropenia	-	13,7%	-	-
Wysypka	-	-	5,9%	-
Świątłowstręt	-	-	2,4%	-
Gorączka	-	-	1,6%	7,2%
Ból pleców	-	-	2,4%	-
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	-	-	11,4%	1,9%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	-	-	8,3%	2,9%
Podwyższony poziom kinazy kreatynowej	-	-	10,2%	-
Rak płaskonabłonkowy skóry	-	-	2,4%	2,9%
Oderwanie siatkówki	-	-	2,4%	-
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	-	-	1,2%	1,4%
Źródło	HTA Węsięć 2012 [z Hodi 2010 [34]]	CheckMate 037 [140]	Larkin 2014 [40]	Long 2015 [46]

5.7. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt niwolumabu i ipilimumabu;
- koszt interwencji stosowanych w 2. linii;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o odpowiednie źródła danych (badania kliniczne, zapisy programów lekowych, Charakterystyki produktów leczniczych).

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [55].

W wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy (dla niwolumabu oraz ipilimumabu) oraz Komunikatów DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach terapeutycznych i chemioterapii (dla pozostałych substancji stosowanych w 2. linii).

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

5.7.1. Koszty niwolumabu i ipilimumabu

Poniżej przedstawiono obowiązujące ceny (zbytu netto, urzędową zbytu, hurtową) produktów leczniczych Opdivo® oraz Yervoy® [55] refundowanych w monoterapii w ramach programu lekowego [78] oraz kalkulację kosztu 1 mg niwolumabu i ipilimumabu.

Tabela 7. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab

Nazwa substancji	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml	2 366,24	2 555, 54	2 683,32	2 683,32	bezpłatny	67,083
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5 915,61	6 388,86	6 708,30	6 708,30	bezpłatny	67,083
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	13 391,61	14 462,94	15 186,09	15 186,09	bezpłatny	303,722
Ipilimumab	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml	53 566,44	57 851,76	60 744,35	60 744,35	bezpłatny	303,722

[REDACTED]

[REDACTED]

5.7.2. Koszty pozostałych substancji stosowanych w leczeniu czerniaka (2. linia leczenia)

Koszty jednostkowe substancji stosowanych w chemioterapii 2. linii w leczeniu czerniaka, oszacowane w oparciu o aktualne Obwieszczenie MZ [55] (wariant bez RSS) oraz komunikat DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresie 01.2019-03.2019 (wariant z RSS) zostały zestawione w tabeli w załączniku 11.4.1) Poniżej zebrano średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji.

Tabela 9. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii 2. linii

Substancja czynna/lek	Limit refundacji / 1 mg [PLN] ¹	Koszt 1 mg zrefundowanej substancji ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL
dakarbazyne	0,1588	0,1561
wemurafenib	0,5283	0,2574
dabrafenib	3,5012	2,6601
trametinib	436,5900	84,7429
kobimetynib	18,3214	10,6170
pembrolizumab	168,9952	69,3176

¹ w przypadku różnego limitu refundacji / 1mg obliczono średni koszt ważony sprzedażą zgodnie z komunikatem DGL

5.7.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [80]. W analizie przyjęto, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab, a także monoterapia niwolumabem oraz ipilimumabem jest podawana w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym (związanej z wykonaniem programu).

Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [PLN] ¹	Źródło
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[80]
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	486,72	[80]
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16	[80]

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.7.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [79]. Przyjęto, że chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”, w związku z faktem, że leki uwzględnione w schematach chemioterapii są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A*) [79].

Tabela 11. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Lek podawany w ramach chemioterapii
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	389,92	dakarbazyna

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [79];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.7.5. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programów lekowych

Różnice w zakresach badań wykonywanych przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania pomiędzy wnioskowanym programem lekowym [59] oraz aktualnym programem lekowym dla niwolumabu [78] zestawiono poniżej.

Tabela 12. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym a projektem programu lekowego dla skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu

Zapisy występujące w programie lekowym B.59	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego
Badania przy kwalifikacji	
hemoglobina	████████████████████
albuminy	████████████████████
fosfataza alkaliczna	████████████████████
amylaza	
mocznik	

Zapisy występujące w programie lekowym B.59	Zapisy występujące w projekcie programu lekowego
białko całkowite	
kwask moczowy	
Badania monitorujące	
diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia	
hemoglobina	
albuminy	
fosfataza alkaliczna	
amylaza	
mocznik	
białko całkowite	
kwask moczowy	

[Redacted]

[Redacted] przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla terapii skojarzonej ipilimumab+niwolumab będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w obecnym programie lekowym B.59.

Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem w monoterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [80].

Tabela 13. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem

Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [punkty]	Koszt roczny [PLN] ¹
Diagnostyka w programie lekowym leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem	3 656,96 ²	3 656,96

¹ przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

² Koszty badań diagnostycznych w programie lekowym dedykowanym leczeniu czerniaka niwolumabem lub pembrolizumabem [80]

W tabeli poniżej zestawiono przyjęte w analizie koszty miesięczne badań diagnostycznych w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka (niwolumab+ipilimumab, niwolumab w monoterapii, ipilimumab w monoterapii, dabrafenib+trametytib, wemurafenib+kobimetytib) zgodnie z *Katalogiem ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [80]. W kalkulacjach przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 14. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka

Nazwa substancji stosowanej w ramach leczenia	Parametr		
	Ryczałt roczny za diagnostykę w programach lekowych (punkty)	Koszt roczny za diagnostykę w programach lekowych ¹	Koszt miesięczny za diagnostykę w programach lekowych ²
Niwolumab+ ipilimumab	3 656,96	3 656,96 PLN	304,75 PLN
Ipilimumab	1 337,00	1 337,00 PLN	111,42 PLN
Niwolumab (lub pembrolizumab)	3 656,96	3 656,96 PLN	304,75 PLN
Dabrafenib+trametyynib	5 757,00	5 757,00 PLN	479,75 PLN
Wemurafenib+kobimetyynib	4 337,00	4 337,00 PLN	361,42 PLN

¹ryczałt roczny*koszt 1 punktu (1,00 PLN),

²w kalkulacjach w modelu uwzględniono miesięczny koszt monitorowania (koszt roczny podzielony przez 12 miesięcy).

[Redacted content]

5.7.6. Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [79].

Tabela 16. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40 PLN /miesiąc

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [79];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [79] przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.7.7. Koszty monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby

Zgodnie z polskimi Wytocznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Rutkowski 2019 [65]), rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry obejmują:

- Po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/in-transit (stopnie IIIA–IIID) lub obserwacja po stwierdzeniu przerzutu do węzła chłonnego wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii:
 - Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku RTG klatki piersiowej,
 - Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i stężenie dehydrogenazy mleczanowej) — opcjonalnie,
 - Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii,
 - 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).
- Po leczeniu przerzutów odległych (stopień IV):
 - Ocena w badaniach obrazowych w zależności od lokalizacji mierzalnych ognisk przerzutowych,
 - Aktywność LDH w surowicy.

Dla chorych w stopniu III częstotliwość wizyt kontrolnych wynosi co 3-4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3-6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku (po upływie 5 lat), natomiast dla pacjentów w stopniu IV (po leczeniu przerzutów odległych) program wizyt kontrolnych ustalany jest indywidualnie dla danego chorego [65].

W analizie przyjęto, że w ramach monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby są przeprowadzane:

- Porada ambulatoryjna, obejmująca badanie przedmiotowe i podmiotowe, RTG oraz USG (3-go typu) – co 3 miesiące,
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy – co 9 miesięcy,

- Badanie rezonansu magnetycznego mózgu – co 12 miesięcy.

Koszty jednostkowe badań ambulatoryjnych wykonywanych w ramach monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych oraz Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [81].

Tabela 17. Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	125	125,00 PLN

¹ na podstawie *Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* [81];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 18. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564	564,00 PLN
5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605	605,00 PLN

¹ na podstawie *Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)* [81];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

Tabela 19. Koszt miesięczny monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby

Nazwa świadczenia	Koszt [PLN]	Częstotliwość wykonywania	Koszt/miesiąc [PLN]
W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	125,00	1 / 3 miesiące	41,67
TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564,00	1 / 9 miesięcy	62,67
MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605,00	1 / 12 miesięcy	50,42

W wariancie dodatkowym przyjęto, że w ramach monitorowania pacjentów otrzymujących wcześniej terapię skojarzoną, lecz pozostających bez leczenia aktywnego bez progresji choroby są przeprowadzane:

- Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu) obejmująca: badanie przedmiotowe węzłów chłonnych regionalnych, dermatoskopię oraz kontrolę parametrów biochemicznych surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4:
 - co 3 miesiące przez pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia,
 - co 6 miesięcy w okresie kolejnych 3 lat zawieszenia terapii

- Badania obrazowe tomografia komputerowa, badanie rezonansu magnetycznego:
 - co 4,5 miesiąca przez pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia,
 - co 6 miesięcy w okresie kolejnych 3 lat zawieszenia terapii
- Scyntygrafia kości – raz w roku.

Koszt całkowity monitorowania oszacowano jako średnią z kosztów dla okresów: pierwsze trzy lata od zawieszenia leczenia oraz kolejnych 3 lat zawieszenia terapii.

Obliczony dodatkowy koszt (290,89 PLN/miesiąc) ma charakter maksymalny, gdyż w praktyce klinicznej nie wszyscy pacjenci będą diagnozowani jednocześnie z wykorzystaniem tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego i scyntygrafii. W kalkulacjach koszt jednostkowy scyntygrafii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [81].

Tabela 20. Koszt jednostkowy scyntygrafii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.03.00.0000020	scyntygrafia całego ciała (układ kostny)	388	388,00 PLN

¹ na podstawie *Katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK)* [81];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

5.7.8. Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane III lub IV stopnia według skali WHO, w tym o charakterze ciężkim lub bezpośrednio zagrażających życiu. Biorąc pod uwagę poważny stan kliniczny pacjentów (stopień III lub IV choroby) założono, że leczenie takich zdarzeń związane jest z hospitalizacją pacjentów. W tabeli poniżej zestawiono koszty takich hospitalizacji rozliczane w ramach grup JGP. Przyjęto, że zdarzenia związane z podaniem leków takie jak gorączka, wymioty, nudności, zmęczenie, biegunka czy ból stawów, a także zaparcia i duszności rozliczane są w ramach grupy JGP dedykowanej leczeniu czerniaka tj. *Duże guzy skóry*.

Tabela 21. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Zdarzenie niepożądane
J47	5.51.01.0009047	Duże guzy skóry	3 454	3 454	Zmęczenie, biegunka, nudności, wymioty, gorączka, ból stawów, zaparcia, duszności, rak płaskonabłonkowy skóry
J39	5.51.01.0009039	Duże choroby dermatologiczne	1 949	1 949	Świąd
J49	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	1 594	1 594	Wysypka
K27	5.51.01.0010027	Zaburzenia odżywienia	2 952	2 952	Oslabienie apetytu
G17	5.51.01.0007017	Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni	5 787	5 787	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT), podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt [PLN] ²	Zdarzenie niepożądane
F58E	5.51.01.0006105	Choroby zapalne jelit > 65 r.ż	6 127	6 127	Zapalenie jelita grubego
F58F	5.51.01.0006106	Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	4 724	4 724	
G38	5.51.01.0007038	Przewlekłe choroby trzustki	3 247	3 247	Podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom amylazy
K16	5.51.01.0010016	Choroby przysadki	2 421	2 421	Zapalenie przysadki
B98A	5.51.01.0002099	Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	2 339	2 339	Światłowstręt
B84	5.51.01.0002084	Małe zabiegi witreoretinalne *	724	724	Oderwanie siatkówki
E61	5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw	2 065	2 065	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
S05	5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	3 838	3 838	Anemia, neutropenia
G17	5.51.01.0007017	Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni	5 787	5 787	Zapalenie wątroby

¹ na podstawie *Katalogu grup* [82];

² przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.

W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wykorzystano również wyniki badania Larkin 2019 [41], wskazujące na czas potrzebny do ich ustąpienia (*median time to resolution*):

Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Grupa zdarzeń niepożądanych	<i>Median time to resolution</i>			Zdarzenia niepożądane
	Niwolumab +ipilimumab [tygodnie]	Niwolumab [tygodnie]	Średnia wartość [dni]	
<i>Skin</i>	3.3	5.1	29,4	Świąd, wysypka
<i>Gastrointestinal</i>	3.2	6.0	32,2	Biegunka, nudności, wymioty, osłabienie apetytu, zapalenie jelita grubego
<i>Hepatic</i>	4.0	4.3	29,1	Podwyższony poziom ALAT, podwyższony poziom AspAT
<i>Endocrine</i>	11.6	Nie osiągnięto	81,2	Podwyższony poziom lipazy, podwyższony poziom amylazy zapalenie przysadki

W analizie przyjęto średnią z wartości *median time to resolution* raportowanych dla ramion niwolumab+ipilimumab oraz niwolumab w monoterapii. W przypadku, gdy tak oszacowany czas potrzebny do ustąpienia zdarzeń niepożądanych przekraczał liczbę dni pobytu finansowaną grupą JGP, w kalkulacji całkowitego kosztu leczenia danego zdarzenia uwzględniono wartości punktowe osobodnia ponad ryczałt finansowany w ramach grupy (przy zachowaniu zasady, że pierwszy i ostatni dzień hospitalizacji są liczone łącznie jako jeden dzień).

Koszty całkowite związane z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaprezentowano poniżej:

Tabela 23. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt całkowity [PLN]	Liczba dni ponad ryczałt finansowany w ramach grupy
Zmęczenie	3 454,00	-
Biegunka	3 821,40	2,2
Nudności	3 821,40	2,2
Wymioty	3 821,40	2,2
Gorączka	3 454,00	Brak danych
Rak płaskonabłonkowy skóry	3 454,00	Brak danych
Ból stawów	3 454,00	Brak danych
Zaparcia	3 454,00	Brak danych
Duszności	3 454,00	Brak danych
Świąd	4 403,40	10,4
Wysypka	1 874,80	2,4
Oslabienie apetytu	5 595,20	11,2
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT)	5 787,00	0,0
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)	5 787,00	0,0
Zapalenie jelita grubego	5 954,60*	2,2
Podwyższony poziom lipazy	17 926,20	62,2
Podwyższony poziom amylazy	17 926,20	62,2
Zapalenie przysadki	2 421,00	Nie dotyczy
Światłowstręt	2 339,00	Brak danych
Oderwanie siatkówki	724,00	Brak danych
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	2 065,00	Brak danych
Anemia	3 838,00	Brak danych
Neutropenia	3 838,00	Brak danych
Zapalenie wątroby	5 787,00	Brak danych

* średnia z kosztów grup JGP F58E i F58F + średnia z kosztu osobodni ponad ryczałt finansowany tymi grupami

Dodatkowo, w celu oceny wpływu kosztów związanych z działaniami niepożądanymi na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto dwukrotny wzrost kosztów związanych z leczeniem takich zdarzeń.

W analizie ekonomicznej przyjęto, że koszt związany z leczeniem zdarzeń niepożądanych występujących w związku z terapiami I linii, jest naliczany jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu, co jest może powodować nieznaczne przeszacowanie wydatków płatnika publicznego, gdyż u określonego (niewielkiego) odsetka pacjentów zdarzenia takie wystąpiły w okresie powyżej 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii, a zatem koszty z nimi związane

powinny zostać zredukowane, zgodnie z przyjętą w analizie wielkością stopy dyskontowej dla kosztów. Analogicznie, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związany z terapiami otrzymywanymi po progresji choroby naliczany jest jednorazowo, w cyklu, w którym ma miejsce rozpoczęcie leczenia II linią terapii.

5.7.9. Koszty po progresji choroby

W analizie uwzględniono następujące koszty występujące po progresji choroby:

- Koszt substancji czynnych,
- Koszt podania leków,
- Koszt monitorowania pacjentów,
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Opisy przedstawione w poprzednich podrozdziałach zawierają prezentację kosztów jednostkowych dla poszczególnych kategorii kosztów występujących po progresji choroby.

Udziały technologii lekowych stosowanych w 2. linii leczenia po wcześniejszej terapii interwencją oraz komparatorem zostały zaprezentowane w rozdziale 5.1.

Średnią długość leczenia po progresji choroby oszacowano na podstawie badań klinicznych:

Tabela 24. Czas leczenia po progresji choroby

Schemat leczenia	Średni czas leczenia [tygodnie]	Źródło
Ipilimumab	12,0**	Zgodnie z ChPL [14]
Chemioterapia (dakarbazyne)	18,2	Weber 2015 [75]
Wemurafenib+kobimetynib	39,9	Ascierto 2016 [3]*
Dabrafenib+trametytib	51,1	Long 2017 [45]*

* przyjęto na podstawie dowodów naukowych dla I linii leczenia

** nie wszyscy pacjenci otrzymają 4 dawki ipilimumabu; zgodnie z wynikami badania Zimmer 2017 [84] 53% pacjentów otrzymujących ipilimumab w drugiej linii otrzymało wszystkie cztery dawki leku. Uwzględniając powyższe, w analizie zastosowano współczynnik korygujący całkowity koszt leczenia ipilimumabem po progresji choroby, wynoszący 0,765 (obliczono jako średnią z wariantu minimalnego i maksymalnego zgodnie z danymi z badania Zimmer 2017 [84]):

- 53% pacjentów: 4 dawki + pozostałe 47% pacjentów 1 dawka;
- 53% pacjentów: 4 dawki + pozostałe 47% pacjentów 3 dawki.

5.8. Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o następujące dane:

- dawkowanie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab, oraz monoterapii niwolumabem i ipilimumabem, a także terapii skojarzonej dabrafenib+trametytib oraz wemurafenib+kobimetynib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych [59,12,78,14,10,11,13,15] oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów włączonych do badania CA209-067 [42]);

- dawkowanie dakarbazyny: na podstawie badań klinicznych [62,16,47] oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała przyjętą w analizie [50].

Tabela 25 (str. 45) przedstawia kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.

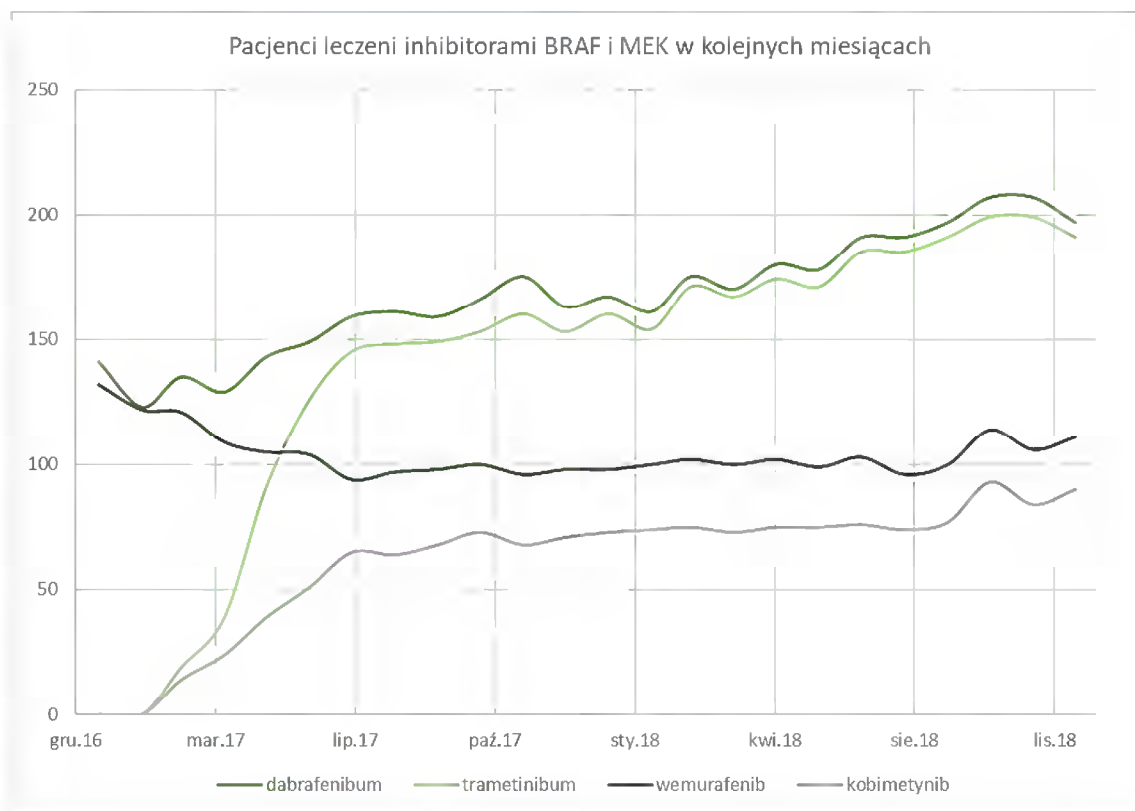
Zgodnie z Charakterystyką produktów leczniczych Opdivo® [12] dopuszczone są dwa sposoby dawkowania substancji czynnych:

- Niwolumab (a także niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem po zakończeniu fazy indukcji leczenia):
 - 240 mg co 2 tygodnie,
 - 480 mg co 4 tygodnie.

Zgodnie ze strukturą modelu ekonomicznego, częstotliwość podań nie wpływa na koszt substancji czynnych (liczony jest średni koszt/ miesiąc), natomiast różnicuje koszt podania leków. W podstawowym wariantcie obliczeń przyjęto, że połowa pacjentów leczonych niwolumabem będzie otrzymywać wlew dożylny co 2 tygodnie, a druga połowa co 4 tygodnie.

W celu kalkulacji kosztów terapii skojarzonych wemurafenib+kobimetynib oraz dabrafenib+trametinib uwzględniono statystyki NFZ [51] wskazujące, że nie wszyscy pacjenci otrzymują jednocześnie dwie substancje czynne (co może wynikać na przykład z przeciwwskazań do stosowania danego leku, wystąpienia zdarzeń niepożądanych itp.). Dane udostępnione przez płatnika publicznego wskazują na osiągnięcie i utrzymywanie się względnie stałej proporcji w liczbie pacjentów otrzymujących inhibitor BRAF i inhibitor MEK dla obu skojarzeń dostępnych w ramach programów lekowych:

Wykres 9.
Liczba pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i MEK



Biorąc pod uwagę całkowitą liczbę pacjentów leczonych w programach lekowych B.48 oraz B.72 raportowaną w statystykach NFZ dla roku 2018 [51] (wemurafenib 210, kobimetynib 181, dabrafenib 388, trametynib 381), w analizie przyjęto, że 86,2% pacjentów leczonych wemurafenibem otrzyma kobimetynib oraz 98,2% pacjentów leczonych dabrafenibem otrzyma trametynib.

Tabela 25. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia (wariant bez RSS)

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Niwolumab + ipilimumab										
Niwolumab indukcyjnie	1 mg/kg /cykl	3 tygodnie	67,08 zł	82,44 mg	5 530,32 zł	1,44 podań	Leczenie indukcyjne: 116 489,81 zł	486,72 zł	Leczenie indukcyjne: 703,04 zł	304,75 zł
Niwolumab podtrzymująco	240 mg /cykl	2 tygodnie	67,08 zł	240,00 mg	16 099,92 zł	2,17 podań				
	480 mg / cykl	4 tygodnie	67,08 zł	480,00 mg	32 199,84 zł	1,09 podań				
ipilimumab	3 mg/kg /cykl	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie)	303,72 zł	247,32 mg	75 116,47 zł	1,44 podań	[50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]	[50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]		
Niwolumab										
Niwolumab	240 mg /cykl	2 tygodnie	67,08 zł	240,00 mg	16 099,92 zł	2,17 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie/cykl)	34 883,16 zł [50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]	486,72 zł	790,92 zł [50% pacjentów co 2 tyg. + 50% pacjentów co 4 tyg.]	304,75 zł
	480 mg / cykl	4 tygodnie	67,08 zł	480,00 mg	32 199,84 zł	1,09 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (4 tygodnie/cykl)				
ipilimumab										
ipilimumab	3 mg/kg /cykl	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach)	303,72 zł	247,32 mg	75 116,47 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	108 501,56 zł	486,72 zł	703,04 zł	111,42 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ² co 3 tygo- dnie)	Kwota refundacji / mg ³	Dawka (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,5283 zł	1 920 mg	1 014,28 zł	codziennie				
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	18,3214	60 mg	1 099,28 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28	52 465,35 zł	108,16 zł	117,17 zł	361,42 zł
Dabrafenib+trametytib										
Dabrafenib	300 mg / dzień	-	3,5012	300 mg	1 050,36 zł	codziennie				
Trametytib	2 mg / dzień	-	436,5900	2 mg	873,18 zł	codziennie	58 028,38 zł	108,16 zł	117,17 zł	479,75 zł
Chemioterapia (dakarbazylna)										
Dakarbazylna	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1588 zł	1 833 mg	291,01 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) /3 tygodnie/cykl	420,34 zł	389,92 zł	563,22 zł	270,40 zł

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazylna: na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazylna: na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 9, str. 33; rozdział 11.4, str. 109);

⁴ niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz Tabela 3, str. 24.) oraz dawki jednostkowej; niwolumab, wemurafenib, dabrafenib, kobimetynib, trametytib: dawka dzienna; dakarbazylna: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylnie w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 5.7.3, str. 33);

dakarbazylna: (podanie dożylnie) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 0, str. 34);

wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib: wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania; wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib: 1 wizyta ambulatoryjna / 4 tygodnie

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 5.7.5, str. 34); dakarbazylna: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 5.7.6, str.37).

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki/monitorowania ¹⁰
Wemurafenib+kobimetynib										
Wemurafenib	1 920 mg / dzień	-	0,2574 zł	1 920 mg	494,14 zł	codziennie	27 555,35 zł	108,16 zł	117,17 zł	361,42 zł
Kobimetynib	60 mg / dzień	21 podań /28 dni	10,6170	60 mg	637,02 zł	w modelu przyjęto: liczba dni w miesiącu*21/28				
Dabrafenib+trametytib										
Dabrafenib	300 mg / dzień	-	2,6601	300 mg	798,04 zł	codziennie	29 336,01 zł	108,16 zł	117,17 zł	479,75 zł
Trametytib	2 mg / dzień	-	84,7429	2 mg	169,49 zł	codziennie				
Dakarbazyna										
Dakarbazyna	1 000 mg/m ² /cykl	3 tygodnie	0,1561 zł	1 833 mg	286,07 zł	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	413,22 zł	389,92 zł	563,22 zł	270,40 zł

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna: na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna: na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 9, str. 33; rozdział 11.4, str. 109);

⁴ niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz Tabela 3, str. 24.) oraz dawki jednostkowej; niwolumab, wemurafenib, dabrafenib, kobimetynib, trametytib: dawka dzienna; dakarbazyna: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylnie w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 5.7.3, str. 33);

dakarbazyna: (podanie dożylnie) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 0, str. 34);

wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib: wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania; wemurafenib+kobimetynib, dabrafenib+trametytib: 1 wizyta ambulatoryjna / 4 tygodnie

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametytib: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 5.7.5, str. 34); dakarbazyna: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 5.7.6, str.37).

5.9. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [2].

W dokumencie *Technical Report* udostępnionym przez Zleceniodawcę (*Cost-Effectiveness Model of NIWOLumab + Ipilimumab in Advanced Melanoma* [20]) udostępnione zostały dane dotyczące użyteczności wyznaczone w trakcie badania CA209-067 (w oparciu o dane z poziomu pacjenta). Użyteczności zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z użyciem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*) wystandaryzowanej dla warunków Wielkiej Brytanii. W ramach modelu wieloczynnikowego wyznaczono elementy przebiegu choroby wpływające na użyteczności stanów zdrowia. Badano potencjalny wpływ następujących elementów: status odpowiedzi na leczenie w wybranym punkcie czasowym, wystąpienie progresji choroby, stosowany schemat leczenia, wyjściowy wynik kwestionariusza EQ-5D. Analiza modelu wieloczynnikowego wykazała, że użyteczność zależała od następujących czynników:

- wystąpienie progresji; wpływ wystąpienia progresji został również wykazany w publikacjach analizujących użyteczność u chorych na czerniaka (zobacz Tabela 56, str. 104);
- wyjściowy wynik kwestionariusza EQ-5D;
- zastosowany schemat leczenia; różnica w jakości życia pomiędzy zastosowanymi schematami leczenia mogła wynikać z różnic w częstości występowania działań niepożądanych (toksyczność); zależność użyteczności od zastosowanego schematu leczenia została również uwzględniona w publikacjach, w których porównano wemurafenib, dabrafenib i dakarbazynę, *Delea 2015* [24] oraz *Shih 2015* [68] (zobacz Tabela 56, str. 104).

Uzyskane wyniki były zbieżne z rezultatami modelu wykorzystanego przy ocenie użyteczności dla badania CA209-066, opisanego w analizie [50], z wyjątkiem czasu do zgonu, który to parametr nie mógł zostać oceniony dla badania CA209-067 ze względu na niedostateczną dojrzałość dostępnych danych o przeżyciu całkowitym).

Tabela 27 przedstawia wyznaczone parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności.

Tabela 27. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-067)

Składowa modelu wieloczynnikowego	Parametr modelu	Błąd standardowy	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model wyznaczony w oparciu o dane z badania CA209-067

¹ Wartość EQ-5D wyznaczona w trakcie 1 cyklu leczenia.

Zgodnie z opisem zawartym w dokumencie *Technical Report* [20] biorąc pod uwagę podłużną (longitudinalną) strukturę modelu oraz dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa z badania CA209-067 wykorzystanie oszacowań uwzględniających zmniejszenie użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi nie mogło być przeprowadzone. Zamiast tego w bieżącym modelu ekonomicznym zdecydowano się przyjąć rozwiązanie opisane w dokumencie *Technical Report* (prezentującym model utworzony dla oszacowania opłacalności terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w USA), zgodnie z którym założono spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Każdemu zdarzeniu niepożądanemu przyporządkowano redukcję użyteczności, niezależnie od przyjmowanego leczenia. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane oszacowano na podstawie badań klinicznych (patrz rozdział 5.6.1), natomiast wartość redukcji zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2009 [6] (opisującej wyniki badania przeprowadzonego na grupie 140 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z Wielkiej Brytanii i Australii, z wykorzystaniem metody loterii standardowej (SG, ang. standard gamble). Ponieważ w publikacji Beusterien 2009 nie raportowano spadków użyteczności dla wszystkich występujących w modelu działań niepożądanych, dlatego w takim przypadku przyjęto, że wartość redukcji będzie średnią arytmetyczną z wartości minimalnej i maksymalnej.

Tabela 28. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych (na podstawie publikacji Beusterien 2009)

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Biegunka	-0.060
Zmęczenie	-0.110
Wysypka	-0.030
Nudności	-0.070
Wymioty	-0.070
Zapalenie jelita grubego	-0.130
Duszności	-0.130
Anemia	-0.110
Neutropenia ¹	-0.110
Ból	-0.110
Średnia arytmetyczna z wartości minimalnej i maksymalnej (pozostałe zdarzenia niepożądane)	-0,080

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu [64]. Strategię wyszukiwania, kryteria wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdziały 11.3.1 od str. 101, 11.3.2 od str. 103, 11.3.3 od str. 104). Tabela 29 przedstawia wartości minimalne oraz maksymalne użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 29. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego

	Stan choroby przed progresją		Stan choroby po progresji	
	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna
Użyteczność (źródło danych)	0,642 (Hatswell 2014 [31])	0,91 (Beusterien 2009 [6])	0,45 (Shih 2015; wartość dla dakarbazyny [68])	0,763 (Batty 2012 [5])

Opis publikacji włączonych do przeglądu użyteczności przedstawia Tabela 56, str. 104.

Użyteczności wyznaczone w oparciu o model wieloczynnikowy dla stanów choroby przed i po progresji zawierają się w zakresach użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego:

- użyteczność w stanie przed progresją [] zawiera się z w przedziale 0,642 - 0,91;
- użyteczność w stanie po progresji [] zawiera się w przedziale 0,45 - 0,763.

W modelu wykorzystano użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowego bazującego na populacji z badania CA209-067 (dokument *Technical Report* [20]). W analizie wrażliwości przyjęto zakresy odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności.

6. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA ORAZ DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [74] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015-2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN [56].

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 49\,008$ PLN, tj. 147 024 PLN/QALY.

7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU

Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: wiek	60 lat	55 lat	65 lat	Przedział ufności wyznaczony na podstawie liczebności próby (945), średniej (59,6) i odchylenia standardowego (13,69) z badania Check-Mate 067 [1] wynosi 0,87, dlatego zdecydowano się przetestować wartości 55 i 65 lat.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: odsetek kobiet	35,4%	0%	100%	Wartość minimalna i maksymalna
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: masa ciała	82,44 kg	70,00 kg	93,00 kg	Kwartyle 1. i 3. [1]
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: powierzchnia ciała	1,83 m ²	nie testowano (parametr ma wpływ wyłącznie na koszty chemioterapii [2. linia w modelu]; wyniki analizy wrażliwości w raporcie [redacted] potwierdziły niewielki wpływ zmian parametru na wyniki analizy)		
Krzywe PFS dla NIWO+IPI	krzywa sklejona 4 węzły	Pozostałe krzywe parametryczne (z wyłączeniem wykładniczej i Gompertza) i sklejone		Testowano inne niż wybraną do analizy podstawowej krzywe, z zastrzeżeniem, że analiza wizualna pozwoliła wstępnie wykluczyć krzywe: Gompertza (w dłuższym okresie czasu przyjmuje stałą wartość) i wykładniczą (słabe dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera)
Krzywe OS dla NIWO+IPI	krzywa sklejona 4 węzły	Pozostałe krzywe parametryczne (z wyłączeniem wykładniczej i Gompertza) i sklejone		
Krzywe PFS dla NIWO	krzywa sklejona 4 węzły	Pozostałe krzywe parametryczne (z wyłączeniem wykładniczej i Gompertza) i sklejone		
Krzywe OS dla NIWO	krzywa sklejona 4 węzły	Pozostałe krzywe parametryczne (z wyłączeniem wykładniczej i Gompertza) i sklejone		
Koszty substancji leczniczych, podania leków, monitorowania terapii	Patrz rozdział analizy kosztów	Uwzględnienie odmiennych poziomów kosztów jednostkowych leków w ramach wariantów z i bez RSS; Koszty podania leków – w analizie podstawowej przyjęto, że połowa pacjentów otrzymuje niwolumab co 2 tygodnie a druga połowa co 4 tygodnie; w analizie wrażliwości testowano warianty skrajne, tj. 100% podanie co 2 tygodnie oraz 100% pacjentów podanie co 4 tygodnie; Koszty monitorowania terapii – testowano wariant uwzględniający dodatkowe koszty dla ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie we wnioskowanym programie dla terapii skojarzonej (w porównaniu z obowiązującym programem B.59.); opis wariantu zamieszczono w rozdziałach 5.7.5 oraz 5.7.7		
Koszty leczenia działań niepożądanych	Patrz analizy kosztów	Przyjęto dwukrotne zwiększenie kosztów działań niepożądanych		Testowano sytuację w której wystąpił wzrost kosztów leczenia działań niepożądanych (wariant konserwatywny, gdyż częstość zdarzeń niepożądanych jest wyższa na ramieniu interwencji)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Użyteczności	Tabele złożone (rozdział 5.9, str. 49)	Tabela złożona (Tabela 27, str. 49)		Analiza podstawowa: użyteczności z badania CA209-067. Analiza wrażliwości: wartości minimalne i maksymalne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
Horyzont czasowy	30 lat	10 lat	nie dotyczy	Wytoczne AOTMIT [2,64]
Dyskontowanie	koszty 5%, wyniki zdrowotne 3,5%	koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%		Wymagania minimalne oraz Wytoczne AOTMIT [2,64]
Sekwencyjność: ipilimumab po NIWO	Tabela 2	-	-	
Sekwencyjność: chemioterapia po NIWO+PI	Tabela 2	-	-	
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	Nie dotyczy	Wysokość ustalona urzędowo (bez zakresu zmienności)	Wartość przyjęta zgodnie z Ustawą o refundacji [74]
Śmiertelność w populacji ogólnej	Zgodnie z danymi GUS [29]	Zgodnie z danymi GUS [29]		Krzywe przeżycia uwzględnione w analizie opisują ryzyko zgonu w badanej populacji, w przypadku gdy jest ono niższe niż wynikałoby to z danych o ryzyku zgonu w populacji ogólnej – w modelu przyjmuje ono wartość oszacowaną na podstawie tablic GUS.

8. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

8.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 31 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej.

Tabela 31. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Zdyskontowana liczba lat życia	Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych o jakość	Niedzyskontowana liczba lat życia bez progresji	Niedzyskontowana liczba lat życia
Niwolumab	6,807	5,282	6,689	9,515
Niwolumab + ipilimumab	7,731	5,778	8,957	10,934

Modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że większa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (7,7 lat życia zdyskontowanych vs 6,8). Stosowanie wnioskowanej interwencji pozwala również na zwiększenie jakości życia (5,7 lat zdyskontowanych życia skorygowanych o jakość vs 5,3).

Odsetki pacjentów żyjących oraz odsetki pacjentów pozostających bez progresji choroby w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia dla ramienia interwencji i komparatora zestawiono w kolejnej tabeli:

Tabela 32. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia

Czas od rozpoczęcia leczenia	Przeżycie całkowite		Przeżycie wolne od progresji choroby	
	Niwolumab	Niwolumab + ipilimumab	Niwolumab	Niwolumab + ipilimumab
2 lata	59,5%	63,3%	38,5%	41,9%
5 lat	44,5%	51,3%	29,5%	36,4%
10 lat	35,6%	42,2%	23,1%	32,9%
20 lat	23,4%	27,9%	17,3%	27,9%

Tabela 33 przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej w podziale na poszczególne kategorie.

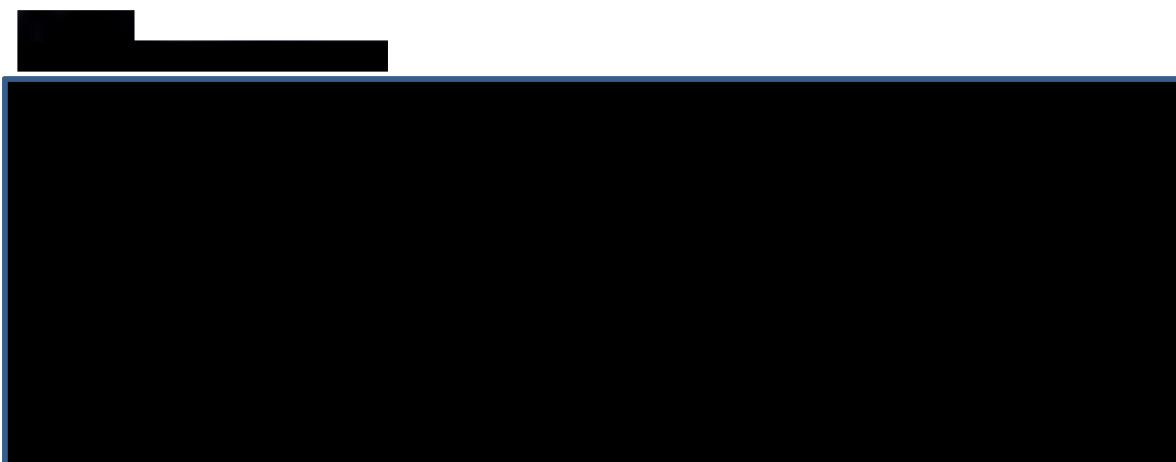
Tabela 33. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia działań niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab	614 331,33 zł				159 739,46 zł	800 068,36 zł
		13 928,98 zł	10 281,89 zł	1 786,70 zł		
Niwolumab + ipilimumab	644 032,98 zł				66 705,32 zł	737 495,02 zł
		10 173,76 zł	11 878,41 zł	4 704,55 zł		

Tabela przedstawia koszty jako wyniki modelowania przebiegu życia chorego w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

Zgodnie z przeprowadzonym modelowaniem całkowite koszty na ramieniu terapii skojarzonej są niższe od kosztów monoterapii nivolumabem. [redacted]

[redacted] koszty podania leków wyniosły 10 173,76 PLN, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 4 704,55 PLN, zaś koszty monitorowania i kontroli pacjentów 11 878,41 PLN. Na ramieniu komparatora wartości wymienionych kategorii kosztów wynoszą odpowiednio: [redacted] 13 928,98 PLN, 1 786,70 PLN oraz 10 281,89 PLN.



Wykres 11.
Zestawienie kosztów: wariant bez RSS



Stosowanie nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z oszczędnościami wynikającymi z:

1. Redukcji kosztów leczenia po progresji choroby:

- Sekwencyjność stosowanego leczenia powoduje, że [redacted] część pacjentów leczonych w pierwszej linii nivolumabem w monoterapii, po progresji choroby otrzyma ipilimumab [redacted], podczas gdy po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii nie jest możliwe kolejne leczenie ipilimumabem. [redacted]
- Lepsze efekty zdrowotne na ramieniu interwencji w postaci lat życia bez progresji choroby wskazują na mniejszy odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie drugiej linii po wcześniejszym leczeniu terapią skojarzoną,
- Progresja w grupie pacjentów rozpoczynających leczenie od terapii skojarzonej będzie miała miejsce później niż w przypadku populacji otrzymującej monoterapię nivolumabem, co przy uwzględnieniu

dyskontowania kosztów zmniejsza całkowity koszt leczenia drugiej linii na ramieniu interwencji w stosunku do komparatora.

2. Zmniejszenia kosztów podania leków w pierwszej linii leczenia:

- Zgodnie z wynikami badania CheckMate 067 [41], a także rezultatami modelowania, odsetek pacjentów pozostających na leczeniu na ramieniu terapii skojarzonej w fazie leczenia podtrzymującego w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii jest niższy, stąd uśredniona liczba podań przypadająca na jednego pacjenta również jest niższa w przypadku terapii wnioskowanej niwolumab+ipilimumab.

Wielkość oszczędności wynikających z redukcji kosztów leczenia po progresji choroby wyniesie [redacted] 93 034 PLN w wariancie bez RSS.

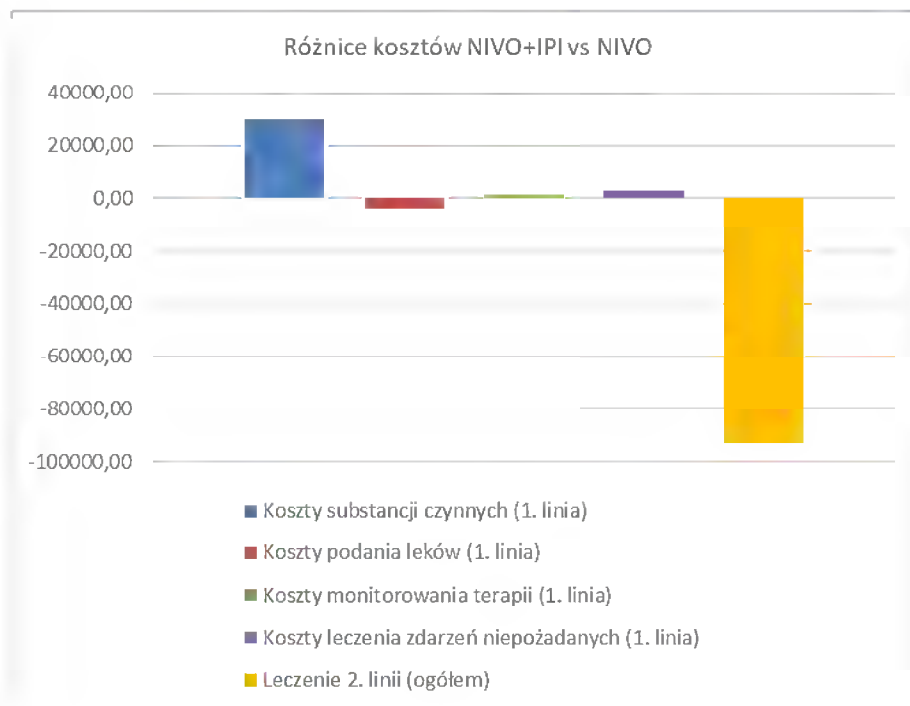
Wielkość oszczędności wynikających ze zmniejszenia kosztów podania leków w pierwszej linii leczenia wyniesie 3 755 PLN w obu wariantach analizy.

Dla pozostałych kategorii kosztów (tj. substancje czynne w pierwszej linii leczenia immunoonkologicznego, leczenie zdarzeń niepożądanych w pierwszej linii oraz monitorowanie pacjentów bez progresji choroby) większe wydatki z perspektywy płatnika publicznego obserwowane są na ramieniu terapii skojarzonej.

[redacted]

[redacted]

Wykres 13.
Różnice kosztów w podziale na kategorie: wariant bez RSS



8.2. Koszty substancji czynnych: 1. i 2. linia leczenia

Przeprowadzono porównanie kosztów całkowitych na ramieniu interwencji i komparatora, obejmujących wyłącznie koszty substancji czynnych stosowanych w programach lekowych (niwolumab, ipilimumab, dabrafenib, trametynib, wemurafenib, kobimetynib) oraz chemioterapii (dakarbazyna).

Tabela 34. Zestawienie kosztów substancji czynnych z podziałem na linie leczenia (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Wariant bez RSS		
		Pierwsza linia	Druga linia
Niwolumab		614 331 zł	154 285 zł
Niwolumab+ ipilimumab		644 033 zł	62 369 zł

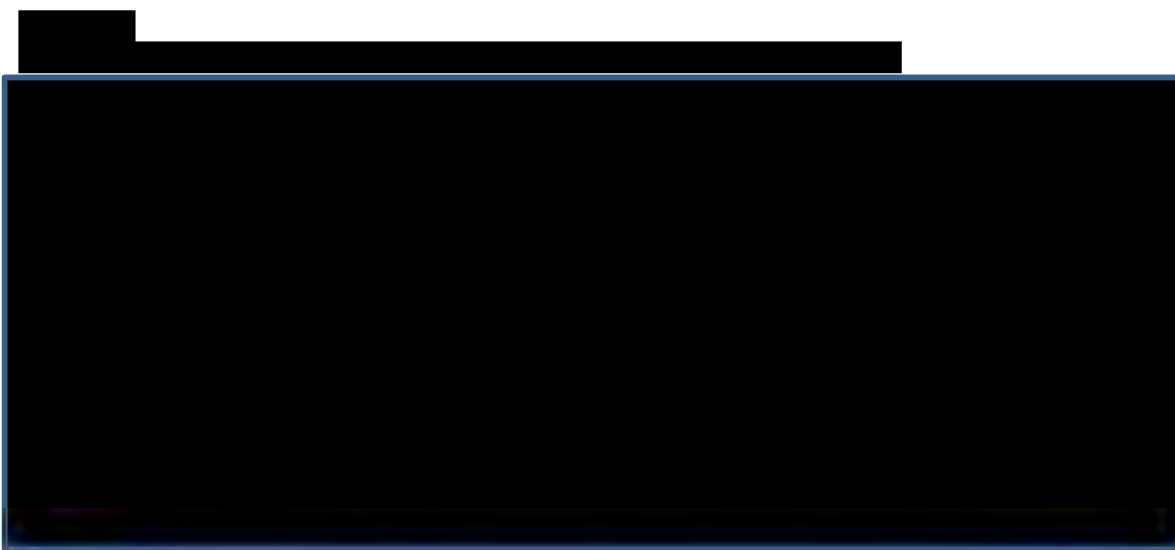
W horyzoncie dożywotnim analizy wnioskowana terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest interwencją bardziej kosztowną od monoterapii niwolumabem obecnie dostępnej w ramach programu lekowego. Sytuacja ta związana jest z użyciem czterech dawek ipilimumabu w fazie indukcji na ramieniu terapii skojarzonej, (podanie dożylnie co 3 tygodnie, ostatnia dawka w 10 tygodniu terapii)

Dodatkowe koszty ponoszone na finansowanie substancji czynnych w pierwszej linii wynoszą [redacted] 29 702 PLN w wariantcie bez RSS.

Z kolei koszty drugiej linii leczenia są znacząco wyższe po stronie komparatora, co wynika z faktu, że:

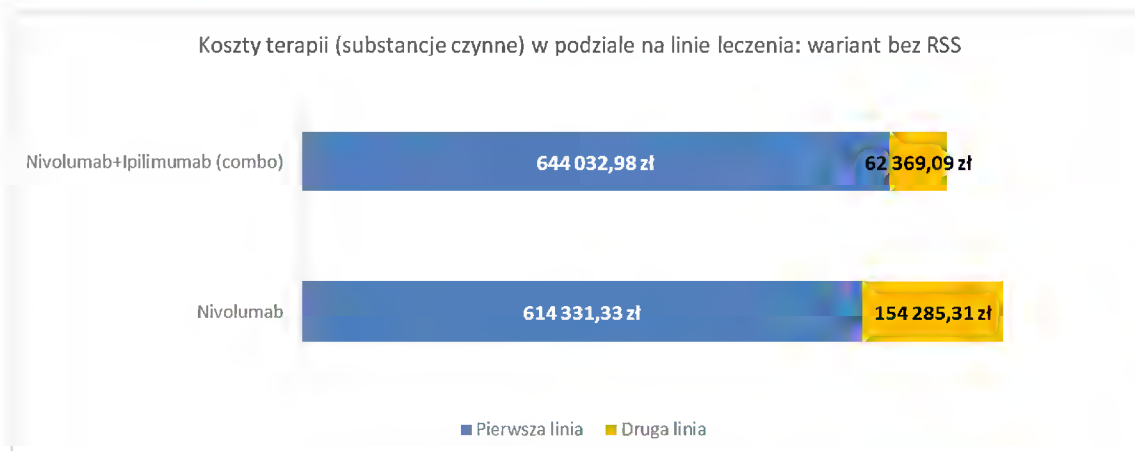
- lepsze efekty zdrowotne na ramieniu interwencji w postaci lat życia bez progresji choroby wskazują na mniejszy odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie drugiej linii po wcześniejszym leczeniu terapią skojarzoną,
- znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii nivolumabem w monoterapii, po progresji choroby otrzyma kolejne aktywne leczenie, w tym ipilimumab, podczas gdy po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii, nie jest możliwe leczenie ipilimumabem w kolejnej linii, co ogranicza możliwe opcje terapeutyczne (w populacji pacjentów bez obecności mutacji BRAF jedynym leczeniem aktywnym pozostaje chemioterapia). Na ramieniu terapii skojarzonej nivolumab+ipilimumab wyższy odsetek chorych pozostaje bez leczenia aktywnego w drugiej linii..

Wielkość oszczędności wynikających z redukcji kosztów substancji czynnych po progresji choroby wyniesie [redacted] 91 916 PLN w wariantcie bez RSS.



Wykres 15.

Zestawienie kosztów substancji czynnych z podziałem na linie leczenia: wariant bez RSS



8.3. Analiza podstawowa

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Tabela 36 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla porównania NIWO+IPI vs komparator, w wariantcie bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa

Leczenie	Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab + ipilimumab	6,807	5,282	800 068,36 zł	-	-
Niwolumab	7,731	5,778	737 495,02 zł	-	-
Niwolumab + ipilimumab vs niwolumab	0,924	0,496	-62 573 zł	-67 741 zł (terapia dominująca)	-126 4223 zł (terapia dominująca)

Wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z monoterapią niwolumabem wskazują, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 0,9 roku (wartość zdyskontowana) oraz 0,5 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie skojarzenia niwolumab+ipilimumab generuje w horyzoncie 30 lat mniejsze wydatki (o 63 tys. zł).

Terpia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem mniej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią niwolumabem (terapia dominująca).

8.4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości oraz analizy progowej

Zaprezentowano tabelaryczne zestawienie listy wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla porównania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab vs niwolumab w monoterapii.

Tabela 37. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości; NIWO+IPI vs NIWO

Numer wariantu	Założenia wariantu	Numer wariantu	Założenia wariantu
0	Analiza podstawowa	12	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa lognormalna
1	Wiek: minimum	13	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa loglogistyczna
2	Wiek: maksimum	14	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa Weibulla
3	Odsetek kobiet: 0%	15	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa uogólniona Gamma OS dla NIWO+IPI: krzywa lognormalna OS dla NIWO: krzywa loglogistyczna
4	Odsetek kobiet: 100%	16	Użyteczności: minimum
5	Masa ciała: minimum	17	Użyteczności: maksimum
6	Masa ciała: maksimum	18	Dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%
7	PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa sklejona z 4. węzłami OS dla NIWO+IPI: krzywa sklejona z 1 węzłem OS dla NIWO: krzywa sklejona z 2. węzłami	19	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: x2
8	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa sklejona z 3. węzłami	20	Horyzont czasowy: 10 lat
9	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa sklejona z 2. węzłami	21	Niwolumab 240 mg co 2 tygodnie: 100% pacjentów
10	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa sklejona z 1 węzłem	22	Niwolumab 480 mg co 4 tygodnie: 100% pacjentów
11	OS i PFS dla NIWO+IPI i NIWO: krzywa uogólniona Gamma	23	Zwiększony koszt monitorowania w programie lekowym dla terapii skojarzonej

Należy zauważyć, że ponieważ oceniana interwencja jest terapią skojarzoną, to istnieje wiele wariantów oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce:

- oszacowanie ceny niwolumabu przy niezmienionej cenie ipilimumabu,
- oszacowanie ceny ipilimumabu przy niezmienionej cenie niwolumabu,
- jednoczesne oszacowanie ceny niwolumabu oraz ipilimumabu dla różnych wariantów zakładających proporcjonalną bądź nieproporcjonalną zmianę ich kosztu jednostkowego.

Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań [64] nie precyzuje sposobu postępowania w przypadku konieczności oszacowania ceny progowej dla terapii złożonej z dwóch lub więcej produktów leczniczych.

W bieżącej analizie oszacowano cenę zbytu netto produktu Opdivo®, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia monoterapii niwolumabem przez terapię skojarzoną niwolumab+ipilimumab jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wnioski z analizy wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] Analogiczne wyniki uzyskano dla scenariusza, w którym instrument dzielenia ryzyka nie został uwzględniony.

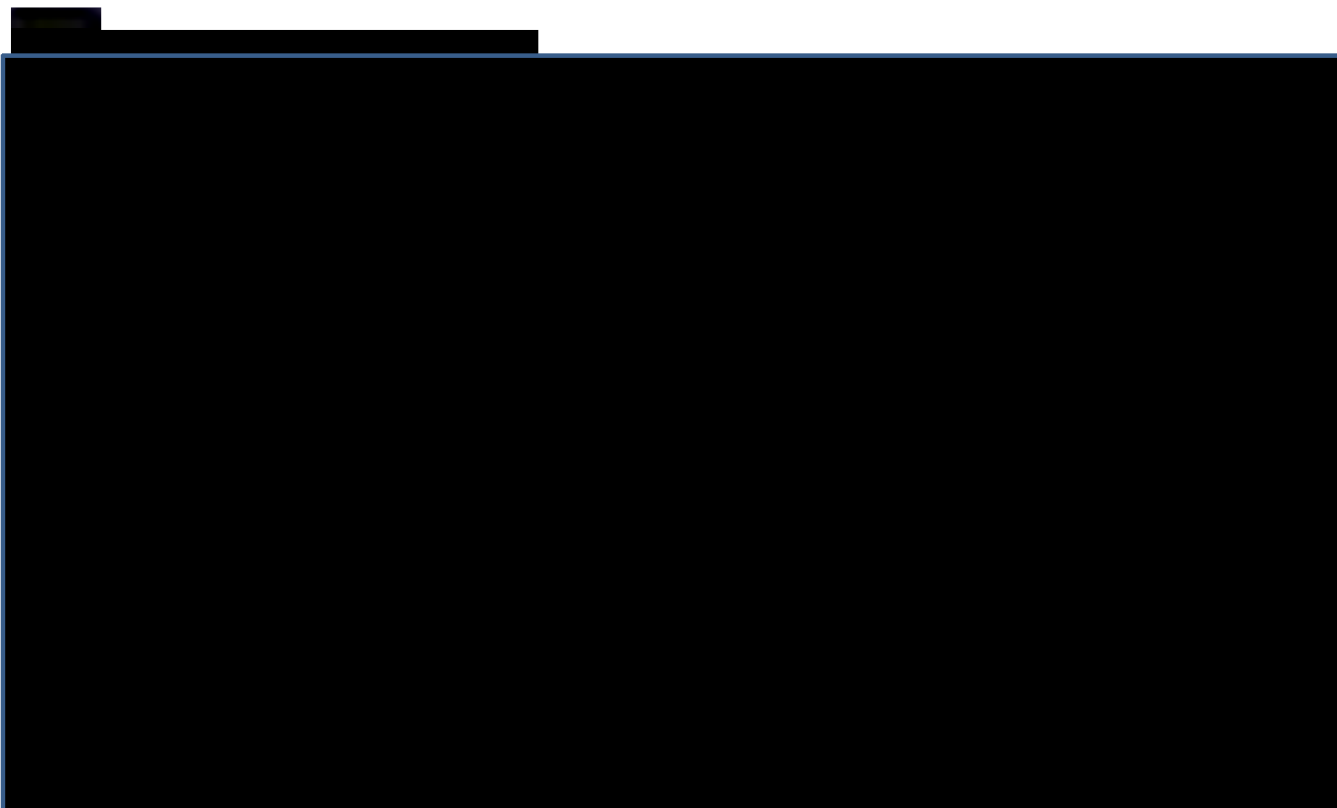


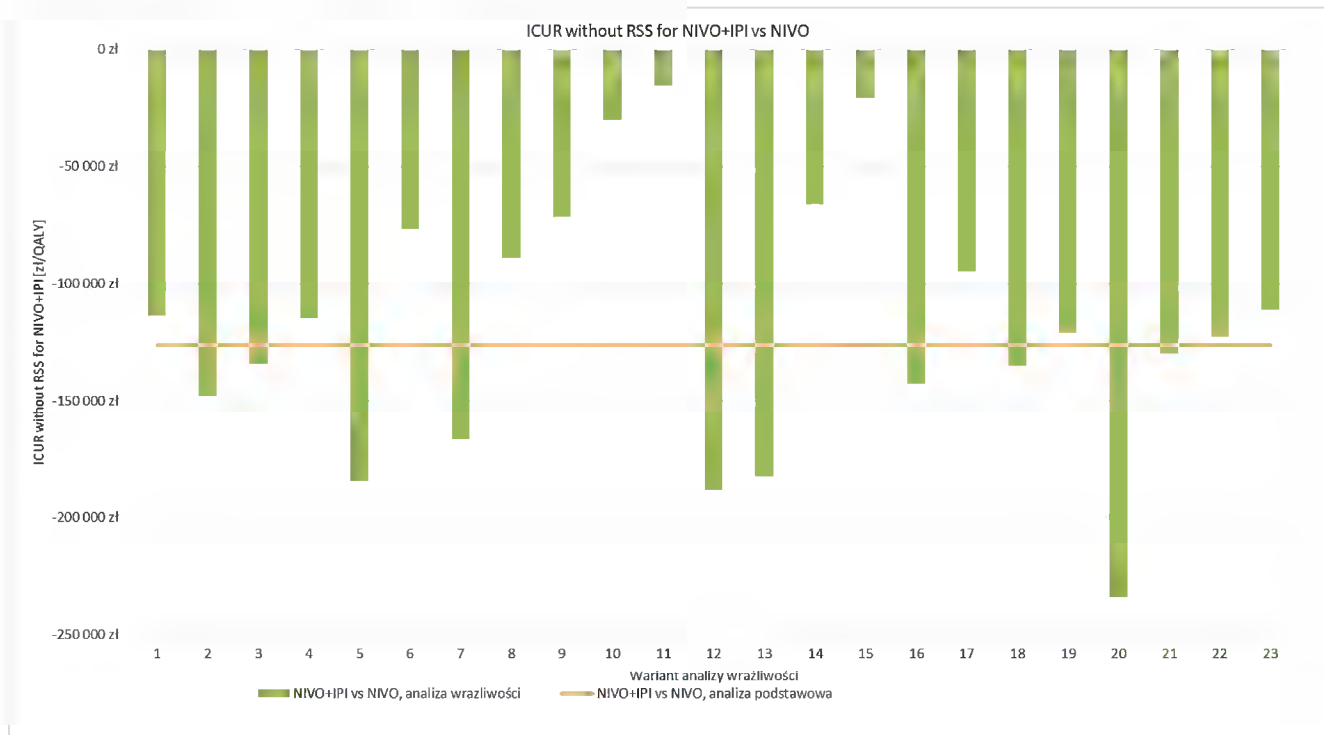
Tabela 40. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant bez RSS

Wariant analizy	Komparator			Interwencja		
	Koszty	LY	QALY	Koszty	LY	QALY
0	800 068,36 zł	6,807	5,282	737 495,02 zł	7,731	5,778
1	797 513,96 zł	7,029	5,452	735 851,22 zł	8,021	5,994
2	802 809,84 zł	6,450	5,006	739 137,58 zł	7,275	5,437
3	800 821,75 zł	6,688	5,190	737 988,97 zł	7,571	5,658
4	798 636,54 zł	6,989	5,421	736 525,88 zł	7,977	5,962
5	788 834,80 zł	6,807	5,282	697 329,95 zł	7,731	5,778
6	809 604,24 zł	6,807	5,282	771 590,12 zł	7,731	5,778
7	831 821,60 zł	6,603	5,126	744 515,95 zł	7,561	5,649
8	798 698,82 zł	6,651	5,152	744 622,42 zł	7,702	5,759
9	830 324,31 zł	6,603	5,124	782 895,34 zł	7,741	5,786
10	898 224,05 zł	5,990	4,655	868 836,56 zł	7,561	5,652
11	1 012 496,17 zł	5,972	4,626	997 180,59 zł	7,506	5,628
12	854 587,85 zł	6,164	4,759	750 970,70 zł	7,070	5,309
13	883 373,18 zł	5,845	4,513	768 679,86 zł	6,845	5,141
14	771 921,53 zł	5,157	3,985	720 738,00 zł	6,335	4,759
15	1 012 373,77 zł	5,845	4,529	996 780,11 zł	7,070	5,296
16	800 068,36 zł	6,807	3,900	737 495,02 zł	7,731	4,338
17	800 068,36 zł	6,807	5,820	737 495,02 zł	7,731	6,482
18	920 277,86 zł	9,515	7,386	815 094,10 zł	10,934	8,166
19	802 575,48 zł	6,807	5,282	742 635,37 zł	7,731	5,778
20	770 976,43 zł	4,329	3,357	720 111,03 zł	4,774	3,574
21	804 711,35 zł	6,807	5,282	740 350,80 zł	7,731	5,778
22	795 425,36 zł	6,807	5,282	734 639,23 zł	7,731	5,778
23	800 068,36 zł	6,807	5,282	745 074,64 zł	7,731	5,778

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant bez RSS

Wariant analizy	ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER	Progowa CZN wg ICUR
0	-67 741 zł (Terapia dominująca)	-126 223 zł (Terapia dominująca)	215,12 zł; 537,79 zł	897,41 zł; 2 243,53 zł
1	-62 183 zł (Terapia dominująca)	-113 732 zł (Terapia dominująca)	116,73 zł; 291,83 zł	833,25 zł; 2 083,13 zł
2	-77 130 zł (Terapia dominująca)	-147 811 zł (Terapia dominująca)	359,74 zł; 899,36 zł	989,07 zł; 2 472,69 zł
3	-71 139 zł (Terapia dominująca)	-134 312 zł (Terapia dominująca)	276,83 zł; 692,06 zł	939,12 zł; 2 347,81 zł
4	-62 818 zł (Terapia dominująca)	-114 780 zł (Terapia dominująca)	116,46 zł; 291,16 zł	830,08 zł; 2 075,20 zł
5	-99 062 zł (Terapia dominująca)	-184 583 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-67,88 zł; -169,71 zł)	605,91 zł; 1 514,79 zł
6	-41 153 zł (Terapia dominująca)	-76 682 zł (Terapia dominująca)	461,00 zł; 1 152,51 zł	1 150,69 zł; 2 876,72 zł
7	-91 184 zł (Terapia dominująca)	-166 986 zł (Terapia dominująca)	141,40 zł; 353,50 zł	764,75 zł; 1 911,88 zł
8	-51 420 zł (Terapia dominująca)	-89 060 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-12,22 zł; -30,55 zł)	732,52 zł; 1 831,31 zł
9	-41 693 zł (Terapia dominująca)	-71 582 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-150,60 zł; -376,50 zł)	668,13 zł; 1 670,33 zł
10	-18 702 zł (Terapia dominująca)	-29 502 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-808,92 zł; -2 022,30 zł)	222,26 zł; 555,65 zł
11	-9 985 zł (Terapia dominująca)	-15 274 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-883,57 zł; -2 208,93 zł)	170,14 zł; 425,35 zł
12	-114 448 zł (Terapia dominująca)	-188 284 zł (Terapia dominująca)	235,54 zł; 588,85 zł	705,37 zł; 1 763,43 zł
13	-114 641 zł (Terapia dominująca)	-182 512 zł (Terapia dominująca)	87,26 zł; 218,15 zł	563,44 zł; 1 408,61 zł
14	-43 420 zł (Terapia dominująca)	-66 147 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-146,19 zł; -365,47 zł)	520,22 zł; 1 300,55 zł
15	-12 731 zł (Terapia dominująca)	-20 313 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-274,26 zł; -685,65 zł)	632,76 zł; 1 581,91 zł
16	-67 741 zł (Terapia dominująca)	-142 886 zł (Terapia dominująca)	215,11 zł; 537,77 zł	989,58 zł; 2 473,94 zł
17	-67 741 zł (Terapia dominująca)	-94 549 zł (Terapia dominująca)	215,11 zł; 537,79 zł	632,66 zł; 1 581,66 zł
18	-74 141 zł (Terapia dominująca)	-134 896 zł (Terapia dominująca)	Nie istnieje (-595,20 zł; -1 488,00 zł)	291,46 zł; 728,66 zł
19	-64 890 zł (Terapia dominująca)	-120 911 zł (Terapia dominująca)	243,66 zł; 609,15 zł	925,96 zł; 2 314,91 zł
20	-114 209 zł (Terapia dominująca)	-234 186 zł (Terapia dominująca)	1 055,63 zł; 2 639,08 zł	298 362 857 412,32 zł; 745 908 404 446,25 zł
21	-69 676 zł (Terapia dominująca)	-129 828 zł (Terapia dominująca)	195,72 zł; 489,30 zł	878,03 zł; 2 195,09 zł
22	-65 806 zł (Terapia dominująca)	-122 617 zł (Terapia dominująca)	234,49 zł; 586,22 zł	916,79 zł; 2 291,97 zł
23	-59 535 zł (Terapia dominująca)	-110 933 zł (Terapia dominująca)	297,30 zł; 743,26 zł	979,59 zł; 2 448,99 zł

Wykres 17.
Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS



8.5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy koszty-efektywność. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano niepewność związaną z oszacowaniem parametrów parametrycznych krzywych przeżycia uwzględnionych w analizie, a także wartości użyteczności wprowadzonych do modelu. Krzywe przeżycia wyznaczając ryzyka progresji i zgonu mają wpływ zarówno na efekty zdrowotne jak i koszty całkowite rozpatrywanych interwencji. Zakres zmienności parametrów tych krzywych został przyjęty w oparciu o wartości błędów standardowych oraz dekompozycji (rozkładu) Cholesky’ego (w oparciu o macierz wariancji-kowariancji wyznaczoną w programie R). Zakres zmienności parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto opierając się na o wartościach wyznaczonych w modelu wieloczynnikowym, opisanym w rozdziale 5.9 W oparciu o wartości średnie i wartości błędów standardowych wyznaczono parametry rozkładów:

- Normalnego – dla zmiennych stan po progresji oraz wartość początkowa EQ5D w badaniu;
- Beta – dla współczynnika stałego modelu.

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

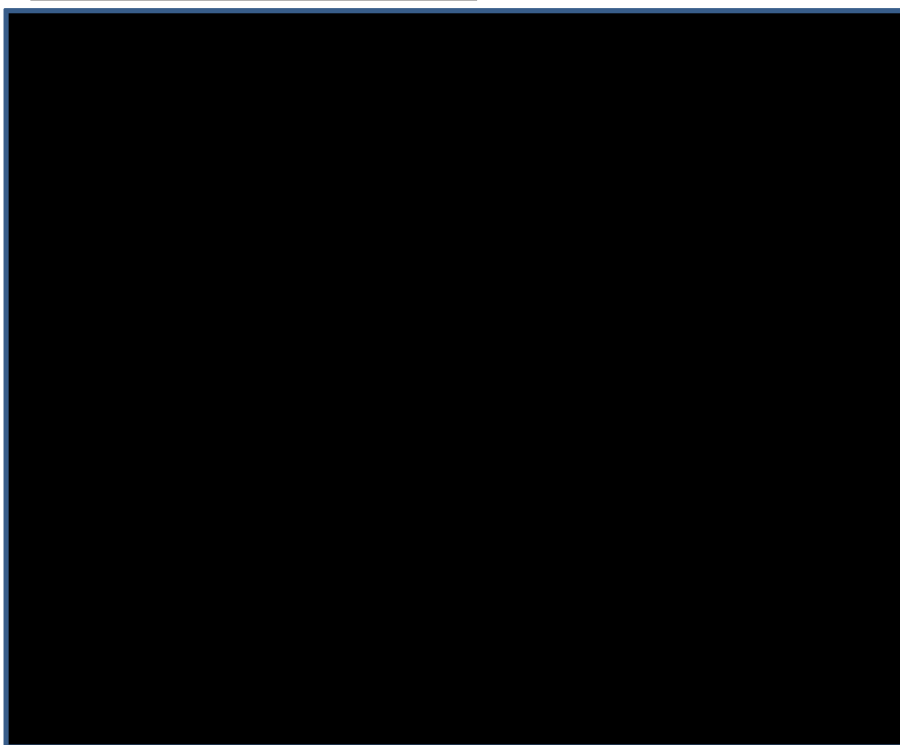
- Wykresu przedstawiającego statystyki PSA.
- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (w tym przypadku za 1 rok życia skorygowany o jakość – QALY).

Tabela 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

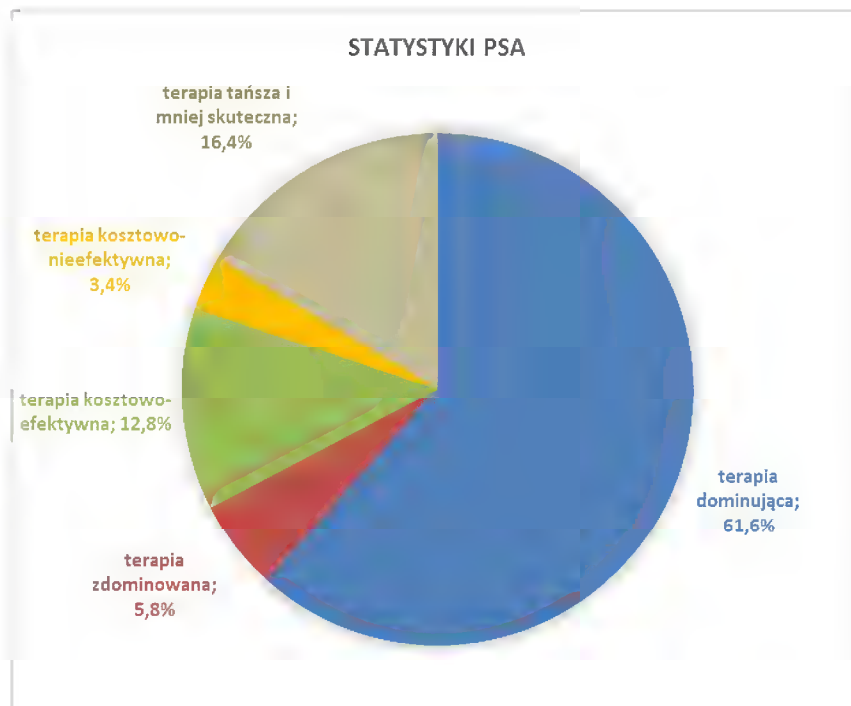
Parametr	Koszt NIWO+IPI [PLN]	Koszt NIWO [PLN]	Efekt NIWO+IPI [QALY]	Efekt NIWO [QALY]

Parametr	Koszt NIWO+IPI [PLN]	Koszt NIWO [PLN]	Efekt NIWO+IPI [QALY]	Efekt NIWO [QALY]
Wariant bez RSS				
Średnia	746 619	810 298	5,72	5,26
Mediana	740 755	800 323	5,70	5,27
Minimum	625 120	659 653	4,23	3,80
Maksimum	1 060 981	1 177 730	7,09	7,04
Odchylenie standardowe	50 809	69 785	0,48	0,47

[Redacted text]

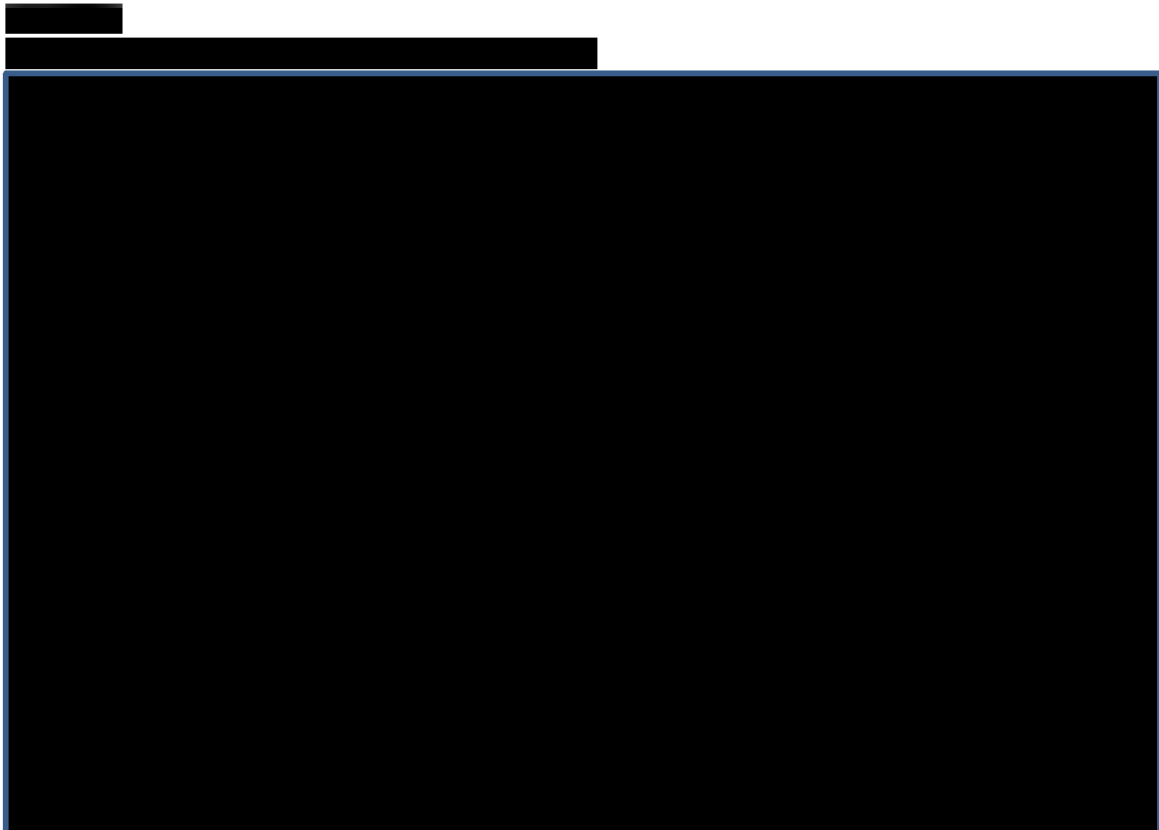
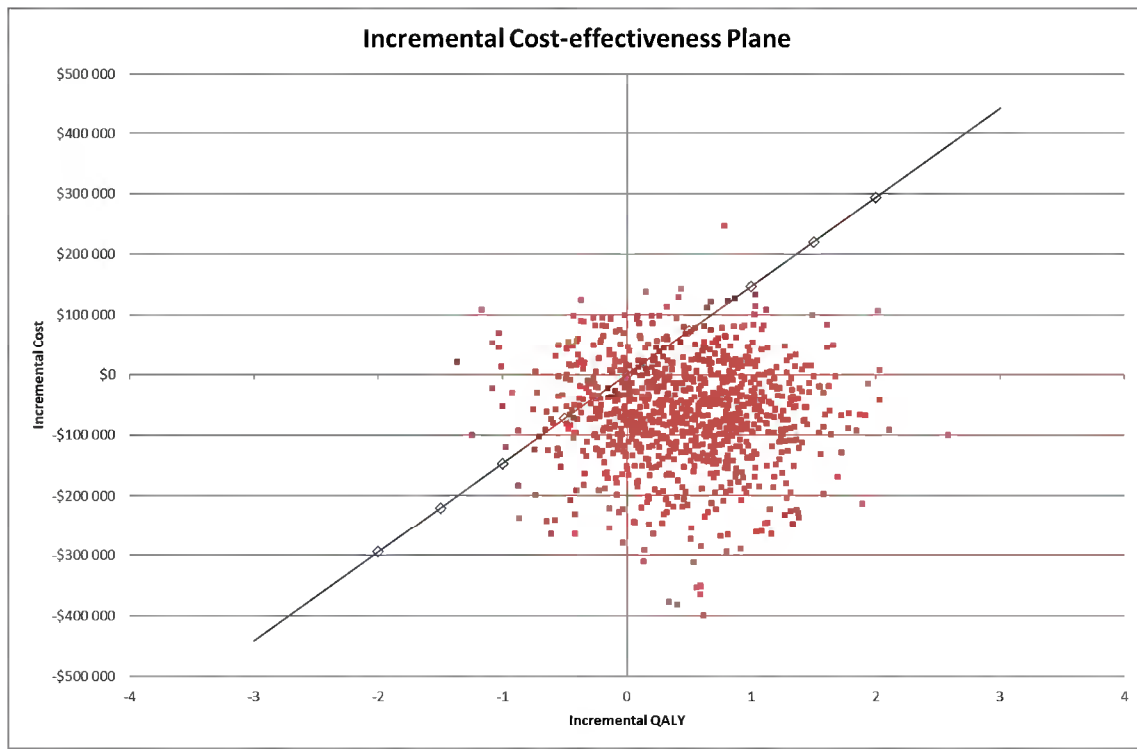


Wykres 19.
Statystyki PSA- wariant bez uwzględnia RSS



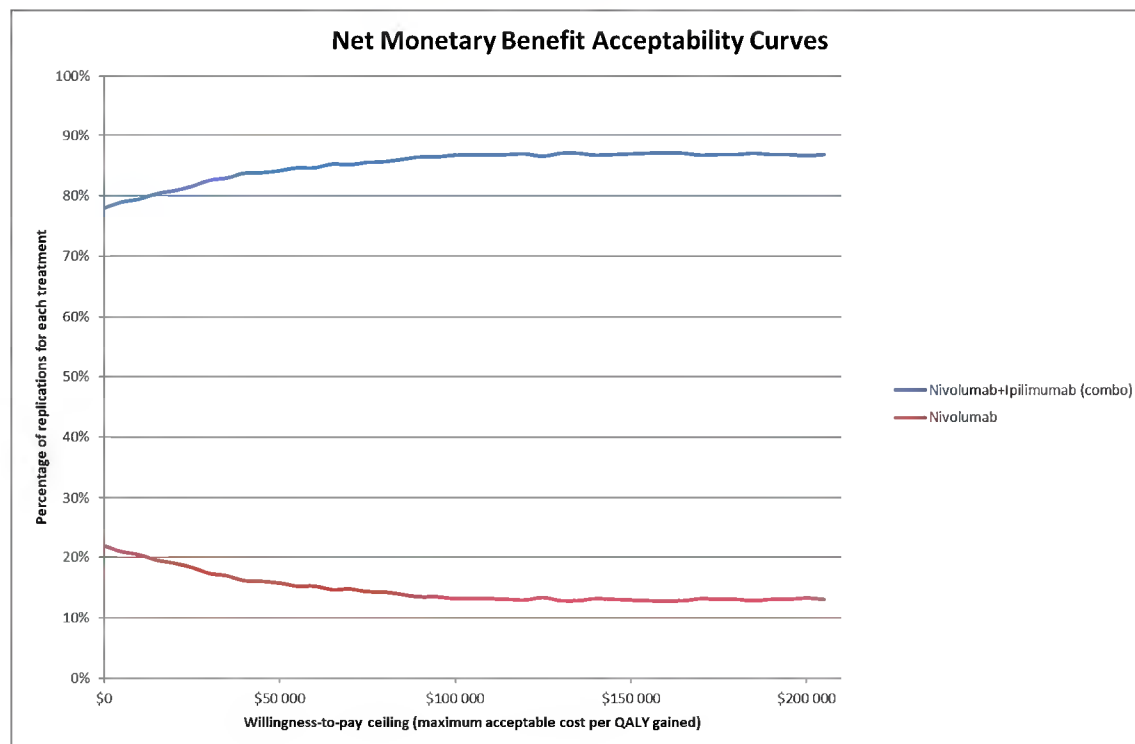
Wykres 21.

Wykres scatter plot - wariant bez uwzględnienia RSS



Wykres 23.

Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS



9. OGRANICZENIA ANALIZY

Od lipca 2019 roku Narodowy Fundusz Zdrowia w komunikatach DGL o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) przestał publikować dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań dla poszczególnych kodów EAN. W związku z powyższym nie jest możliwe wyznaczenie kosztu jednostkowego substancji czynnych w oparciu o bieżące komunikaty DGL.

Koszty jednostkowe w wariancie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla następujących substancji czynnych: wemurafenib, kobimetynib, dabrafenib, trametynib oraz dakarbazyna wyznaczono w oparciu o ostatnie dostępne dane z komunikatu DGL dla roku 2019, obejmujące miesiące styczeń – marzec. Istnieje zatem możliwość, że na dzień ukończenia analizy wielkość efektywnego kosztu jednostkowego wymienionych substancji czynnych uległa zmianie (01.03.2019 weszły w życie nowe decyzje refundacyjne dla dabrafenibu, kobimetynibu i trametynibu [55]).

Mimo relatywnie odległego okresu, na podstawie którego wyznaczono koszty jednostkowe wemurafenibu, kobimetynibu, dabrafenibu, trametynibu oraz dakarbazyny na podstawie komunikatu DGL, ich wielkość jest niższa od analogicznych kosztów oszacowanych w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [55], dlatego zdecydowano o ich wykorzystaniu w kalkulacjach w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS.

W analizie częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz długość leczenia dla schematów wemurafenib+kobimetynib i dabrafenib+trametynib, stosowanych w drugiej linii terapii, przyjęto opierając się na badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w pierwszej linii leczenia [40, 46, 3, 45]. Przyjęte podejście, wynikające z braku wystarczających dowodów naukowych, może w pewnym stopniu zawyżać koszty leczenia po progresji choroby.

10. Dyskusja i wnioski

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (produkty lecznicze Opdivo® i Yervoy®) w leczeniu chorych na czerniaka skóry w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia rozpatrywaną interwencją w ramach projektowego programu lekowego [59].

Jako technologię opcjonalną przyjęto monoterapię niwolumabem, obecnie refundowanym w warunkach polskich w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” [78], w grupie pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, zarówno w 1. jak i w 2. linii leczenia. Wybór technologii opcjonalnej został dokonany w oparciu o wytyczne leczenia chorych na czerniaka, opinię eksperta klinicznego (badanie kwestionariuszowe, które wykluczyło terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK) oraz mając na uwadze jakość dostępnych dowodów naukowych (wykluczenie pembrolizumabu [30, 26]). Odpowiedzi eksperta potwierdziły że znaczna część pacjentów, którzy obecnie rozpoczęliby terapię 1. linii niwolumabem, po uzyskaniu możliwości leczenia skuteczniejszą terapią skojarzoną (niwolumab+ipilimumab) otrzymałaby wnioskowany schemat leczenia.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [26]. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego gwarantuje, że na potrzeby analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet dostarczone zostaną najlepszej jakości dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego kwalifikującego się do projektowego programu lekowego. W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji*, *Progresja*, *Zgon*.

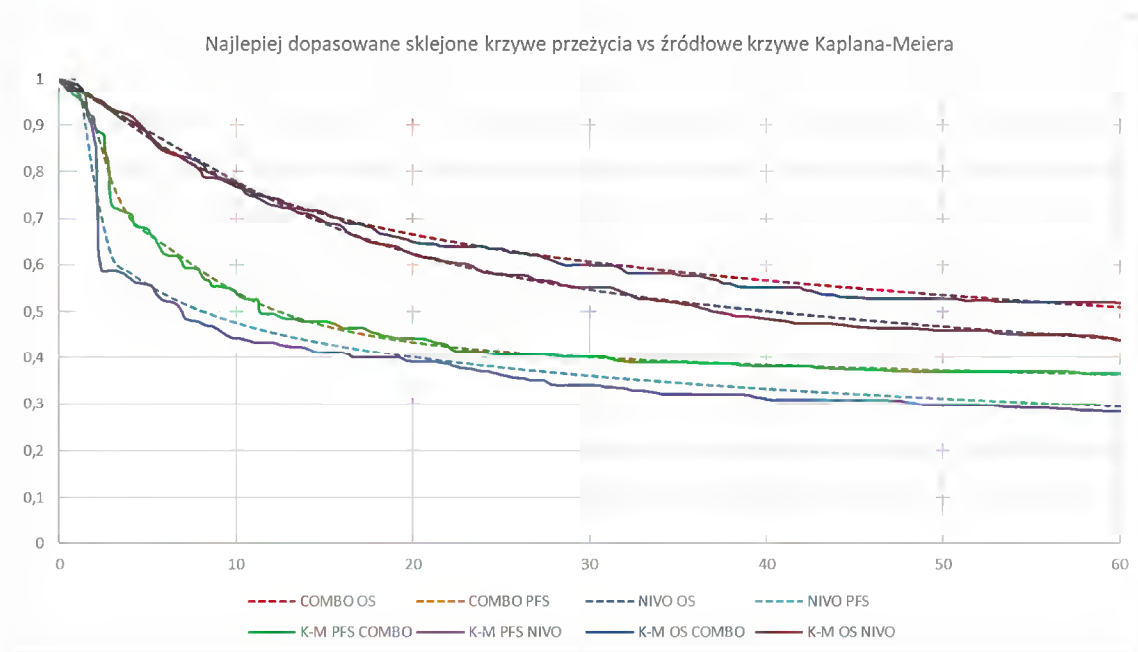
Z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznych wykorzystano wyniki w zakresie punktów końcowych stanowiących podstawę w ramach modelowania przebiegu choroby: przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa. Krzywym Kaplana-Meiera przypisano określone odpowiednimi wzorami matematycznymi funkcje matematyczne (tzw. parametryczne lub sklezione krzywe przeżycia), co pozwoliło modelować przebieg PFS i OS poza horyzontem czasowym, dla którego raportowano krzywe Kaplana-Meiera w badaniu klinicznym CheckMate 067 [41].

Mocnym punktem wykorzystanych w modelu ekonomicznym danych klinicznych są krzywe przeżycia z badania CheckMate 067 [41], obejmujące pięcioletni okres obserwacji. Dowody naukowe obejmujące tak długi czas follow-up w chorobach nowotworowych, w populacji w stadium III lub IV nie są często spotykane, jednocześnie bezpośrednio dowodząc skuteczności immunoterapii w leczeniu czerniaka. **Kształt krzywych przeżycia wolnego od progresji, które ulegają prawie całkowitemu wypłaszczeniu od 24 miesięcy w przypadku terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz od 36 miesięcy w przypadku monoterapii niwolumabem, wskazuje na utrzymanie się odpowiedzi na leczenie (w 5. roku jest to odpowiednio 36% oraz 29% pacjentów), tj. wyleczenie chorych.** Również krzywe przeżycia całkowitego charakteryzują się znaczącym wypłaszczeniem po 42-45 miesiącach od otrzymania terapii pierwszej linii.

Długi horyzont czasowy, dla którego dostępne są krzywe zwiększa wiarygodność ekstrapolacji przeżycia poza okres obserwacji z badania klinicznego. W bieżącej analizie ekstrapolację taką przeprowadzono z użyciem funkcji sklejonych (*splines*), dla których uzyskano bardzo dobre dopasowanie do krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 067 [41], o wiele lepsze niż oparte o krzywe parametryczne (porównaj rysunki poniżej).

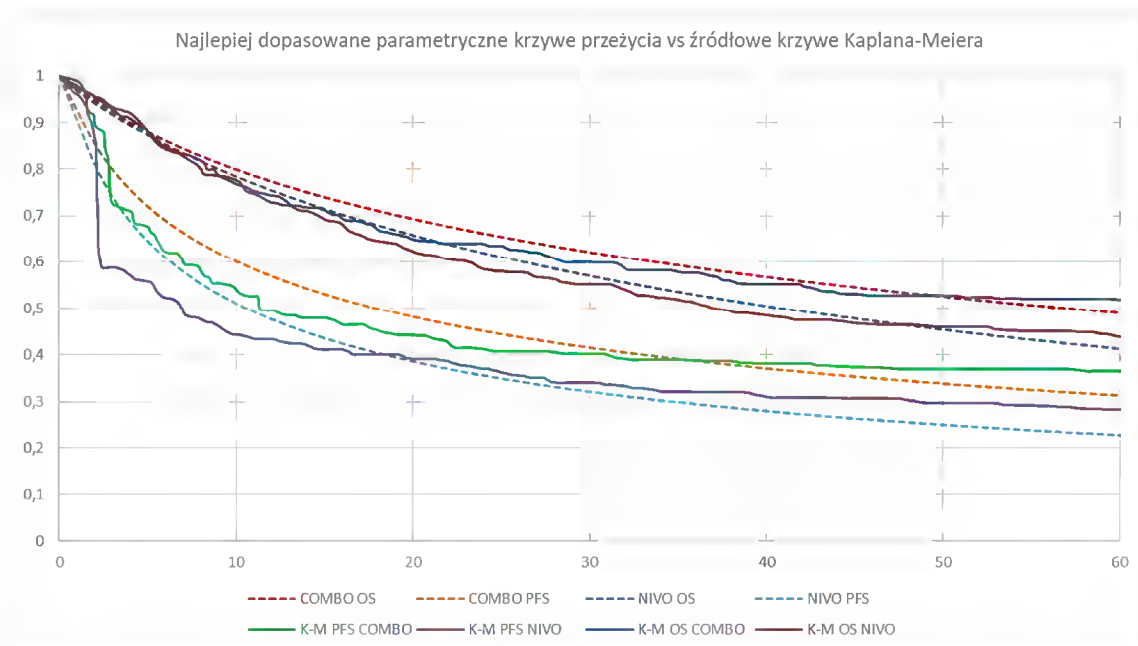
Wykres 24.

Najlepiej dopasowane sklejone krzywe przeżycia (w oparciu o kryteria AIC i BIC)



Wykres 25.

Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe przeżycia (w oparciu o kryteria AIC i BIC; wykluczono krzywą Gompertza)



W celu dodatkowego zbadania wiarygodności progностycznej krzywych sklejonych przeprowadzono dopasowania do danych z badania CheckMate 067 [41] obejmujących okresy 3. oraz 4. lat, a następnie sprawdzono zgodność otrzymanych krzywych z krzywymi Kaplana-Meiera dla okresów powyżej 3 oraz powyżej 4 lat. Wyniki przedstawiono w rozdziale 11.5.3. Dla krzywych PFS uzyskano bardzo dobrą zgodność z danymi źródłowymi (jedyny

wyjątek krzywa z trzema węzłami, ramię niwololumabu). Dla krzywych OS uzyskano dobrą zgodność z danymi źródłowymi (możliwe nieznaczne zaniżenie przeżycia całkowitego w dłuższym horyzoncie).

Finalnie w wariancie podstawowym analizy, w celu zachowania spójności pomiędzy kształtem i nachyleniem krzywych, przyjęto krzywe sklejone z czterema węzłami dla krzywych OS i PFS na obu ramionach modelu (najlepiej dopasowane dla przeżycia wolnego od progresji i jednocześnie w niewielkim stopniu odbiegające od najlepiej dopasowanych dla przeżycia całkowitego). Wariant z wybranymi krzywymi sklejonymi o najlepszym dopasowaniu testowano w ramach analizy wrażliwości, w ramach której przedstawiono również wyniki dla scenariusza z krzywymi parametrycznymi o najlepszym dopasowaniu, a także warianty z pozostałymi krzywymi dla OS i PFS (sklejona z trzema węzłami, sklejona z dwoma węzłami, sklejona z jednym węzłem, uogólniona Gamma, Weibulla, log-normalna, log-logistyczna).

W oparciu o ocenę wizualną dopasowania wykluczono dwie krzywe parametryczne: wykładniczą (nachylenie krzywych znacznie odbiegające od krzywych Kaplana-Meiera, znacznie zaniżające przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby na obu ramionach modelu) oraz Gomperta (w dłuższym horyzoncie czasowym krzywe te ulegają całkowitemu wypłaszczeniu zarówno dla OS jak i PFS na obu ramionach modelu; co najmniej w przypadku przeżycia całkowitego przyjęcie krzywej Gomperta oznaczałoby przeszacowanie efektów zdrowotnych).

Leczenie zaawansowanego i przerzutowego czerniaka skóry obejmuje pewną sekwencję podawanych terapii. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 11.1) oraz [REDACTED]

[REDACTED] Wiarygodne odzwierciedlenie polskiej praktyki klinicznej w zakresie terapii otrzymywanych przez pacjentów z populacji docelowej w drugiej linii leczenia redukuje niepewność związaną z wynikami modelu ekonomicznego.

[REDACTED]

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z leczonych grup. W analizie dla pierwszej linii leczenia przyjęto wartości liczbowe raportowane w publikacji Larkin 2019 [41], co ma charakter założenia konserwatywnego, gdyż w przypadku świądu, wymiotów, nudności, zwiększonej aktywności amylaz, zapalenia przysadki oraz osłabienia apetytu wyniki analizy klinicznej [26] wskazują, że brak jest istotnych statystycznie różnic w częstotliwości wymienionych działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) pomiędzy interwencją a komparatorem.

W modelu przyjęto użyteczności wyznaczone w ramach badania klinicznego CA209-067 (1. linia leczenia) które zostało włączone do analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej w zakresie oceny wyników dotyczących skuteczności (PFS, OS) i bezpieczeństwa. Wykorzystano walidowane narzędzie do pomiaru użyteczności - kwestionariusz EQ-5D. Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono również przegląd systematyczny użyteczności u chorych na czerniaka. Szeroki zakres zmienności odnalezionych użyteczności pozwolił na wszechstronne zbadanie wpływu użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej. Analiza wrażliwości w zakresie użyteczności wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Każdemu ze stanów modelu (*Przeżycie bez progresji, Progresja, Zgon*) zostały przypisane pewne ściśle określone koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia). Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez terapię skojarzoną) oraz ICER (koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez terapię skojarzoną).

Całkowite koszty na ramieniu terapii skojarzonej są niższe od kosztów monoterapii niwolumabem, co spowodowane jest relacją kosztów (występujących na obu ramionach modelu) związanych z leczeniem po progresji choroby oraz w niewielkim stopniu kosztów podania leków. Dla kategorii koszty leków w pierwszej linii leczenia, koszty monitorowania pacjentów oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych większe wydatki z perspektywy płatnika publicznego obywatelom są na ramieniu terapii skojarzonej.

W horyzoncie dożywotnim analizy, przy ograniczeniu kosztów wyłącznie do kosztów substancji czynnych podawanych w pierwszej linii leczenia, wnioskowana terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest interwencją bardziej kosztowną od monoterapii niwolumabem obecnie dostępnej w ramach programu lekowego (różnica kosztów wynosi ██████████ 29 702 PLN w wariancie bez RSS). Sytuacja ta związana jest z użyciem czterech dawek ipilimumabu w fazie indukcji na ramieniu terapii skojarzonej, (podanie dożylnie co 3 tygodnie, ostatnia dawka w 10 tygodniu terapii).

Z kolei koszty drugiej linii leczenia są znacząco wyższe po stronie komparatora (różnica kosztów wynosi ██████████ 93 034 PLN w wariancie bez RSS). Wynika to z sekwencyjności stosowanego leczenia, ██████████, podczas gdy po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii nie jest możliwe kolejne leczenie ipilimumabem. ██████████. Lepsze efekty zdrowotne na ramieniu interwencji w postaci lat życia bez progresji choroby wskazują na mniejszy odsetek pacjentów, którzy otrzymają leczenie drugiej linii po wcześniejszym leczeniu terapią skojarzoną.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że zastosowanie terapii skojarzonej pozwala na przedłużenie życia o 0,9 roku życia (wartość zdyskontowana) oraz 0,5 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu z komparatorem. Stosowanie kombinacji niwolumab+ipilimumab generuje w horyzoncie 30 lat niższe wydatki (██████████ o 63 tys. zł w wariancie bez RSS). ██████████ **terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem mniej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią niwolumabem (terapia dominująca), zarówno dla miary efektów zdrowotnych zdefiniowanej jako zyskane lata życia, jak i dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.**

Dodatkowa korzyść kliniczna związana ze zastosowaniem terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu do monoterapii niwolumabem została wykazana w badaniu klinicznym CheckMate 067 [41], z którego w bieżącej analizie zaczerpnięto kluczowe dane o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii medycznych.

Dodatkowa korzyść związana ze zmniejszeniem kosztów całkowitych w przypadku zastosowania terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu do monoterapii niwolumabem wynika z polskiej praktyki klinicznej leczenia czerniaka oraz z wyników badania CheckMate 067 [41]:

- Jak wspomniano wcześniej, do czynników wpływających na niższy całkowity koszt na ramieniu interwencji w relacji do całkowitego kosztu na ramieniu komparatora należy zaliczyć przede wszystkim **wielkość kosztów związanych z drugą linią leczenia**. Po zastosowaniu terapii skojarzonej w pierwszej linii, nie jest

możliwe leczenie ipilimumabem po wystąpieniu progresji, [REDACTED]

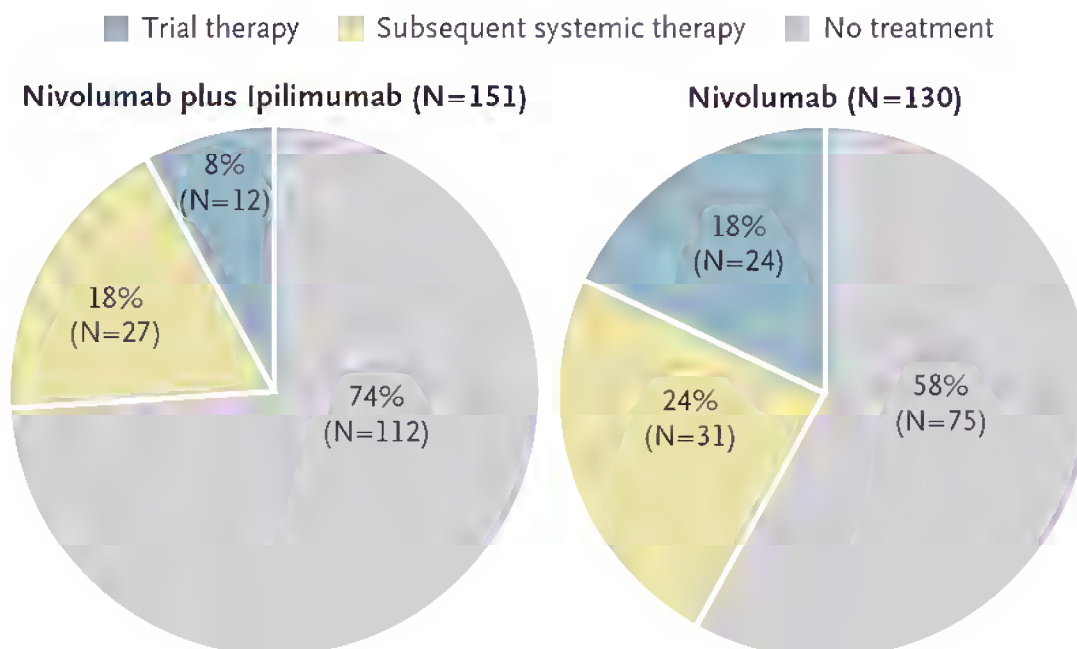
[REDACTED] W badaniu CheckMate 067 [41] raportowano niższy odsetek pacjentów pozostających na leczeniu w fazie leczenia podtrzymującego na ramieniu terapii skojarzonej w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących nivolumab w monoterapii: w okresie 5 lat od rozpoczęcia leczenia spośród żyjących pacjentów terapię zgodną z protokołem otrzymywało 8% chorych z ramienia nivolumab+ipilimumab oraz 18% chorych z ramienia monoterapii nivolumabem (Wykres 26). W modelu odsetki pacjentów leczonych oszacowano również na podstawie wyników próby klinicznej CheckMate 067, które w postaci krzywych czasu do zaprzestania terapii (ToT, ang. *time to IO protocol therapy cessation*) zostały zaprezentowane w badaniu Regan 2019 [61]. Wyboru krzywych ToT przyjętych w analizie podstawowej dokonano z uwzględnieniem zgodności otrzymanych wyników modelowania z wynikami badania CheckMate 067 [42]. (Wykres 27)

- Jednocześnie, zgodnie z dowodami naukowymi (łączona analiza przeżycia pacjentów otrzymujących terapię nivolumab+ipilimumab w badaniach CheckMate 067 i CheckMate 069), **efekty kliniczne terapii skojarzonej w grupie pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia utrzymują się pomimo braku aktywnej terapii i nie są istotnie niższe, niż w grupie pozostającej na leczeniu** [66].
- Najważniejszym elementem wpływającym na zmniejszenie odsetka pacjentów leczonych, a zatem na zmniejszenie całkowitych kosztów po stronie terapii skojarzonej jest wysoki odsetek rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: w piątym roku od rozpoczęcia leczenia wynosi on 42% dla interwencji i 13% dla komparatora [41]. Analiza post-hoc danych z badania CheckMate 067 [41] również wskazuje na uzyskanie podobnych efektów zdrowotnych w grupie pacjentów, którzy zrezygnowali z terapii w fazie indukcji z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stosunku do całkowitej populacji włączonej do badania (5-letni OS: 51% vs 52%, 5-letni PFS: 35% vs 36%).

Wykres 26.

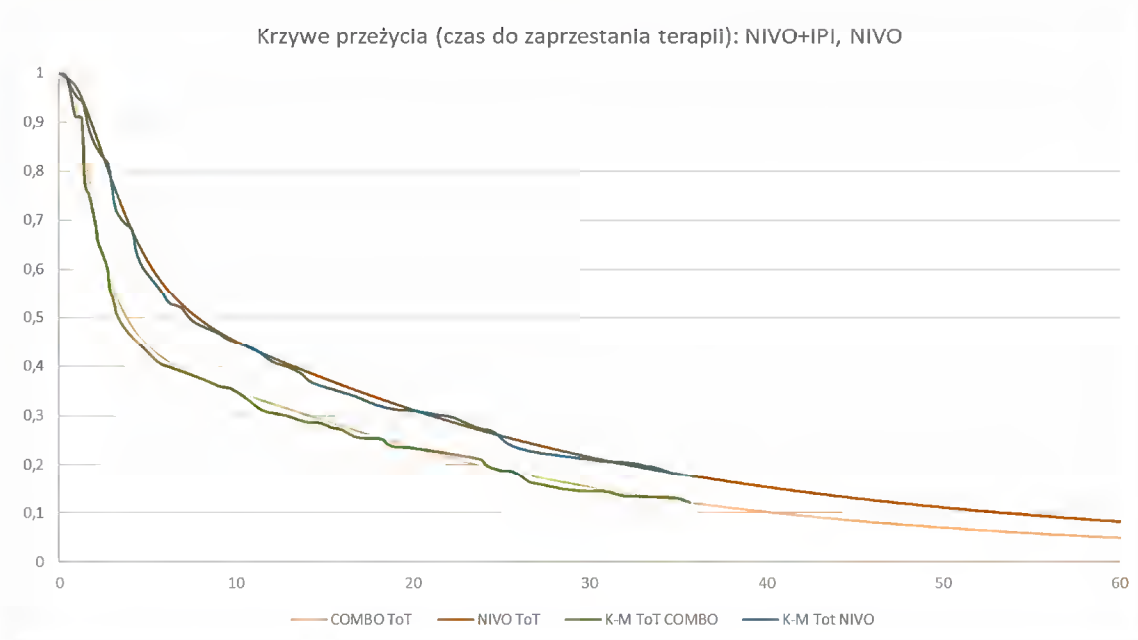
Procentowy rozkład kohorty pacjentów żyjących w okresie 5. lat od rozpoczęcia terapii w badaniu CheckMate 067 (źródło: [41])

B Patients Alive at 5-Yr Data Cutoff



Wykres 27.

Krzywe przeżycia czasu do zaprzestania terapii przyjęte w modelu*



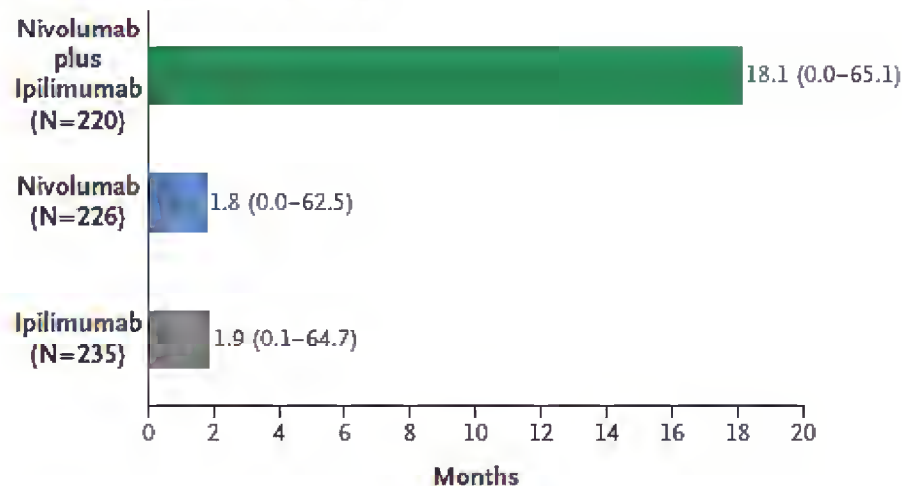
* rysunek nie uwzględnia korekty przeprowadzanej w modelu w przypadku, gdy w danym cyklu odsetek pacjentów bez progresji choroby był mniejszy od odsetka pacjentów, którzy zgodnie z krzywą czasu do zaprzestania terapii otrzymują leczenie pierwszej linii (tj. gdy $PFS < ToT$; w takim przypadku w modelu przyjęto, że $ToT = PFS$).

Powyższe czynniki zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym, wpływając na wielkości kosztów całkowitych na ramieniu interwencji i komparatora. Na możliwe zmniejszenie realnych kosztów terapii skojarzonej w stosunku do kosztów monoterapii niwolumabem wskazują wyniki badania CheckMate 067 [41], zgodnie z którymi **mediana czasu wolnego od leczenia dla ramienia niwolumab+ipilimumab wynosi 18,1 miesiący** (por. rysunek poniżej).

Wykres 28.

Mediana czasu wolnego od leczenia w badaniu CheckMate 067 (źródło: [41])

A Median Treatment-free Interval



W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono publikacje, w których oceniano opłacalność stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w leczeniu czerniaka w porównaniu z monoterapią niwolumabem, bezpośrednio na podstawie badania CheckMate 067 (Oh 2017 [57], Quon 2019 [60]). W publikacji Oh 2017 [57] wyniki zdrowotne zostały podane nie w formie QALY, lecz jako lata życia wolne od progresji skorygowane o jakość; różnica uzyskanego efektu NIWO+IPI vs NIWO wyniosła 0,13. W publikacji Quon 2019 [60] wartość współczynnika ICER dla porównania NIWO+IPI vs NIWO wyniosła 47 199 \$CAN (przy różnicy efektów w horyzoncie 20-letnim 0,569 QALY). W analizie Tarhini 2018 [70] w oparciu o dane z poziomu pacjenta z badań CheckMate 067 i CheckMate 069 porównywano terapie sekwencyjne. Wartość współczynnika ICER dla porównania leczenie anty-PD-1+anty-CTL-4 (1. linia) -> chemioterapia (2. linia) vs anty-PD-1 (1. linia) -> anty-CTL-4 (2. linia) wyniósł 30 955 USD.

W analizie PBS 2015 [72] dane kosztowe zostały zaczerpnięte, natomiast wartość QALY dla terapii kombinowanej niwolumab+ipilimumab wynosi 3,29 a dla niwolumabu 1,995. Niższe wyniki w porównaniu z rezultatami bieżącej analizy wynikają z różnic w długości horyzontu czasowego; ponadto, w analizie PBS terapia niwolumab+ipilimumab stosowana jest nie tylko w pierwszej linii (u pacjentów z bez mutacji BRAF), lecz także w drugiej linii leczenia (u pacjentów z mutacją BRAF). Z kolei w analizie Pike 2017 [58] krzywe OS i PFS zostały wyznaczone w odmienny sposób niż w obecnej analizie, tj. na podstawie wyników meaanalizy sieciowej, której jednym z wyników były współczynniki HR dla wszystkich rozpatrywanych w publikacji interwencji w porównaniu z dakarbazyną (terapia referencyjna). Rezultaty publikacji Kohn 2017 [39] wskazują, że terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem najbardziej kosztowym, lecz jednocześnie najbardziej skutecznym w porównaniu z dakarbazyną, ipilimumabem, pembrolizumabem oraz niwolumabem (niższą wartość współczynnika koszt-efekt uzyskano dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie oraz niwolumabu). Publikacja Jensen 2016 [38] zawiera porównanie terapii skojarzonej z inną terapią skojarzoną dabrafenib+ trametinib. Kolejna publikacja, analiza NCK 2015 [54], jest niezgodna z bieżącą analizą pod względem populacji. Do analizy NCK 2015 [54] włączone zostały badania, które oceniają leczenie pacjentów w drugiej i kolejnych liniach terapii (7 badań na 17 włączonych do analizy, na podstawie których rozpatrywano skuteczność interwencji).

Obecnie brak jest badań klinicznych, w których raportowałyby przeżycie całkowite lub przeżycie wolne od progresji dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab stosowanej w 1. linii leczenia czerniaka w okresie dłuższym niż w badaniu CheckMate 067 [41]. W randomizowanym badaniu klinicznym 2. fazy CA209-069 [36], które nie

zostało włączone do analizy klinicznej ze względu na rozpatrywany komparator (ipilimumab, który zgodnie z zapisami programu lekowego nie jest dopuszczony do leczenia 1. linii [78]), raportowano wyniki dla okresu dwuletniego w populacji wcześniej nie leczonej. Odstek pacjentów żyjących wyniósł 63,8%, co pozostaje spójne z wynikami modelowania (w modelu przeżycie całkowite dla 24 miesięcy na ramieniu interwencji jest równe 63,0%).

[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]

Wniosek końcowy:

terapia skojarzona niwolumab+ipilimumab jest leczeniem mniej kosztowym i bardziej skutecznym w porównaniu z monoterapią niwolumabem (terapia dominująca), zarówno dla miary efektów zdrowotnych zdefiniowanej jako zyskane lata życia, jak i dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość.

Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest opcją terapeutyczną, która przynosi choremu korzyści, w postaci wydłużenia czasu przeżycia całkowitego, czasu bez progresji choroby oraz związanej z tym poprawy jakości życia.

Mocnym punktem wykorzystanych w modelu ekonomicznym danych klinicznych są krzywe przeżycia z badania CheckMate 067 [41], obejmujące pięcioletni okres obserwacji. Dowody naukowe obejmujące tak długi czas follow-up w chorobach nowotworowych, w populacji w stadium III lub IV nie są często spotykane, jednocześnie bezpośrednio dowodząc skuteczności immunoterapii w leczeniu czerniaka. **Kształt krzywych przeżycia wolnego od progresji, które ulegają prawie całkowitemu wypłaszczeniu od 24 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab oraz od 36 miesiąca w przypadku monoterapii niwolumabem, wskazuje na utrzymanie się odpowiedzi na leczenie (w 5. roku jest to odpowiednio 36% oraz 29% pacjentów), tj. wyleczenie chorych.** Również krzywe przeżycia całkowitego charakteryzują się znaczącym wypłaszczeniem po 42-45 miesiącach od otrzymania terapii pierwszej linii.

Dodatkowa korzyść związana ze zmniejszeniem kosztów całkowitych w przypadku zastosowania terapii niwolumab+ipilimumab w porównaniu do monoterapii niwolumabem wynika ze **zmniejszenia wielkości kosztów związanych z drugą linią leczenia, zwiększenia odsetka pacjentów, którzy zakończyli leczenie aktywne i jednocześnie pozostają wolni od progresji choroby, a także z odsunięcia w czasie kolejnej linii terapii (dłuższy czas do wystąpienia progresji).**

11. ZAŁĄCZNIKI

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Zgodnie z raportami Krajowego Rejestru Nowotworów zarówno zachorowalność jak i umieralność na czerniaka w Polsce systematycznie rośnie, w związku z tym oczekuje, że odpowiednio więcej pacjentów będzie leczonych w ramach programu NFZ. Nie spodziewam się żeby miały się zmienić proporcje pomiędzy niwolumabem a pembrolizumabem.

Liczba pacjentów leczonych przeciwciałami anty PD1 byłaby zdecydowanie większa gdyby dostępne były programy dla pacjentów leczonych adjuwantowo- po resekcji w stopniu III- tak jak jest to zgodne ze światowymi zaleceniami. Wówczas po pewnym czasie zmieniłby się profil chorych, w wersji optymistycznej, ze zmniejszeniem pacjentów leczonych w założeniu paliatywnie.

W przypadku jeśli byłaby dostępna kombinacja niwo plus ipi zmniejszy się oczywiście liczba chorych otrzymujących ipi w monoterapii.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Okolo 30% chorych ma długotrwała minimum stabilizację choroby w trakcie leczenia przeciwciałami anti-PD1. W związku z tym kontynuuje leczenie. Niewielki odsetek tych pacjentów ma leczenie przerywane z racji nieakceptowalnej toksyczności.	Jeśli nie dojdzie do zmian w zapisie programu, pozwalających na tzw "wakacje terapeutyczne" to ilość pacjentów leczonych długotrwanie będzie oczywiście wzrastała.	Dotyczy to tylko przeciwciał anti PD1. Ipilimumab podawany jest w 4 dawkach.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	40%	Kryteria włączenia do terapii skojarzonej powinny być ostrzejsze niż do monoterapii z racji wysokiej toksyczności takiego leczenia.
[Redacted]	40%	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	50%	[Redacted]
[Redacted]	50%	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	20%
[redacted]	0%
[redacted]	80%
[redacted]	[redacted]
[redacted]	50%
[redacted]	50%
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	Obecnie nie ma już takich pacjentów. Chemioterapia nie powinna być podawana w 1 linii leczenia.
[redacted]	25%
[redacted]	15%
[redacted]	[redacted]
[redacted]	Jak wyżej- nie ma już takich pacjentów
[redacted]	30%

11.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających optymalność niwolumabu w czerniaku

11.2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46) przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających optymalność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii w leczeniu chorych na czerniaka. Wyszukiwanie przeprowadzono 08.02.2016 r. W celu zaktualizowania wyników przeprowadzono dodatkowe wyszukiwania w bazie PubMed, Cochrane i CRD 15.01.2018 r. (stan dla raportu HTA ze stycznia 2018 roku).

W ramach prac nad bieżącym raportem w celu zaktualizowania wyników przeglądu przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane 31.10.2019 r..

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających analizy ekonomiczne oceniające optymalność leczenia niwolumabem (w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii) u chorych na czerniaka. Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Diagram 1 (str. 92) przedstawia zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych (01.2018 rok) zaś kolejny diagram zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych w przeprowadzony w związku z aktualizacją raportu. Ostatecznie odnaleziono 17 analiz oceniających optymalność leczenia niwolumabem (w skojarzeniu z ipilimumabem lub w monoterapii) u chorych na czerniaka, z czego 11 analiz ocenia optymalność niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.

Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#14	"Search (((((((((((NIWolumab) OR ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558)) OR Opdivo)"	1 781
#13	"Search Opdivo"	1 774
#12	"Search (((((((((((NIWolumab) OR ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558)"	1 779
#11	"Search BMS 936558"	1 779
#10	"Search BMS936558"	0
#9	"Search BMS-936558"	1 779
#8	"Search ONO4538"	0
#7	"Search ONO 4538"	1 772
#6	"Search ONO-4538"	1 772
#5	"Search MDX1106"	0
#4	"Search MDX-1106"	1 772
#3	"Search MDX 1106"	1 772

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#2	"Search ""NIWolumab"" [Supplementary Concept]"	620
#1	"Search NIWolumab"	1 772

Data wyszukiwania 15.01.2018 r.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#15	#12 AND #13 AND [3-8-2015]/sd NOT [8-2-2016]/sd	459
#14	#12 AND #13	925
#13	#12 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	925
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1 466
#11	opdivo	89
#10	'bms 936558'	328
#9	bms AND 936558	328
#8	'bms 936558'	328
#7	'ono 4538'	131
#6	ono AND 4538	132
#5	'ono 4538'	131
#4	mdx1106	0
#3	mdx AND 1106	237
#2	'mdx 1106'	234
#1	'NIWolumab'/exp OR NIWolumab	1 442

Data wyszukiwania 08.02.2016 r.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	NIWolumab (Word variations have been searched)	506
#2	MDX-1106 (Word variations have been searched)	4
#3	MDX 1106 (Word variations have been searched)	4
#4	MDX1106 (Word variations have been searched)	1
#5	ONO-4538 (Word variations have been searched)	11
#6	ONO 4538 (Word variations have been searched)	11
#7	ONO4538 (Word variations have been searched)	1
#8	BMS-936558 (Word variations have been searched)	13
#9	BMS 936558 (Word variations have been searched)	13
#10	BMS936558 (Word variations have been searched)	1
#11	Opdivo (Word variations have been searched)	19
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	508

Data wyszukiwania 15.01.2018 r.

Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	((NIWolumab) IN DARE, NHSEED, HTA)	45
2	((MDX-1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
3	((MDX 1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
4	((MDX1106) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
5	((ONO-4538) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
6	((ONO 4538) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
7	((ONO4538) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
8	((BMS-936558) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
9	((BMS 936558) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
10	((BMS936558) IN DARE, NHSEED, HTA)	0
11	((Opdivo) IN DARE, NHSEED, HTA)	12
12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	45
13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11) WHERE LPD FROM 03/08/2015 TO 08/02/2016	34

Data wyszukiwania 15.01.2018 r..

Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej Google

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"NIWolumab", "cost-effectiveness", "cost-utility", "QALY", "economic analysis"	5

Adres wyszukiwarki Google: <https://www.google.pl/> (data dostępu 04.07.2016 r.)

Sprawdzono adresy z 10 pierwszych stron przeglądarki. Data wyszukiwania 04.07.2016 r

Aktualizacja wyszukiwania w związku z bieżącym raportem HTA:

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed 31.10.2019 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	NIWolumab	0
2.	nivolumab	4056
3.	"Nivolumab"[Mesh]	1847
4.	(MDX 1106) OR (MDX-1106) OR (MDX1106) OR (ONO-4538) OR (ONO 4538) OR (ONO4538) OR (BMS-936558) OR (BMS 936558) OR (BMS936558) OR (cmab 819) OR (cmab819)	4063
5.	Search Opdivo	4058
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4055
7.	ipilimumab	3157
8.	"Ipilimumab"[Mesh]	1655
9.	(MDX-CTLA-4) OR (MDX CTLA 4) OR (MDX 010) OR (MDX010) OR (MDX-010) OR (BMS 734016) OR (BMS734016) OR (MDX 101) OR (MDX101) OR strentarga	9192
10.	(Anti-CTLA-4 MAb Ipilimumab)	3157
11.	{Anti CTLA 4 MAb Ipilimumab}	3157
12.	(Ipilimumab, Anti-CTLA-4 MAb)	3157
13.	Yervoy	3159
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	9209

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
15.	"Melanoma" [Mesh]	92201
16.	Melanoma	129373
17.	mucosal melanoma	2036
18.	#15 OR #16 OR #17	129373
19.	#6 AND #14 AND #18	766
20.	#21 Filters: Publication date from 2017/12/05	358

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane 31.10.2019 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(melanoma):ti,ab,kw	5307
2.	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1633
3.	(mucosal melanoma):ti,ab,kw	111
4.	#1 OR #2 OR #3	5309
5.	nivolumab	1373
6.	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	306
7.	(mdx AND 1106):ti,ab,kw	12
8.	((mdx 1106)):ti,ab,kw	12
9.	(mdx 1106):ti,ab,kw	12
10.	(ono 4538 OR (ono and 4538) OR ono4538 OR (bms 936558) OR (bms and 936558) OR bms936558 OR (cmab and 819) OR cmab819	123
11.	(opdivo):ti,ab,kw	68
12.	#5 OR #6 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1382
13.	(ipilimumab):ti,ab,kw	973
14.	MeSH descriptor: [ipilimumab] explode all trees	108
15.	((mdx ctla 4) OR (mdx and ctla and 4) OR (mdx and 010) OR mdx010 OR (mdx 010) OR (bms and 734016) OR bms734016 OR (mdx and 101) OR mdx101 OR strentarga):ti,ab,kw	77
16.	(anti ctla 4 AND mab AND ipilimumab):ti,ab,kw	16
17.	(ipilimumab, AND anti ctla 4 AND mab):ti,ab,kw	16
18.	(yervoy):ti,ab,kw	47
19.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	982
20.	#12 AND #19	532
21.	#20 AND #4	249
22.	with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present	136

Tabela 50. . Strategia wyszukiwania w bazie Embase 31.10.2019 r.

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'melanoma'/exp	157930
2.	melanoma	201189
3.	'mucosal melanoma'/exp	758
4.	'mucosal melanoma'	1363
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	201589
6.	'nivolumab'/exp	13822
7.	nivolumab	14432
8.	mdx AND 1106	318
9.	'mdx 1106'	313
10.	mdx1106 OR 'ono 4538' OR 'ono and 4538' OR ono4538 OR 'bms 936558' OR 'bms and 936558' OR bms936558 OR 'cmab and 819' OR cmab819	529
11.	opdivo	598
12.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	14464
13.	'ipilimumab'/exp	12148
14.	ipilimumab	12579
15.	'mdx ctla 4' OR 'mdx and ctla and 4' OR 'mdx and 010' OR mdx010 OR 'mdx 010' OR 'bms and 734016' OR bms734016 OR 'mdx and 101' OR mdx101 OR strentarga	349
16.	'anti ctla 4' AND mab AND ipilimumab	83
17.	anti AND ctla AND 4 AND mab AND ipilimumab	113
18.	ipilimumab, AND 'anti ctla 4' AND mab	83
19.	yervoy	755
20.	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	12600
21.	#13 AND #20	6193
22.	#5 AND #21	3552
23.	#23 AND [5-12-2017]/sd	1766

11.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne

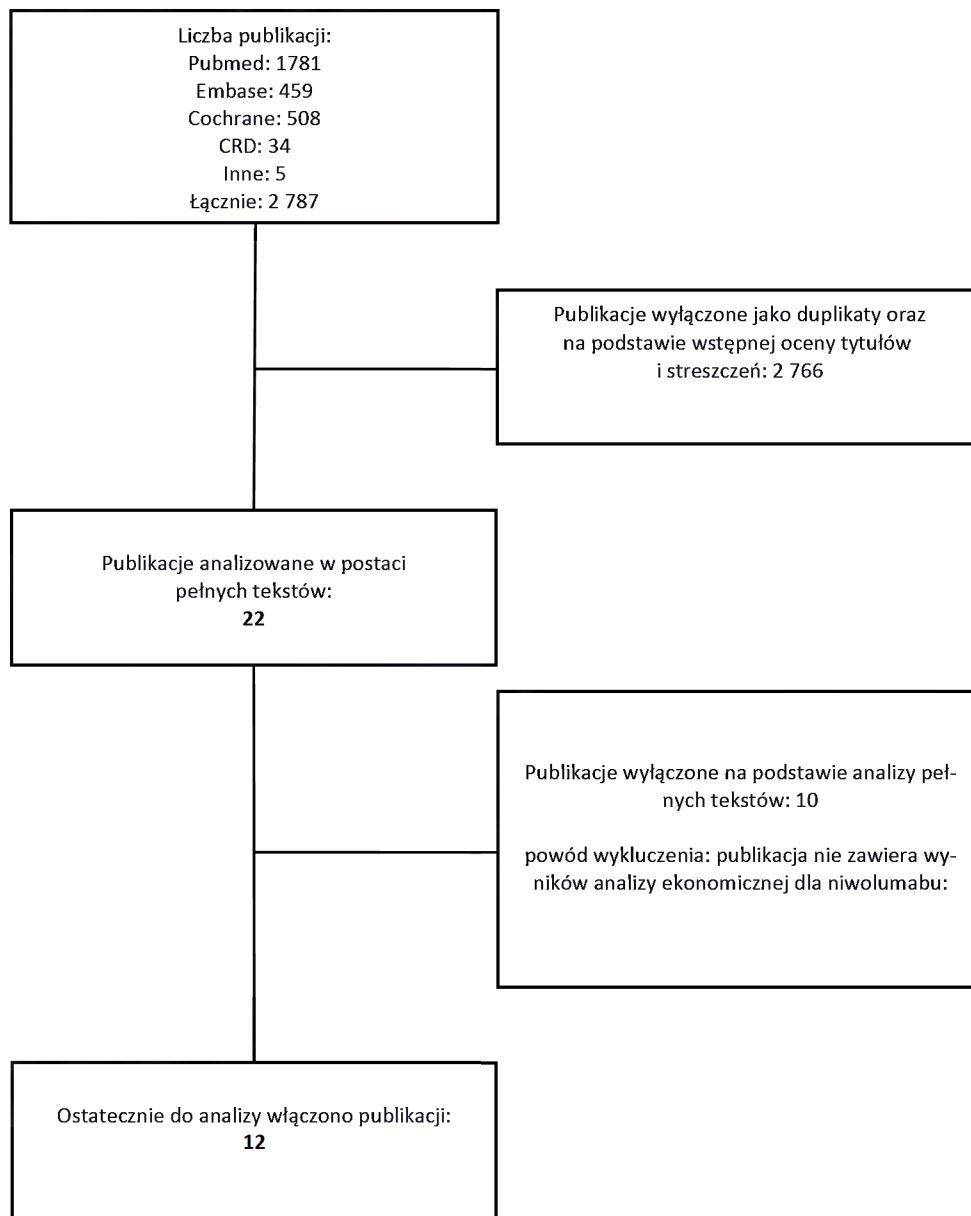
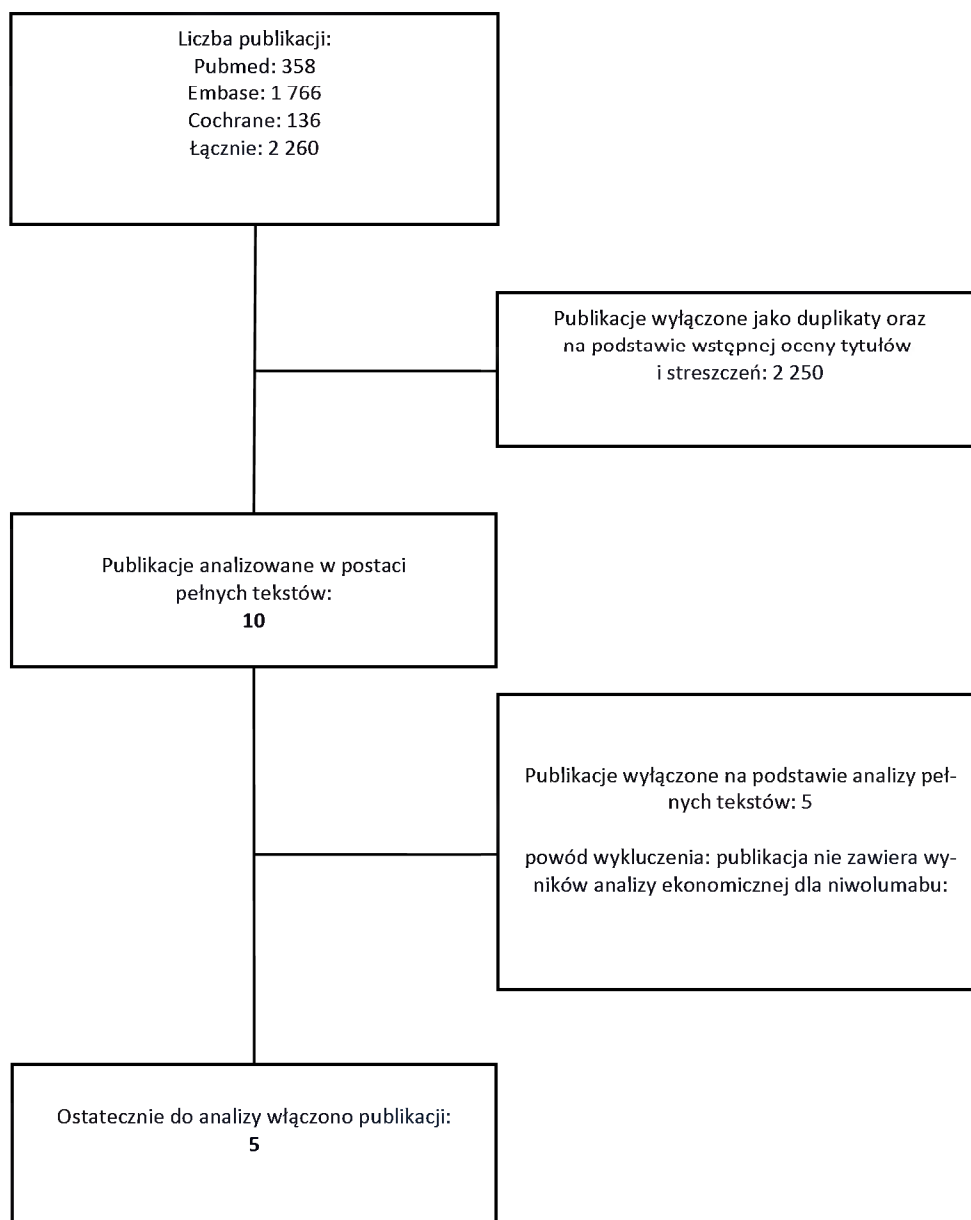


Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne, aktualizacja 2019



11.2.3. Charakterystyka publikacji dotyczących analiz ekonomicznych (niwolumab w leczeniu chorych na czerniaka)

Tabela 51. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: niwolumab w leczeniu chorych na czerniaka

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki																																												
PBS 2015 [71]	Celem analizy było porównanie opłacalności ekonomicznej niwolumabu vs ipilimumabu.	Analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona w 10-letnim horyzoncie czasowym. Długość pierwszego cyklu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejnych 12 tygodni. Została zastosowana korekta połowy cyklu. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowotne: brak progresji, progresja i zgon. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami dla niwolumabu pochodzą z ekstrapolacji danych modelem log-logistycznym z badania CA209-066, natomiast dla ipilimumabu zostały oszacowane na podstawie ryzyka względnego (HR), który obliczono za pomocą porównania pośredniego pomiędzy niwolumabem a ipilimumabem.	Dane dotyczące przeżycia pochodzą z badania CA209-066.	Wyniki analizy zostały zaczerpnięte.																																												
PBS_2 2015 [72]	Analiza koszty-użyteczność została przeprowadzona w celu porównania opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem (niwo+ipi) w porównaniu z monoterapią ipilimumabem (ipi), niwolumabem (niwo) i pembrolizumabem (pembro).	Horyzont czasowy modelu wynosi 10,12 lat, natomiast cykl modelu to 12 tygodni. Przeżycie wolne od progresji (PFS) zostało oszacowane na podstawie danych z badania, natomiast przeżycie całkowite obliczono poprzez przekształcenie PFS z wykorzystaniem ryzyka względnego (HR). Linia leczenia: I i II	Dane pochodzą z badań CA209-066, KN-006, Flaherty 2014, CA209-003, CA209-067.	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Technologia</th> <th colspan="2">Wyniki zrewidowane</th> </tr> <tr> <th colspan="2">QALY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwo + Ipi</td> <td>3,290</td> <td>3,290</td> </tr> <tr> <td>Ipi</td> <td>1,299</td> <td>1,299</td> </tr> <tr> <td>Niwo</td> <td>1,995</td> <td>1,995</td> </tr> <tr> <td>Pembro</td> <td>2,058</td> <td>2,058</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dane dotyczące kosztów zostały zaczerpnięte.</p>	Technologia	Wyniki zrewidowane		QALY		Niwo + Ipi	3,290	3,290	Ipi	1,299	1,299	Niwo	1,995	1,995	Pembro	2,058	2,058																											
Technologia	Wyniki zrewidowane																																															
	QALY																																															
Niwo + Ipi	3,290	3,290																																														
Ipi	1,299	1,299																																														
Niwo	1,995	1,995																																														
Pembro	2,058	2,058																																														
NICE 2016 [53]	Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania niwolumabu w dwóch subpopulacjach pacjentów nie poddanych wcześniejszemu leczeniu w zależności od występowania mutacji BRAF.	Model, skonstruowany dla 40-letniego horyzontu czasowego o długości cyklu trwającym tygodnie, uwzględnia 3 stany zdrowotne: przed progresją choroby, progresja choroby i zgon. Modelowanie przeprowadzono z perspektywy National Health Service i Personal Social Services. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i efektów. W subpopulacji pacjentów bez mutacji BRAF niwolumab porównano z ipilimumabem.	Dane dotyczące efektywności klinicznej niwolumabu pochodzą z badania CheckMate 066. Dla komparatorów przeprowadzone zostało porównanie pośrednie (covariate-adjusted indirect comparisons) na podstawie danych z poziomu pacjenta z badań CheckMate 066 i MDX010-20. Wartości użyteczności pochodzą z badania CheckMate 066.	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Technologia</th> <th colspan="2">Analiza deterministyczna</th> <th colspan="2">Analiza probabilistyczna</th> </tr> <tr> <th>QALY</th> <th>ICER (£)</th> <th>QALY</th> <th>ICER (£)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">BRAF mutation-negative</td> </tr> <tr> <td>Dacarbazine</td> <td>1,23</td> <td></td> <td>1,23</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>2,64</td> <td>Extendedly dominated</td> <td>2,66</td> <td>Extendedly dominated</td> </tr> <tr> <td>NIWolumab</td> <td>4,31</td> <td>23 583</td> <td>4,3</td> <td>23 718</td> </tr> <tr> <td colspan="5">BRAF mutation-positive</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>2,44</td> <td></td> <td>2,46</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NIWolumab</td> <td>4,27</td> <td>7 346</td> <td>4,24</td> <td>7,422</td> </tr> </tbody> </table>	Technologia	Analiza deterministyczna		Analiza probabilistyczna		QALY	ICER (£)	QALY	ICER (£)	BRAF mutation-negative					Dacarbazine	1,23		1,23		Ipilimumab	2,64	Extendedly dominated	2,66	Extendedly dominated	NIWolumab	4,31	23 583	4,3	23 718	BRAF mutation-positive					Ipilimumab	2,44		2,46		NIWolumab	4,27	7 346	4,24	7,422
Technologia	Analiza deterministyczna		Analiza probabilistyczna																																													
	QALY	ICER (£)	QALY	ICER (£)																																												
BRAF mutation-negative																																																
Dacarbazine	1,23		1,23																																													
Ipilimumab	2,64	Extendedly dominated	2,66	Extendedly dominated																																												
NIWolumab	4,31	23 583	4,3	23 718																																												
BRAF mutation-positive																																																
Ipilimumab	2,44		2,46																																													
NIWolumab	4,27	7 346	4,24	7,422																																												

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki																																
		nano z DTIC i ipilimumabem, natomiast w subpopulacji z mutacją BRAF komparatorem były dabrafenib, ipilimumab i vemurafenib.		<table border="1"> <tr> <td>Dabrafenib</td> <td>1,69</td> <td>Terapia zdominowana</td> <td>1,7</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> <tr> <td>Wemurafenib</td> <td>1,7</td> <td>Terapia zdominowana</td> <td>1,71</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> </table>	Dabrafenib	1,69	Terapia zdominowana	1,7	Terapia zdominowana	Wemurafenib	1,7	Terapia zdominowana	1,71	Terapia zdominowana																						
Dabrafenib	1,69	Terapia zdominowana	1,7	Terapia zdominowana																																
Wemurafenib	1,7	Terapia zdominowana	1,71	Terapia zdominowana																																
		Linia leczenia: I																																		
SMC 2016 [67]	Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania niwolumabu w dwóch subpopulacjach pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od występowania mutacji BRAF.	Analiza koszty-żyteczność została przeprowadzona w oparciu o semi-Markov model w 40 letnim horyzoncie czasowym. Dla pacjentów, u których nie występuje mutacja BRAF, niwolumab porównywano z ipilimumabem lub dakarbazyną. Natomiast dla pacjentów z mutacją BRAF niwolumab porównano z ipilimumabem, dabrafenibem lub vemurafenibem.	Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań: CheckMate 066, CheckMate 067, CheckMate 037. Wartości użyteczności zostały estymowane na podstawie wyników badania CheckMate 066.	Pacjenci bez mutacji BRAF: ICER dla porównań: niwolumab vs ipilimumab wynosi 24 483 £/QALY ipilimumab vs dakarbazyna = 22 589 £/QALY. Pacjenci z mutacją BRAF: ICER dla porównań: niwolumab vs ipilimumab = 17 362 £/QALY, niwolumab vs vemurafenib = 4 832 £/QALY, niwolumab vs dabrafenib = 6 209 £/QALY.																																
		Linia leczenia: wszystkie																																		
NKC 2015 [54]	Celem analizy jest ocena skuteczności i opłacalności stosowania nowych leków u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem złośliwym.	W analizie koszty-żyteczność porównywano 7 nowych leków: ipilimumab, dabrafenib i vemurafenib, które są dopuszczone do obrotu w Norwegii oraz cobimetinib, niwolumab, pembrolizumab, i trametinib, które nie zostały jeszcze dopuszczone do obrotu w Norwegii. Koszty z perspektywy opieki zdrowotnej, zostały oszacowane w 2015 roku. Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 4%.	Dane pochodzą z badań: Robert 2011, Maio 2015, Grob 2015	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (NOK)</th> <th>QALYs</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dakarbazyna</td> <td>161 107</td> <td>0,88</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dabrafenib</td> <td>901 641</td> <td>1,16</td> <td>2 689 950</td> </tr> <tr> <td>Wemurafenib</td> <td>943 589</td> <td>1,19</td> <td>2 454 205</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>956 069</td> <td>1,36</td> <td>1 662 160</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>1 063 549</td> <td>1,70</td> <td>1 098 111</td> </tr> <tr> <td>Pembrolizumab</td> <td>1 086 220</td> <td>1,68</td> <td>1 150 701</td> </tr> <tr> <td>Niwolumab + Ipilimumab</td> <td>1 508 862</td> <td>1,69</td> <td>1 658 186</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (NOK)	QALYs	ICER	Dakarbazyna	161 107	0,88		Dabrafenib	901 641	1,16	2 689 950	Wemurafenib	943 589	1,19	2 454 205	Ipilimumab	956 069	1,36	1 662 160	Niwolumab	1 063 549	1,70	1 098 111	Pembrolizumab	1 086 220	1,68	1 150 701	Niwolumab + Ipilimumab	1 508 862	1,69	1 658 186
Interwencja	Koszt (NOK)	QALYs	ICER																																	
Dakarbazyna	161 107	0,88																																		
Dabrafenib	901 641	1,16	2 689 950																																	
Wemurafenib	943 589	1,19	2 454 205																																	
Ipilimumab	956 069	1,36	1 662 160																																	
Niwolumab	1 063 549	1,70	1 098 111																																	
Pembrolizumab	1 086 220	1,68	1 150 701																																	
Niwolumab + Ipilimumab	1 508 862	1,69	1 658 186																																	
Bohensky 2015 [7]	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów nie poddanych wcześniej leczeniu z zaawansowanym czerniakiem (BRAF wild-type).	Analizę koszty - efektywność przeprowadzono z perspektywy australijskiego systemu zdrowia. Wykorzystano model Markova z 3 stanami zdrowotnymi – przed progresją, po progresji i zgon, 12 tygodniowym cyklem modelu w 10 letnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i efektów.	Dane dotyczące efektywności klinicznej dla ramienia niwolumabu pochodzą z badania CA209-066. Dane na temat użyteczności pochodzą z badania CA209-066.	Terapia niwolumabem powoduje zwiększenie QALY o 1.3 jednostki. Natomiast ICER wynosi -59 311 AUD \$/QALY.																																
		Linia leczenia: I																																		
Bohensky_2 2015 [8]	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka.	Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowotne w 10 letnim horyzoncie czasu. Pierwszy cykl modelu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejne 12 tygodni. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 5%. Koszty zostały oszacowane w 2015 r.	Badanie CA209066 (Robert 2015), MDX010-020 (Hodi 2010)	QALY: ipilimumab 1,21 QALY niwolumab 2,51 QALY ICER = -43 402 \$ AUD/QALY																																
		Linia leczenia: I																																		

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki			
				Kategoria kosztów	N+I	D+T	
Jensen 2016 [38]	Analiza została opracowana w celu oceny opłacalności stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab (N+I) w porównaniu do terapii kombinowanej dabrafenib + trametinib (D+T) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z występującą mutacją genu BRAF V600	Analiza kosztów i korzyści terapii skojarzonej dabrafenib + trametinib w porównaniu do terapii kombinowanej niwolumab + ipilimumab w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem została przeprowadzona z perspektywy płatnika i społecznej. Perspektywę płatnika określono jako US Payer bez szczegółowych informacji. W modelu obserwowano pacjentów do momentu progresji choroby lub zgonu. Koszty zostały oszacowane w 2015 r.	Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodzą z badań Long 2015, Checkmate 067.	Kategoria kosztów	N+I	D+T	
				Całkowite koszty	\$3 558 329	\$2 674 321	
				Oszacowane koszty/ pacjent z odpowiedzią na leczenie	\$388 745	\$282 429	
				Oszacowane koszty/ miesiąc PFS	\$22 162	\$17 716	
Bohensky 2016 [9]	Analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z ipilimumabem u pacjentów nie poddanych wcześniejszemu leczeniu z zaawansowanym czerniakiem (BRAF wild-type).	Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowotne (przed progresją, po progresji i zgon) w 10-letnim horyzoncie czasu. Pierwszy cykl modelu wynosi 9 tygodni, natomiast kolejne 12 tygodni. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i efektów. Analizę przeprowadzono z perspektywy australijskiego systemu zdrowia. Koszty oszacowano w 2015 r. i przeliczono z dolarów australijskich na dolary amerykańskie według kursu z dnia 19 czerwca 2015 r. (A \$ 1 = US \$ 0,78).	Badanie CA209066 (Robert 2015); badanie MDX010-020 (Hodi 2010).	Niwolumab: LY: 3,1 QALY: 2,5 Koszt: \$ 178 612 /pacjenta			
				Ipilimumab: LY: 1,5 QALY: 1,2 Koszt: \$ 138 987 /pacjenta			
				Niwolumab vs. ipilimumab: ICER: US \$ 25 101/LY; \$ 30,475/QALY.			
Oh 2017 [57]	Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania niwolumabu, ipilimumabu i terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w I linii leczenia u pacjentów z czerniakiem z przerzutami.	Analiza koszty-efektywność została przeprowadzona w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowia w horyzoncie czasowym równym 175 miesięcy (długość cyklu – jeden miesiąc). Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej U.S. Koszty przedstawiono w walucie USD 2015 i przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 3%.	Badanie CheckMate-067	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	PFQALY	ICER (\$)
				Niwolumab	169 320	4,24	-
				Ipilimumab	213 763	3,68	(terapia zdominowana)
				Niwolumab + ipilimumab vs. ipilimumab	228 352	4,37	21 143
				Niwolumab + ipilimumab vs. niwolumab	228 352	4,37	454 092
Kohn 2017 [39]	Analiza miała na celu porównanie opłacalności stosowania różnych strategii z udziałem pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (BRAF wild-type).	Analizę koszty-efektywność przeprowadzono w oparciu o model Markova, z perspektywy płatnika publicznego U.S., w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów (2016 US \$) i efektów zdrowotnych na poziomie 3%.	Badania: CheckMate-066, CheckMate-067, CheckMate-057, KEYNOTE-006 i NCT00094653.	Interwencja	Koszt całkowity (\$)	QALY	ICER (\$)
				Chemioterapia (dakarbazyne); ipilimumab (druga linia); niwolumab (trzecia linia)	146 775	0,26	Terapia zdominowana

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki			
				Ipilimumab; niwolumab (druga linia)	152 403	0,34	Terapia zdominowana
				Pembrolizumab co 3 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	127 626	0,38	-
				Pembrolizumab co 2 tygodnie; ipilimumab (druga linia)	164 871	0,43	Terapia zdominowana
				Niwolumab; ipilimumab (druga linia)	172 219	0,54	278 706
				Niwolumab + ipilimumab; chemioterapia (druga linia)	206 435	0,56	1 710 800
Pike 2017 [58]	Celem analizy była ocena opłacalności stosowania siedmiu nowych leków (kobi-metynib, dabrafenib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab, trametynib i wemurafenib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o probabilistyczny model Markova uwzględniający 3 stany zdrowia (brak progresji, progresja, zgon) w 10-letnim horyzoncie czasowym (długość cyklu – jeden miesiąc). Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 4%. Analizę przeprowadzono z perspektywy opieki zdrowotnej. Wszystkie koszty wyrażono w koronach norweskich 2015 i przeliczono na euro według średniego kursu w 2015 r. (€ 1,00 = Kr 8,9530).	Badanie Robert 2011; badanie Maio 2015; badanie Grob 2015; badanie Köping-Höggård 2015.	Interwencja	Koszt (€)	QALYs	ICER (€/QALY)
				Dakarbazylna	17 995	0,88	
				Trametynib	100 708	1,16	295 405
				Dabrafenib	105 329	1,23	249 526
				Wemurafenib	105 394	1,19	281 932
				Ipilimumab	106 788	1,36	184 985
				Ipilimumab + dakarbazylna	107 071	1,28	222 692
				Niwolumab	118 792	1,70	122 924
				Pembrolizumab	121 325	1,68	129 162
				Niwolumab + ipilimumab	168 531	1,69	185 848
				Wemurafenib + kobimetynib	276 455	1,77	290 405
				Dabrafenib + trametynib	277 648	1,71	312 836
Lee 2018 [43]	Cellem badania było porównanie wyników analiz ekonomicznych przeprowadzonych z i bez wykorzystania danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) na przykładzie oceny opłacalności skojarzonej terapii niwolumabem i ipilimumabem w porównaniu z	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o partitioned survival model oraz model Markova, oba uwzględniające 3 stany zdrowia (brak progresji, progresja, zgon). Nie podano informacji odnośnie horyzontu czasowego i długości cyklu. Analizę przeprowadzono z perspektywy systemu ochrony zdrowia Wielkiej Brytanii. Stopa dyskonta dla kosztów i efektów wynosiła 3,5%. Koszty wyrażono w walucie GBP.	Badanie CheckMate 067	Interwencja	Koszt (£)	QALYs	ICER (£/QALY)
				Wyniki analizy nie uwzględniającej OS			
				Ipilimumab	118 474	2,8	4502
				Niwolumab + ipilimumab	129 912	5,34	
				Wyniki analizy uwzględniającej OS			
				Ipilimumab	119 594	3,88	4225

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki																																																		
	ipilimumabem w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Anglii			Nivolumab + Ipilimumab	131 678	6,74																																																
Meng 2018 [48]	Celem analizy była ocena opłacalności stosowania nivolumabu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w porównaniu do ipilimumabu i dakarbazyny u pacjentów bez mutacji genu BRAF oraz ipilimumabu, dabrafenibu i wemurafenibu u pacjentów z mutacją genu BRAF.	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o model Markova uwzględniający 3 stany zdrowia (brak progresji, progresja, zgon). Nie podano informacji odnośnie horyzontu czasowego, długości cyklu i zastosowanych stóp dyskontowych. Analizę przeprowadzono z perspektywy opieki zdrowotnej. Koszty wyrażono w GBP	Badanie CheckMate 066; Badanie CheckMate 066; Badanie BREAK-3; Badanie MDX010-020; Badanie BRIM-3; Schandendorf 2015; Balch 2001; Office for National Statistics (ONS). National Life Tables, England 2011–2013. 2014; Oxford Outcomes. Advanced melanoma resource use and costs in Europe: final report. Data on File. 2011; Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). 2016; Department of Health. Drugs and pharmaceutical electronic market information (eMit). 2016; Department of Health. NHS reference costs 2014–15. 2015; National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA268: Melanoma (stage III or IV)—ipilimumab: guidance. 2012; Lorigan 2014; National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA319: Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. 2014	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Koszt (£)</th> <th>QALYs</th> <th>Inkrementalne QALY</th> <th>ICER (£/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Pacjenci BRAF (-)</td> </tr> <tr> <td>Dakarbazyna</td> <td>25 228</td> <td>1,23</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>57 158</td> <td>2,64</td> <td>1,41</td> <td>22 589</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>97 898</td> <td>4,31</td> <td>1,66</td> <td>24 483</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Pacjenci BRAF (+)</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>56 621</td> <td>2,44</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dabrafenib</td> <td>71 511</td> <td>1,69</td> <td>-0,75</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> <tr> <td>Wemurafenib</td> <td>74 001</td> <td>1,70</td> <td>-0,74</td> <td>Terapia zdominowana</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>88 228</td> <td>4,27</td> <td>2,56</td> <td>17 362</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Koszt (£)	QALYs	Inkrementalne QALY	ICER (£/QALY)	Pacjenci BRAF (-)					Dakarbazyna	25 228	1,23	-	-	Ipilimumab	57 158	2,64	1,41	22 589	Nivolumab	97 898	4,31	1,66	24 483	Pacjenci BRAF (+)					Ipilimumab	56 621	2,44	-	-	Dabrafenib	71 511	1,69	-0,75	Terapia zdominowana	Wemurafenib	74 001	1,70	-0,74	Terapia zdominowana	Nivolumab	88 228	4,27	2,56	17 362
Interwencja	Koszt (£)	QALYs	Inkrementalne QALY	ICER (£/QALY)																																																		
Pacjenci BRAF (-)																																																						
Dakarbazyna	25 228	1,23	-	-																																																		
Ipilimumab	57 158	2,64	1,41	22 589																																																		
Nivolumab	97 898	4,31	1,66	24 483																																																		
Pacjenci BRAF (+)																																																						
Ipilimumab	56 621	2,44	-	-																																																		
Dabrafenib	71 511	1,69	-0,75	Terapia zdominowana																																																		
Wemurafenib	74 001	1,70	-0,74	Terapia zdominowana																																																		
Nivolumab	88 228	4,27	2,56	17 362																																																		
Tarhini 2018 [70]	Celem badania była ocena opłacalności stosowania schematów leczenia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych u pacjentów z czerniakiem bez mutacji w genie BRAF	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o symulację zdarzeń dyskretnych w 30-letnim horyzontie czasowym (nie podano informacji odnośnie długości cyklu). Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 3%. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika zewnętrznego. Wszystkie koszty wyrażono w dolarach amerykańskich.	Badanie CheckMate 067 Badanie CheckMate 069	ICER vs 1L anty-CTLA-4 2L anty-PD-1	ICER vs 1L anty-PD-1 2L anty-CTLA-4	ICER vs 1L anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L CHT	ICER vs 1L anty-PD-1 + anty-CTLA-4 2L anty-PD-1																																															

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki							
				1L anti-CTLA-4 2L anti-PD-1 3L CHT/OP	-	Terapia zdominowana	2 739\$ (terapia mniej kosztowna, mniej skuteczna)	48 802\$ (terapia mniej kosztowna, mniej skuteczna)			
				1L anti-PD-1 2L anti-CTLA-4 3L CHT/OP	Terapia dominująca	-	30 955\$ (terapia mniej kosztowna, mniej skuteczna)	141 213\$ (terapia mniej kosztowna, mniej skuteczna)			
				1L anti-PD-1 + anti-CTLA-4 2L CHT 3L CHT/OP	2 739\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)	30 955\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)	-	Terapia dominująca			
				1L anti-PD-1 + anti-CTLA-4 2L anti-PD-1 3L CHT/OP	48 802\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)	141 213\$ (terapia bardziej kosztowna, bardziej skuteczna)	Terapia zdominowana	-			
CHT: chemioterapia; OP: opieka paliatywna; 1L: pierwsza linia leczenia; 2L: druga linia leczenia; 3L: trzecia linia leczenia											
Gibson 2019 [27]	Celem pracy było porównanie wyników uzyskanych za pomocą różnych struktur modeli w ramach oceny opłacalności stosowania kombinacji nivolumab + ipilimumab w porównaniu z ipilimumabem w monoterapii u pacjentów z czerniakiem w IV stopniu zaawansowania.	Analizę koszty-żyteczność przeprowadzono w oparciu o patient level simulation model (5 stanów zdrowia: brak progresji, brak odpowiedzi na leczenie, wstępna odpowiedź immunologiczna, trwała odpowiedź immunologiczna, progresja po odpowiedzi), partitioned survival model (5 stanów zdrowia: bez progresji i odpowiedzi na leczenie, bez progresji z odpowiedzią na leczenie, progresja, progresja po odpowiedzi immunologicznej, zgon) oraz model Markowa (6 stanów zdrowia: brak progresji, brak odpowiedzi na leczenie, wstępna odpowiedź immunologiczna,	Badanie CheckMate 067 Beusterien 2009	Interwencja	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5		
Koszt (£)											
					Nivolumab + ipilimumab	110 519	106 504	106 504	108 930	126 523	
					Ipilimumab	79 859	78 874	78 874	63 173	88 09	
					Różnica	30 660	27 630	27 630	46 757	38 513	
QALYs											

Publikacja	Cel	Metodyka	Źródła danych	Wyniki						
		trwała odpowiedź immunologiczna, progresja po odpowiedzi, zgon). Analizę przeprowadono w dożywnym horyzoncie czasowym (długość cyklu – 1 miesiąc) przyjmując perspektywę NHS. Zastosowano stopy dyskonta na poziomie 3,5% zarówno dla kosztów, jak i dla efektów. Koszty wyrażono w GBP.		Nivolumab + Ipilimumab	4,28	4,61	4,61	3,40	9,93	
				Ipilimumab	2,12	2,18	2,18	2,44	3,98	
				Różnica	2,16	2,43	2,43	0,96	5,95	
				ICER (£/QALY)*	14	11	11	487	6	
					194,44	370,37	370,37	05,21	472,77	
				* obliczenia własne						
Quon 2019 [60]	Celem badania była ocena opłacalności stosowania Nivolumabu w skojarzeniu z Ipilimumabem w leczeniu 1. linii u chorych z zaawansowanym czerniakiem, w porównaniu z nivolumabem i ipilimumabem stosowanymi w monoterapii oraz pembrolizumabem	Analizę koszty-użyteczność przeprowadzono w oparciu o partitioned-survival model uwzględniający 3 stany zdrowia (brak progresji, progresja, zgon) w 20-letnim horyzoncie czasowym (długość cyklu – jeden tydzień). Przeprowadzone zostało dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie 5%. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego systemu publicznej opieki zdrowotnej. Wszystkie koszty wyrażono w dolarach kanadyjskich.	Badanie CheckMate 067 Badanie KEYNOTE-006 Badanie KEYNOTE-002 Badanie MELODY	Interwencja	Koszt (CAD)	Inkrementalny koszt (CAD)	QALYs	Inkrementalne QALY	ICER (CAD/QALY)	
				NIVO+IPI	289 085	-	4,05	-	-	
				Nivolumab	262 271	26 814	3,48	0,569	47 119	
				Ipilimumab	139 529	149 556	1,81	2,241	66 750	
				Pembrolizumab (czas leczenia max. 2 lata)	154 317	134 768	2,47	1,577	85 436	
				Pembrolizumab (leczenie do progresji)	335 634	-46 549	2,47	1,584	Terapia zdominowana	

11.3. Wyszukiwanie użyteczności

11.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach (Tabela 52 Tabela 53 Tabela 54 Tabela 55) przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

W przeglądzie systematycznym użyteczności wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów zawierających użyteczności u chorych na czerniaka przed progresją choroby i po progresji choroby (stany w modelu to: choroba przed progresją choroba po progresji zgon). Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka (wyłączono publikacje zawierające użyteczności wyznaczone jedynie w szczegółowych lokalizacjach np. w gałce ocznej).

Diagram 3 (str. 103) przedstawia zapis wyników wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie odnaleziono 15 publikacji których opis przedstawia Tabela 56 (str. 104).

Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	Search (((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	94
#5	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	33 733
#4	Search (("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract]	109 312
#3	Search melanoma*[Title/Abstract]	94 775
#2	Search melanoma[Title/Abstract]	90 569
#1	Search "Melanoma"[Mesh]	80 447

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.09.2016 r.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	#4 AND #5	1 608
#5	'utility':ab ti OR 'utilities':ab ti OR 'quality of well-being':ab ti OR 'qol':ab ti OR 'standard gamble':ab ti OR 'time trade-off':ab ti OR 'tto':ab ti OR 'time tradeoff':ab ti OR 'hui':ab ti OR 'hui1':ab ti OR 'hui2':ab ti OR 'hui3':ab ti OR 'euroqol':ab ti OR 'euro qol':ab ti OR 'eq5d':ab ti OR 'eq 5d':ab ti AND [embase]/lim	188 877
#4	#1 OR #2 OR #3	118 760
#3	melanoma*:ab ti AND [embase]/lim	96 206
#2	'melanoma':ab ti AND [embase]/lim	92 188
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	95 185

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 227
#2	melanoma:ti ab	2 238
#3	melanoma*:ti ab	2 264
#4	#1 or #2 or #3	2 369
#5	utility:ti ab	7 140
#6	utilities:ti ab	454
#7	utility*:ti ab	7 142
#8	"quality of well-being":ti ab	77
#9	QoL:ti ab	5 891
#10	"standard gamble":ti ab	89
#11	"time trade-off":ti ab	105
#12	TTO:ti ab	75
#13	"time tradeoff":ti ab	29
#14	hui:ti ab	68
#15	hui1:ti ab	0
#16	hui2:ti ab	13
#17	hui3:ti ab	49
#18	euroqol:ti ab	950
#19	"euro qol":ti ab	33
#20	"eq5d":ti ab	153
#21	"eq 5d":ti ab	1 204
#22	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	14 486
#23	#4 and #22	43

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.02.2016 r.

Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

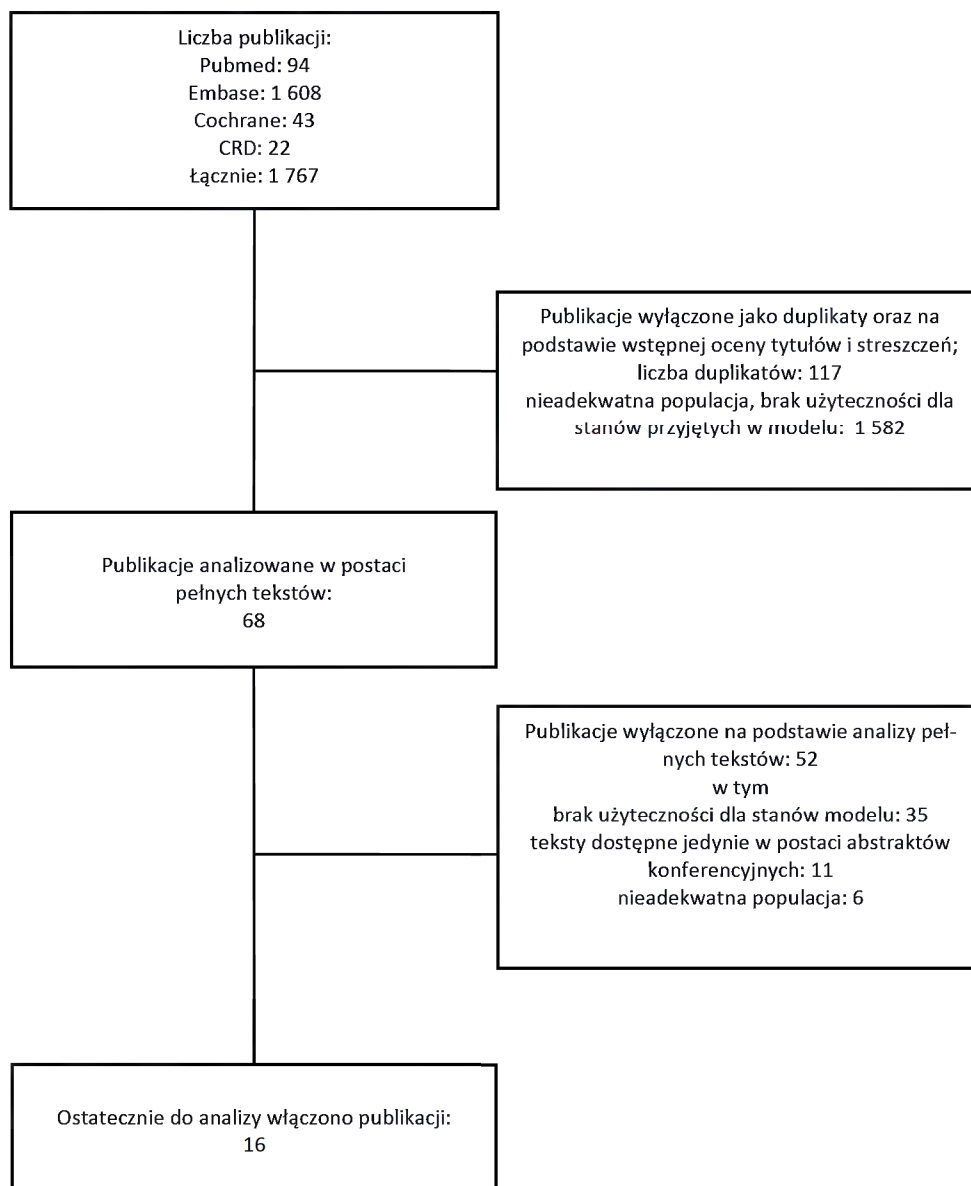
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR melanoma EXPLODE ALL TREES IN DARE NHSEED HTA	204
2	(melanoma) IN DARE NHSEED HTA	301
3	(melanoma*) IN DARE NHSEED HTA	309
4	#1 OR #2 OR #3	309
5	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")) IN DARE NHSEED HTA	5 795
6	#4 AND #5	22

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.02.2016 r.

11.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



11.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 56. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Askew 2011 [4]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez kwestionariusz EQ-5D u chorych na czerniaka w USA przy użyciu danych z Melanoma and Skin Center w Houston Texas.	Analiza jakości życia pacjentów z czerniakiem w trakcie leczenia oraz będących pod obserwacją. Użyto modelu regresji oszacowanego Metodą Najmniejszych Kwadratów (OLS) oraz Metodą Najmniejszych Odchyłeń Bezwzględnych z Cenzurowaniem (CLAD).	273 badanych w tym 75 w trakcie leczenia oraz 198 pod obserwacją. 98% rasy białej 58% mężczyźni średni wiek 52 lata. Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	0 91 dla stadium I/II 0 85 dla stadium III 0 86 dla stadium IV
Batty 2012 [5]	Oszacowanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D) EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D) oraz metody Vignette (Beusterien vignettes).	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Metoda loterii (<i>standard gamble</i>) pomiaru użyteczności dla SF-36 metoda handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>) pomiaru użyteczności dla EORTC QLQ-C30. Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto metody Bayesowskiej.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia; 599 badanych dla kwestionariusza SF-36 616 badanych dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia. Dla metody Vignette: 140 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia Australia.	Dla progresji choroby: przed progresją: 0 801 (EORTC-8D); 0 640 (SF-6D); 0 80 (Vignette); po progresji: 0 763 (EORTC-8D); 0 619 (SF-6D); 0 52 (Vignette); Dla czasu przed śmiercią [dni]: ≥180: 0 826 (EORTC-8D); 0 655 (SF-6D) 120-179: 0 763 (EORTC-8D); 0 608 (SF-6D) 60-89: 0 716 (EORTC-8D); 0 572 (SF-6D) 30-59: 0 661 (EORTC-8D); 0 538(SF-6D) <30: 0 608 (EORTC-8D); 0 505 (SF-6D)
Beusterien 2009 [6]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz toksyczności dla 13 stanów zdrowia.	Analiza przekrojowa pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (<i>standard gamble</i>).	140 badanych chorych na czerniaka. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia (77) Australia (63). 48% mężczyźni średni wiek 45 lat.	Dla obu krajów: 0 88 dla częściowej odpowiedzi 0 80 dla stabilnej choroby 0 52 dla progresji choroby 0 52 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Australii: 0 91 dla częściowej odpowiedzi 0 83 dla stabilnej choroby 0 47 dla progresji choroby 0 46 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Anglii: 0 85 dla częściowej odpowiedzi 0 77 dla stabilnej choroby 0 59 dla progresji choroby 0 59 dla najlepszego leczenia wspomagającego
Coleman King 2011 [18]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem w odniesieniu do stanu choroby u osób z czerniakiem dla ustalonej i nowej dia-	Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>) oraz komputerowy generator użyteczności.	163 badanych chorych na czerniaka 99% rasy białej 55% kobiety średni wiek 51 lat. Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	Średnie dla nowej i ustalonej diagnozy łącznie: 0 926 dla stadium I 0 915 dla stadium II 0 720 dla stadium III 0 580 dla stadium IV

D publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	gnozy. Dane pochodzą z <i>Emory Pigmented Lesion and Oncology Clinics</i> .			Średnie dla nowej diagnozy: 0 904 dla stadium I 0 956 dla stadium II 0 534 dla stadium III 0 693 dla stadium IV Średnie dla ustalonej diagnozy: 0 931 dla stadium I 0 900 dla stadium II 0 908 dla stadium III 0 527 dla stadium IV
<i>Cormier 2007</i> [19]	Oszacowanie korzyści leczenia z wykorzystaniem HDI (interferon alfa) pacjentów z czerniakiem w stadium III.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z badania <i>Kilbridge 2001</i> . Stworzony został model Markowa w celu symulacji historii przebiegu choroby dla pacjentów z czerniakiem w stadium III i obliczenia wyników z i bez zastosowania HDI.	804 chorych na czerniaka w stadium III. Wiek pacjentów 50 lat.	0 56 ogólnie dla stadium III 0 31 dla stadium IIIA 0 51 dla stadium IIIB 0 6 dla stadium IIIC
<i>Crott 2004(1)</i> [22]	Przegląd i porównanie kosztów i wyników zdrowotnych płynących z zastosowania Interferonu alfa (IFN) u pacjentów z czerniakiem pochodzących z publikacji w latach 1995-2002.	Analizy koszty-użyteczność zidentyfikowane w przeglądzie: (<i>Cole 1996</i>) użyteczności obliczone zostały na podstawie danych testowych z 95% przedziałem ufności; (<i>Kilbridge 2001</i>) użyteczności wyznaczone metodą loterii (<i>standard gamble</i>); (<i>Crott 1999</i>) użyteczności wyznaczone metodą handlowania czasem (<i>time trade-off</i>); (<i>Brown 2001</i>) wizualna metoda analogowa wyznaczania jakości życia dla trzech sfer: zatroszczenia się o siebie nastrój stan fizyczny. Analizy koszty-efektywność zidentyfikowane w przeglądzie: (<i>Hillner 1997 1998</i>) użyteczności wyznaczone arbitralnie przez ekspertów zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez <i>Goodwin 1988</i> i <i>Weeks 1994</i>) (<i>Messori 1997</i>) wartości użyteczności nie podane porównane zostały różnice dotyczące przetrwania w oparciu o AUC; (<i>Gonzalez-Larriba 2000</i>) użyteczności nie podane stany zdrowia analogiczne jak w <i>Hillner 1997</i> ; (<i>Lafuma 2004</i>) użyteczności oparte na <i>Cole 1996</i> .	(<i>Cole</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczenia przy użyciu IFN; (<i>Kilbridge</i>) 107 pacjentów chorych na czerniaka w stadium I rasy białej średni wiek 50 lat 50% mężczyźni; (<i>Crott</i>) 104 pacjentów chorych na czerniaka Quebec Kanada; (<i>Brown</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczenia przy użyciu IFN; (<i>Hillner</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczenia przy użyciu IFN; (<i>Messori</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczenia przy użyciu IFN; (<i>Gonzalez-Larriba</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczenia przy użyciu IFN Hiszpania; (<i>Lafuma</i>) Chorzy na czerniaka w stadium IIA/B Francja.	(<i>Cole</i>) 0 9 0 5 dla toksyczności 0 4 0 5 dla nawrotu choroby; (<i>Kilbridge</i>) 0 9 dla terapii IFN 0 7 dla nawrotu choroby; (<i>Crott</i>) 0 52 dla terapii IFN 0 23 dla nawrotu choroby; (<i>Brown</i>) wartości użyteczności nie podane duże wahania wartości użyteczności dla tego samego stanu zdrowia. (<i>Hillner</i>) 0 7 wprowadzenie IFN 0 8 w trakcie leczenia IFN 0 5 nawrót choroby; (<i>Messori</i>) wartości użyteczności nie podane; (<i>Gonzalez-Larriba</i>) wartości użyteczności nie podane stany zdrowia analogiczne jak w <i>Hillner 1997</i> ; (<i>Lafuma</i>) 0 8 dla toksyczności 0 5 dla nawrotu choroby.

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Crott 2004(2) [21]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na czerniaka w stadium II i III leczonych z wykorzystaniem HDI (interferon alfa).	Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>). Stworzony został model Markowa w celu oszacowania przeżycia pacjentów przez 35 lat.	Badanie populacyjne na 104 osobach. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada (Quebec).	0 52 podczas leczenia interferonem 0 23 w przypadku nawrotu choroby 1 dla braku nawrotów
Curl 2014 [23]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF+ (dakarbazyna wemurafenib wemurafenib + ipilimumab).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z wcześniejszych badań (<i>Beusterien 2009</i>) gdzie otrzymane zostały metodą loterii (<i>standard gamble</i>). Przeprowadzona została analiza koszty-użyteczność poprzez zastosowanie modelu drzewa decyzyjnego w celu porównania terapii.	Populacja nie leczonych wcześniej chorych na czerniaka nieoperowalnego lub z mutacją BRAF+ (dane dla wemurafenibu i ipilimumabu pochodzą z badania klinicznego 3 fazy dla dakarbazyny z badania klinicznego 2 fazy).	0 88 dla częściowej odpowiedzi na leczenie 0 8 dla stabilnego stanu choroby 0 52 dla progresywnej choroby 0 46 dla trzeciej linii (<i>3rd-line salvage</i>)
Delea 2015 [24]	Oszacowanie i porównanie efektywności 3 terapii pierwszego rzutu (dabrafenib dakarbazyna wemurafenib) chorych na czerniaka z mutacją BRAF V600.	Użyteczności pochodzą z niepublikowanych wyników badania BREAK-3 otrzymanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Stworzono model w oparciu o analizę przeżycia (<i>partitioned survival model</i>) dla trzech stanów zdrowia: choroba bez progresji choroba z progresją śmierć.	Analizę oparto o wyniki badań klinicznych 3 fazy. Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF V600. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada.	(brak danych dla wemurafenib w badaniu przyjęto że użyteczność dla wemurafenibu jest równa użyteczności dla dabrafenibu) Choroba bez progresji vs pełne zdrowie: 0 233 (dabrafenib) 0 250 (dakarbazyna) 0 233 (wemurafenib); Progresja choroby vs brak progresji: 0 090 (dabrafenib) 0 073 (dakarbazyna) 0 090 (wemurafenib)
Iatwell 2014 [31]	Oszacowanie i porównanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D) oraz EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D). Sprawdzenie poprawności modelowania użyteczności stanu zdrowia opartego na progresji w porównaniu do modelowania opartego na czasie do śmierci.	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (SF-36) oraz handlowania ilością czasu (EORTC QLQ-C30). Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto nieparametrycznej metody Bayesowskiej. Stworzono modele Uogólnionych Równań Szacunkowych (GEE) do predykcji użyteczności w oparciu o progresję choroby i czas do śmierci.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka w stadium III i IV co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia. Dla kwestionariusza: SF-36 611 badanych EORTC QLQ-C30 350 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia.	Obszerowane wartości Model dla progresji choroby: Przed progresją: 0 813 (EORTC-8D); 0 648 (SF-6D) Po progresji: 0 776 (EORTC-8D); 0 626 (SF-6D) Model dla czasu przed śmiercią [dni]: ≥180: 0 840 (EORTC-8D); 0 672 (SF-6D) 120-179: 0 767 (EORTC-8D); 0 610 (SF-6D) 90-119: 0 756 (EORTC-8D); 0 600 (SF-6D) 60-89: 0 723 (EORTC-8D); 0 574 (SF-6D) 30-59: 0 670 (EORTC-8D); 0 541 (SF-6D) <30: 0 651 (EORTC-8D); 0 531 (SF-6D) Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]: Przed progresją ≥180: 0 848 (EORTC-8D); 0 677 (SF-6D) 120-179: 0 777 (EORTC-8D); 0 615 (SF-6D) 90-119: 0 759 (EORTC-8D); 0 591 (SF-6D) 60-89: 0 737 (EORTC-8D); 0 588 (SF-6D) 30-59: 0 690 (EORTC-8D); 0 554 (SF-6D) <30: 0 629 (EORTC-8D); 0 518 (SF-6D) Po progresji

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				>=180: 0 820 (EORTC-8D); 0 661 (SF-6D) 120-179: 0 742 (EORTC-8D); 0 595 (SF-6D) 90-119: 0 750 (EORTC-8D); 0 623 (SF-6D) 60-89: 0 693 (EORTC-8D); 0 547 (SF-6D) 30-59: 0 643 (EORTC-8D); 0 521 (SF-6D) <30: 0 675 (EORTC-8D); 0 547 (SF-6D)
				Przewidywane wartości Model dla progresji choroby: Przed progresją: 0 803 (EORTC-8D); 0 642 (SF-6D) Po progresji: 0 755 (EORTC-8D); 0 612 (SF-6D) Model dla czasu przed śmiercią [dni]: >=180: 0 831 (EORTC-8D); 0 667 (SF-6D) 120-179: 0 771 (EORTC-8D); 0 616 (SF-6D) 90-119: 0 763 (EORTC-8D); 0 613 (SF-6D) 60-89: 0 720 (EORTC-8D); 0 585 (SF-6D) 30-59: 0 679 (EORTC-8D); 0 557 (SF-6D) <30: 0 653 (EORTC-8D); 0 544 (SF-6D) Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]: Przed progresją >=180: 0 837 (EORTC-8D); 0 670 (SF-6D) 120-179: 0 779 (EORTC-8D); 0 620 (SF-6D) 90-119: 0 772 (EORTC-8D); 0 613 (SF-6D) 60-89: 0 731 (EORTC-8D); 0 585 (SF-6D) 30-59: 0 695 (EORTC-8D); 0 557 (SF-6D) <30: 0 672 (EORTC-8D); 0 544 (SF-6D) Po progresji >=180: 0 808 (EORTC-8D); 0 654 (SF-6D) 120-179: 0 749 (EORTC-8D); 0 614 (SF-6D) 90-119: 0 743 (EORTC-8D); 0 613 (SF-6D) 60-89: 0 702 (EORTC-8D); 0 585 (SF-6D) 30-59: 0 665 (EORTC-8D); 0 507 (SF-6D) <30: 0 642 (EORTC-8D); 0 534 (SF-6D)
Hillner 1997 [33]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nie leczeniem Interferonem.	Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994. Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub śmierci dla czterech stanów zdrowia: leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia).	Chorzy na czerniaka bez przerzutów w średnim wieku 50 lat, leczeni terapią z wykorzystaniem Interferonu alfa-2b (IFN).	1 zdrowie, bez leczenia 0 7 wprowadzenie IFN 0 8 w trakcie leczenia IFN 0 5 nawrót choroby

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Hillner 1998 [32]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nieleczaniem Interferonem.	Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994. Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub śmierci dla czterech stanów zdrowia: leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia).	287 nowo zdiagnozowanych pacjentów chorych na czerniaka w średnim wieku 50 lat, podzielonych na grupy: leczonych terapią z wykorzystaniem Interferonu alfa-2b (IFN) oraz obserwacyjną.	1 zdrowie, bez leczenia 0 7 zdrowie, wprowadzenie IFN 0 8 zdrowie w trakcie leczenia IFN 0 5 nawrót choroby
Long 2016 [44]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów leczonych niwolumabem lub dakarbazyną poprzez kwestionariusze EQ-5D 3L VAS i EORTC QLQ-C30.	Użyteczności pochodzą z badania CheckMate 066 w którym skuteczność leczenia niwolumabem porównywano z terapią dakarbazyną. Jakość życia badano przed rozpoczęciem leczenia co 6 tygodni terapii oraz podczas pierwszej i drugiej wizyty po zakończeniu terapii.	418 pacjentów uczestniczących w badaniu CheckMate 066 z Europy, Izraela, Australii, Kanady i Ameryki Południowej.	Użyteczności przed rozpoczęciem leczenia: 0 778 (niwolumab) 0 771 (dakarbazyna) Zmiana użyteczności w porównaniu do wartości podstawowych: 0 04 (niwolumab) 0 027 (dakarbazyna)
Mooney 1997 [49]	Oszacowanie kosztów i zysków przeprowadzania rentgenogramu klatki piersiowej u pacjentów z czerniakiem z nawrotami.	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z literatury medycznej. Stworzony został model Markowa do prognozowania liczby pacjentów w różnych stadiach choroby.	38 300 chorych na czerniaka w Stanach Zjednoczonych w 1996 roku. Wiek poniżej 75 lat 53% mężczyźni 100% rasy białej.	0 9 dla pacjentów z wycofaniem choroby 0 5 dla pacjentów z progresją choroby
Shih 2015 [68]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF ^{V600E} (dabrafenib, wemurafenib, dakarbazyna).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z wcześniejszych badań. Stworzony został model Markowa do porównania kosztów i efektywności dla każdej terapii.	Pacjenci z czerniakiem w stadium III i IV z mutacją BRAF ^{V600E} . 675 badanych dla porównania wemurafenib (337) - dakarbazyna (338); 250 badanych dla porównania dabrafenib (187) - dakarbazyna (63). Pacjenci pochodzili z 12 krajów (Europa, północna Ameryka, Australia).	Choroba stabilna: 0 69 (dakarbazyna) 0 79 (dabrafenib) 0 73 (wemurafenib) Progresja choroby: 0 45 (dakarbazyna) 0 52 (dabrafenib) 0 49 (wemurafenib)
Tromme 2014 [73]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz wag niesprawności pacjentów chorych na czerniaka poprzez kwestionariusze EQ-5D-5L VAS i FACT-M.	Analiza badająca pacjentów podzielonych na 8 grup w zależności od stanu choroby (4) i czasu od leczenia (2). Wyniki kwestionariusza 5L zostały transformowane na 3L przy użyciu funkcji przejścia, następnie na wartości użyteczności przy pomocy danych dotyczących preferencji dorosłych mieszkańców Belgii.	395 pacjentów chorych na czerniaka. 68 w stadium 0/IA-T, 98 w stadium 0/IA-R, 33 w stadium IB/II-T, 76 w stadium IB/II-R, 15 w stadium III-T, 50 w stadium III-R, 41 w stadium IV-T, 14 w stadium IV-R; (T - treatment, R - remission). Średni wiek 52.6, 0.74% mężczyźni. Kraj przeprowadzenia badania: Belgia.	Średnie wartości 0 687 dla stadium 0/IA-T 0 809 dla stadium 0/IA-R 0 579 dla stadium IB/II-T 0 802 dla stadium IB/II-R 0 535 dla stadium III-T 0 703 dla stadium III-R 0 583 dla stadium IV-T 0 796 dla stadium IV-R 0 719 ogólnie

11.4. Koszty

11.4.1. Koszty jednostkowe produktów stosowanych w chemioterapii i programach lekowych

Tabela 57. Koszty refundacji 1 mg produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa substancji	Nazwa postać dawka leku opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Programy lekowe						
Wemurafenib	Zelboraf tabl. powł. 240 mg 56 tabl. powł.	6761 88	7099 97	7099 97	bezpłatny	0 5283
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 50 mg 28 kaps.	4668 25	4901 66	4901 66	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 50 mg 120 kaps.	20006 77	21007 11	21007 11	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 75 mg 28 kaps	7002 37	7352 49	7352 49	bezpłatny	3 5012
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 75 mg 120 kaps.	30010 15	31510 66	31510 66	bezpłatny	3 5012
Kobimetynib	Cotellic tabl. powł. 20 mg 63 szt.	21985 63	23084 91	23084 91	bezpłatny	18 3214
Trametinibum	Mekinist tabl. powł. 0 5 mg 30 tabl. (but.)	6237 00	6548 85	6548 85	bezpłatny	436 59
Trametinibum	Mekinist tabl. powł. 2 mg 30 tabl. (but.)	24948 00	26195 40	26195 40	bezpłatny	436 59
Pembrolizumab	Keytruda koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml 1 fioł. 4 ml	16 094 79	16 899 53	16899 53	bezpłatny	168 995
Pembrolizumab	Keytruda proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg 1 fioł.	8 047 39	8 449 76	8449 76	bezpłatny	168 995
Chemioterapia						
Dacarbazyna	Detimedac 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji 100 mg 10 fioł.po 100 mg	151 20	158 76	158 76	bezpłatny	0 159
Dacarbazyna	Detimedac 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1000 mg 1 fioł.po 1000 mg	151 20	158 76	158 76	bezpłatny	0 159
Dacarbazyna	Detimedac 200 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji 200 mg 10 fioł.po 200 mg	302 40	317 52	317 52	bezpłatny	0 159

Nazwa substancji	Nazwa postać dawka leku opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit refundacji [PLN]*	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg [PLN]
Dacarbazyne	Detimedac 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg 1 fiol.po 500 mg	75 60	79 38	79 38	bezpłatny	0 159

* dla wszystkich produktów leczniczych znajdujących się w tabeli limit refundacji jest równy cenie hurtowej brutto

Tabela 58. Koszty refundacji 1 mg produktów lekowych na podstawie komunikatów DGL

Nazwa substancji	Nazwa postać dawka leku opakowanie	Dane z DGL za okres 01.2019-03.2019 r.			
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]	
Programy lekowe					
Wemurafenib	Zelboraf tabl. powł. 240 mg 56 tabl. powł.		971,8	3 361 391,99	0,26
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 50 mg 28 kaps.		129,4	492 634,53	
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 50 mg 120 kaps.		20,5	338 154,30	
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 75 mg 28 kaps		611,1	3 382 627,67	2,66
Dabrafenibum	Tafinlar kaps. 75 mg 120 kaps.		338,4	8 110 641,92	
Kobimetynib	Cotellic tabl. powł. 20 mg 63 szt.		190,5	2 548 084,79	10,62
Trametinibum	Mekinist tabl. powł. 0 5 mg 30 tabl. (but.)		135,0	173 274,11	
Trametinibum	Mekinist tabl. powł. 2 mg 30 tabl. (but.)		497,1	2 525 660,48	84,74
Pembrolizumab	Keytruda koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml 1 fiol. 4 ml		1 869,0	12 953 231,92	
Pembrolizumab	Keytruda proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg 1 fiol.		664,6	2 305 258,42	69,32
Chemioterapia					
Dacarbazyne	Detimedac 100 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji 100 mg 10 fiol.po 100 mg		144,81	22 918,22	
Dacarbazyne	Detimedac 1000 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji 1000 mg 1 fiol.po 1000 mg		101,46	13 360,61	0,16
Dacarbazyne	Detimedac 200 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji 200 mg 10 fiol.po 200 mg		368,08	116 085,52	

Nazwa substancji	Nazwa postać dawka leku opakowanie	Dane z DGI za okres 01.2019-03.2019 r.		
		Liczba zrefundowanych opakowań*	Całkowita kwota refundacji [PLN]*	Ważony limit refundacji / 1 mg [PLN]
Dacarbazyne	Detimedac 500 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg 1 fiol.po 500 mg	1 216,82	95 916,62	

* dane z DGI od 01.2019 do 03.2019

11.5. Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera oraz krzywych parametrycznych wykorzystanych w analizie ekonomicznej

11.5.1. Krzywe parametryczne i sklejone (*splines*) rozpatrywane w analizie

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera. Poniższa tabela przedstawia zestawienie wzorów matematycznych dla poszczególnych krzywych parametrycznych.

Tabela 59. Wzory matematyczne dla krzywych parametrycznych

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * \exp(-a))$
Weibulla	$S(t) = \exp(-(t^{1/\exp(b)})) * \exp(-a / \exp(b)))$
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + \exp(-a/\exp(b)) * (t^{1/\exp(b)}))$
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{ROZKŁ.NORMALNY.S}((\ln(t)-a)/\exp(b);1)$
Gompertza	$S(t) = \exp(-\exp(b)/a * (\exp(a*t)-1))$
uogólniona gamma	Jeżeli $c > 0$; 1-Rozkład.gamma($c^{(-2)}$)* $\exp(c * ((\ln(t)-a)/\exp(b)); c^{(-2)}; 1; 0)$; jeżeli $c=0$; 1-rozkł.normalny.s($(\ln(t)-a)/\exp(b); 1$); jeżeli $c < 0$; rozkład.gamma($(c^{(-2)}) * \exp(c * (\ln(t)-a)/\exp(b); c^{(-2)}; 1; 1)$))

$S(t)$ oznacza odsetek pacjentów którzy dożyli do miesiąca t .

Poniżej przedstawiono wzór matematyczny dla poszczególnych krzywych sklejonych:

m = liczba węzłów, $\gamma_i = \text{gamma}_i$,

t_{\min} = minimum z *log* niecenzurowanych czasów przeżycia w rozpatrywanej grupie,

t_{\max} = maksimum z *log* niecenzurowanych czasów przeżycia w rozpatrywanej grupie,

$k_j = j^{\text{th}} \text{ knot} = \frac{j}{m+1} \times 100\%$ kwantyl z *log* niecenzurowanych czasów przeżycia w rozpatrywanej grupie

$$\lambda_j = \frac{t_{\max} - k_j}{t_{\max} - t_{\min}}$$

$$v_j(\log(t)) = (\log(t) - k_j)_+^3 - \lambda_j(\log(t) - t_{\min})_+^3 - (1 - \lambda_j)(\log(t) - t_{\max})_+^3$$

gdzie $(\log(t) - a)_+ = \max(0, \log(t) - a)$

$$S(t) = \exp \left\{ - \exp \left[\gamma_0 + \gamma_1 \log(t) + \sum_{j=1}^m \gamma_{j+1} v_j(\log(t)) + \sum_i \beta_{trt_i} \times trt_i \right] \right\}$$

[$S(t)$ oznacza odsetek pacjentów którzy dożyli do miesiąca t .]

11.5.2. Dopasowanie krzywych przeżycia parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera: CA 209-067

niwolumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszach „OS NIVO”, „PFS NIVO”, ToT NIVO.

Tabela 60. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu badanie Check-Mate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Po wykluczeniu krzywych wykładniczej i Gomperta najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa sklejoną z dwoma węzłami

Wykres 29. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: niwolumab badanie Check-Mate067

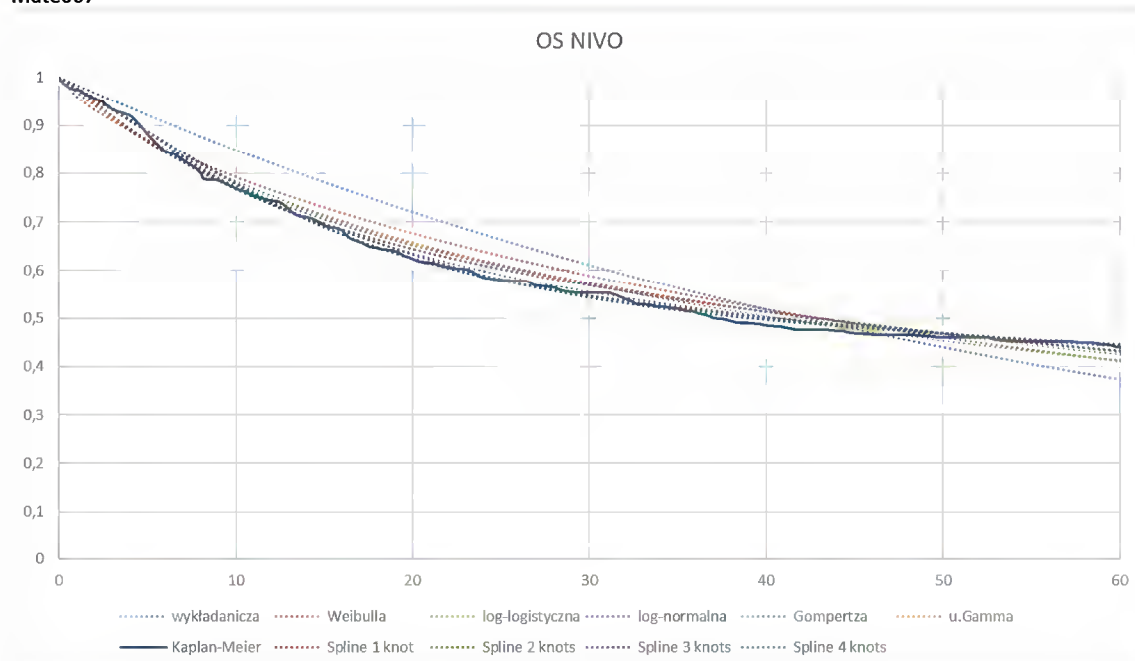


Tabela 61. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu badanie Check-Mate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	246,31	268,88

Po wykluczeniu krzywych wykładniczej i Gomperta najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa sklejana z czterema węzłami

Wykres 30. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejne: niwolumab badanie Check-Mate067

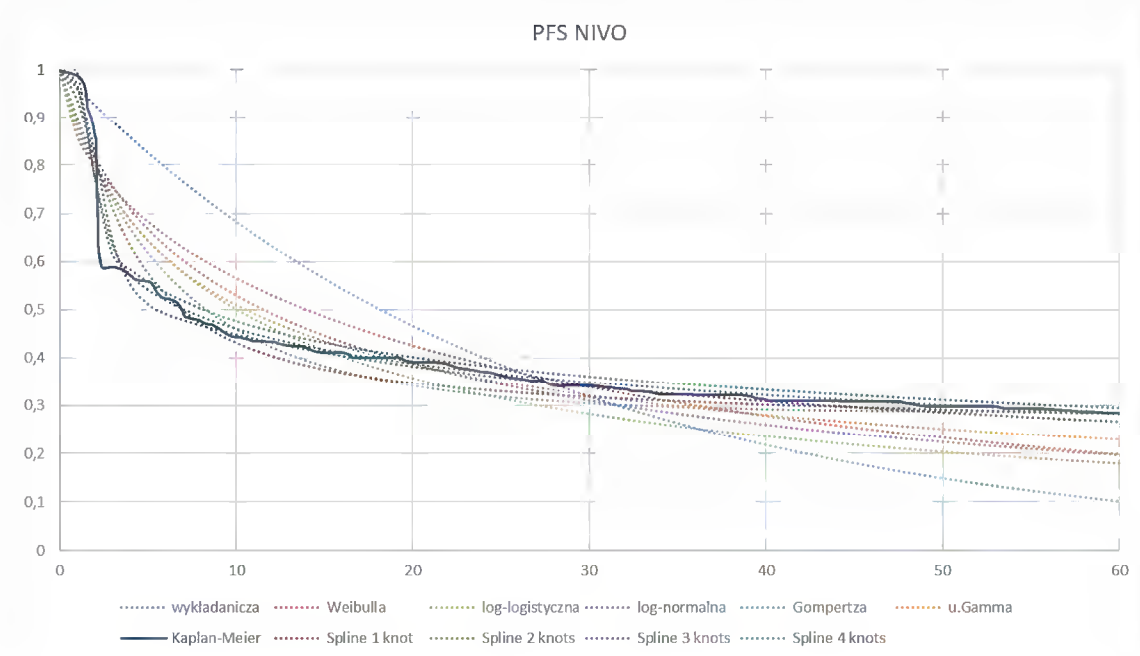
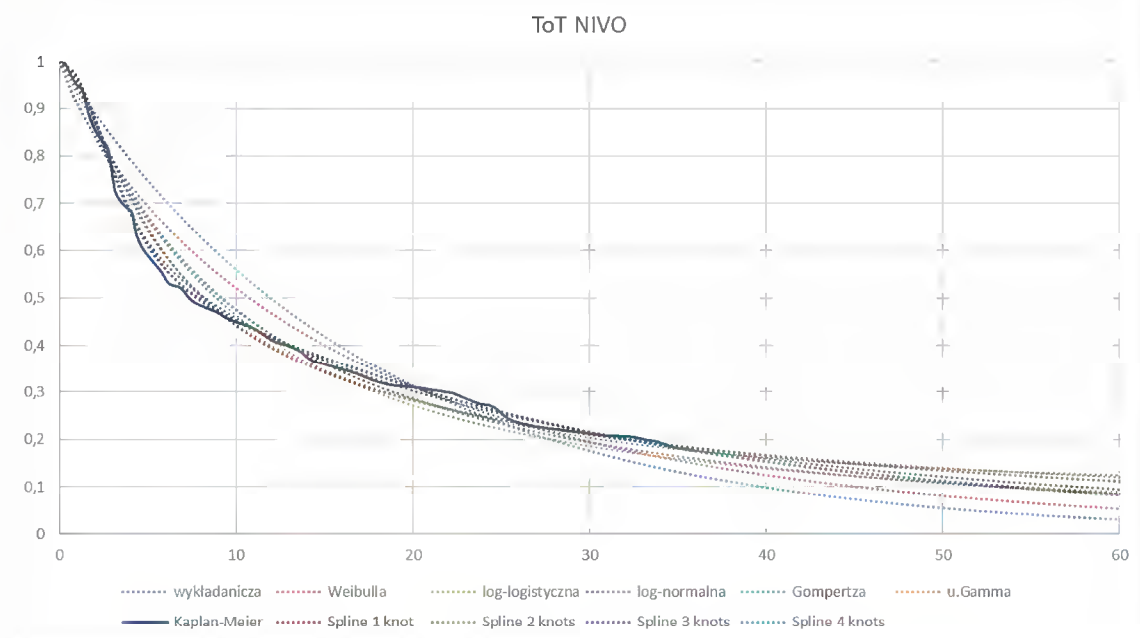


Tabela 62. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych ToT wyznaczonych dla niwolumabu badanie Check-Mate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 31. Krzywa Kaplana-Meiera ToT oraz dopasowane krzywe parametryczne i skleione: niwolumab badanie Check-Mate067



niwolumab + ipilimumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych i sklejonych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszach „OS COMBO” „PFS COMBO”.

Tabela 63. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych OS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Po wykluczeniu krzywych wykładniczej i Gomperta najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa sklejana z jednym węzłem

Wykres 32. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067

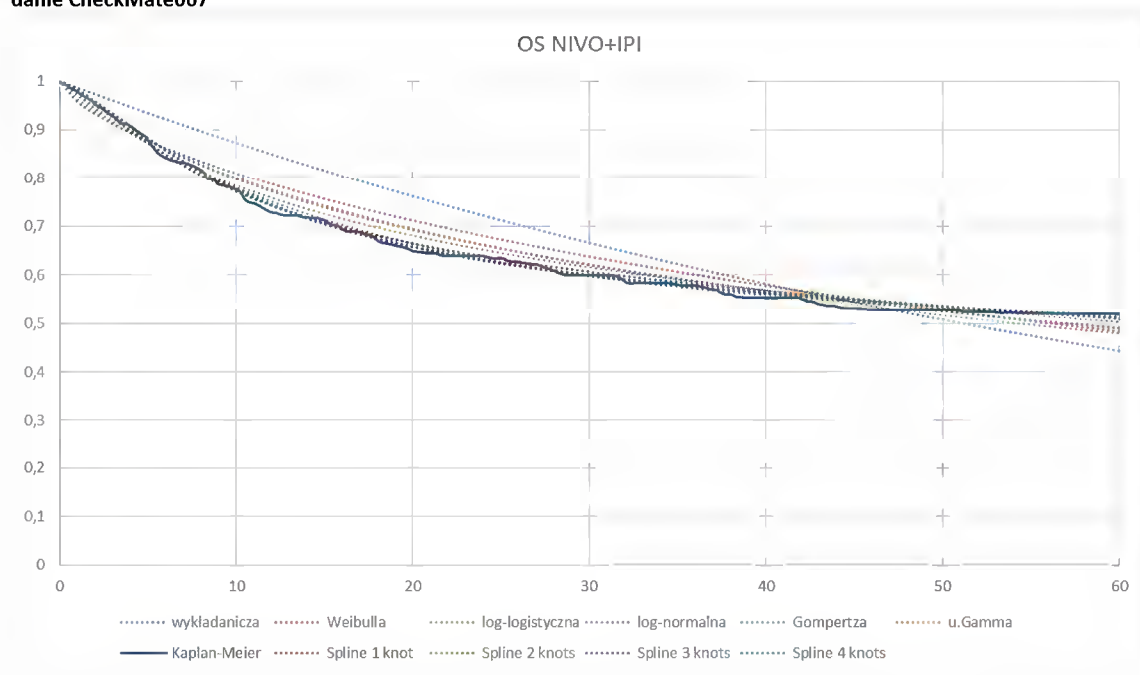


Tabela 64. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych PFS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Po wykluczeniu krzywych wykładniczej i Gomperta najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa sklejona z czterema węzłami

Wykres 33. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067

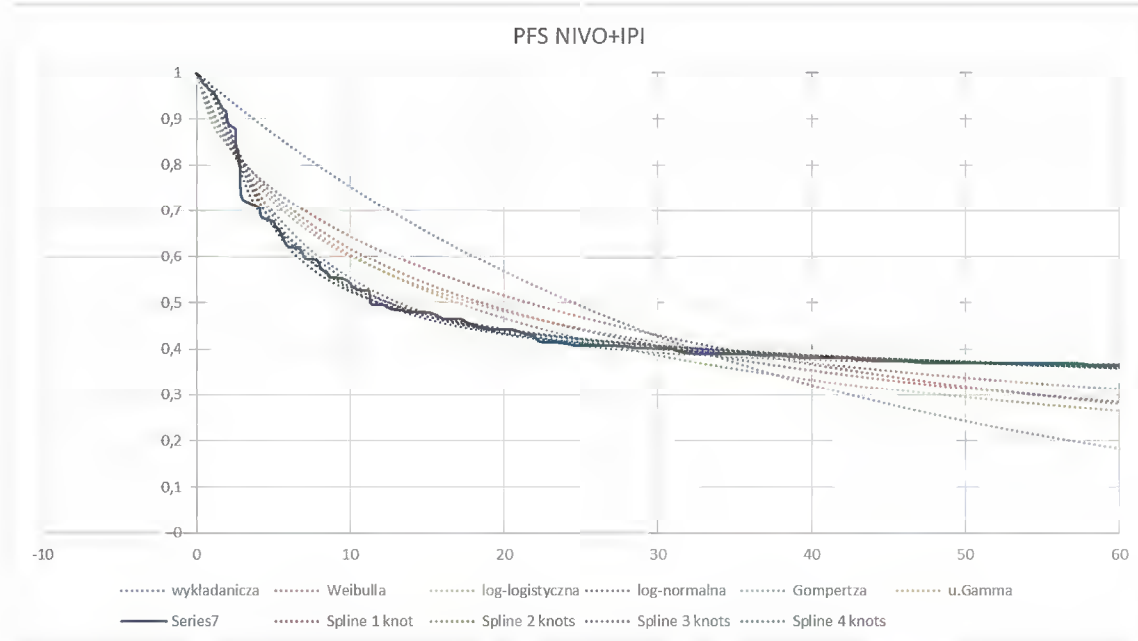
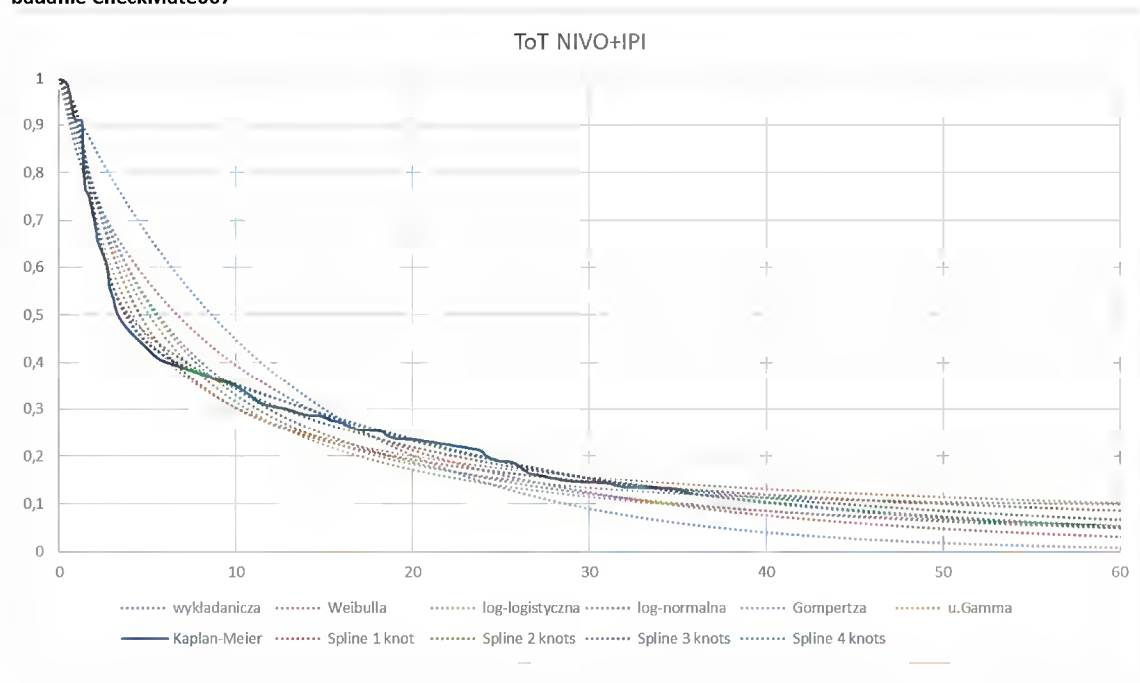


Tabela 65. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonych ToT wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067

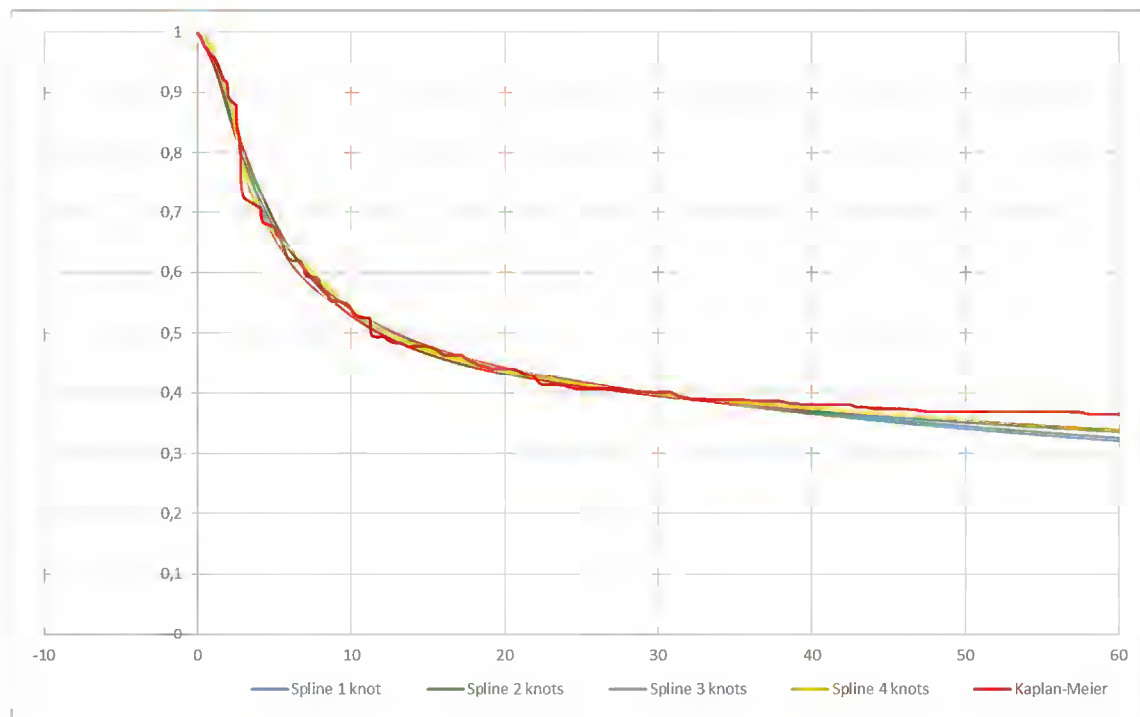
Krzywa parametryczna	Wartości parametrów	AIC	BIC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 34. Krzywa Kaplana-Meiera ToT oraz dopasowane krzywe parametryczne i skleione: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067

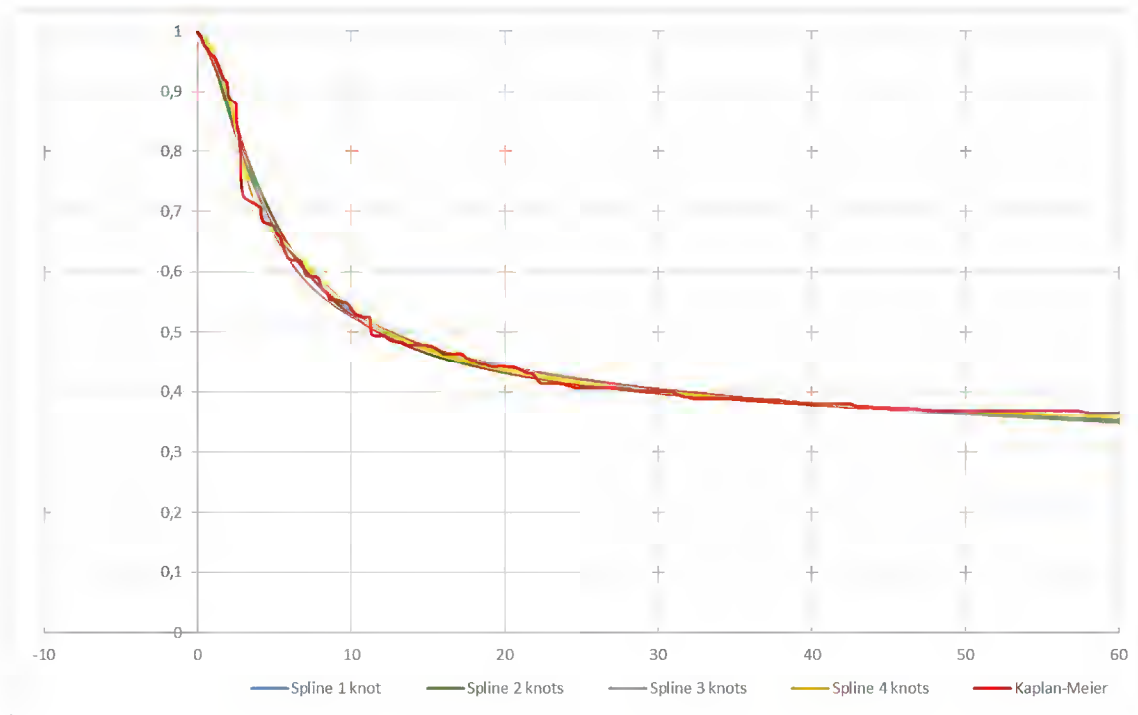


11.5.3. Walidacja krzywych sklejonych

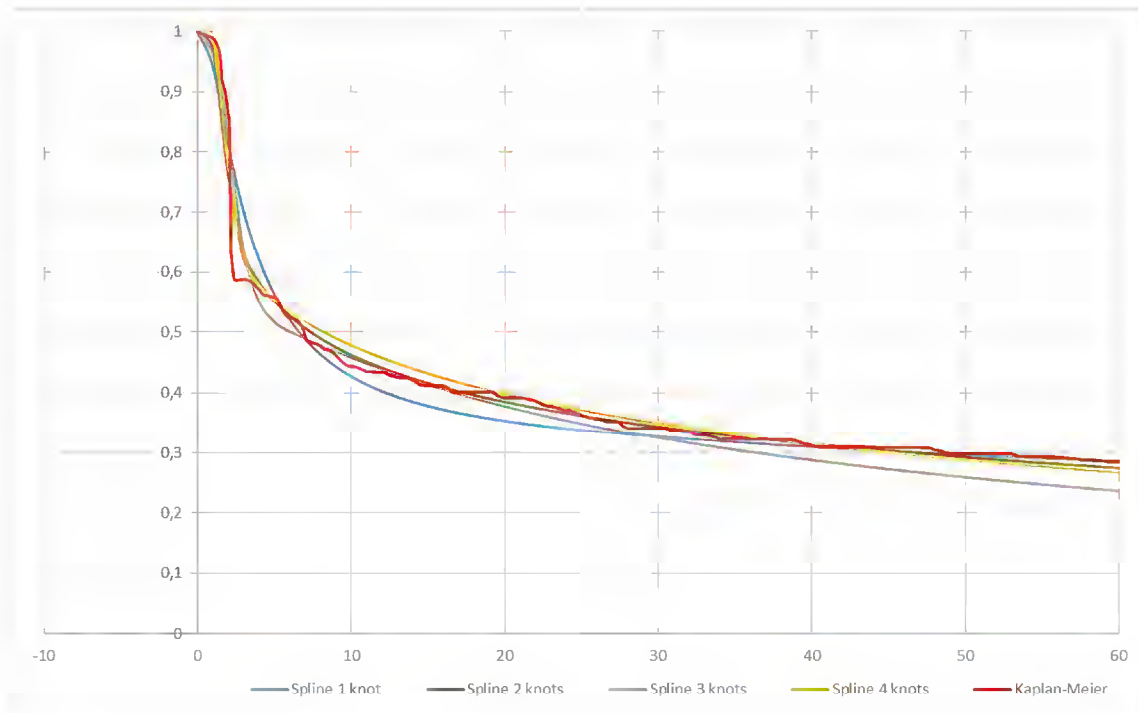
Wykres 35. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe skleione otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab



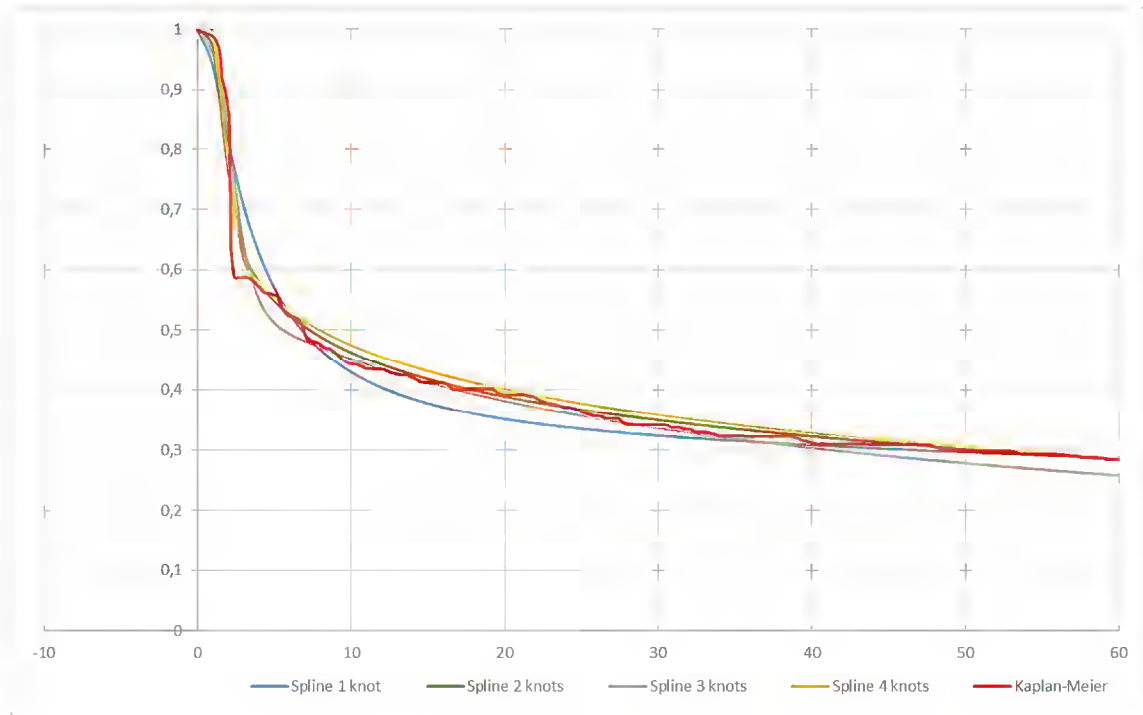
Wykres 36. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe skleione otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab + ipilimumab



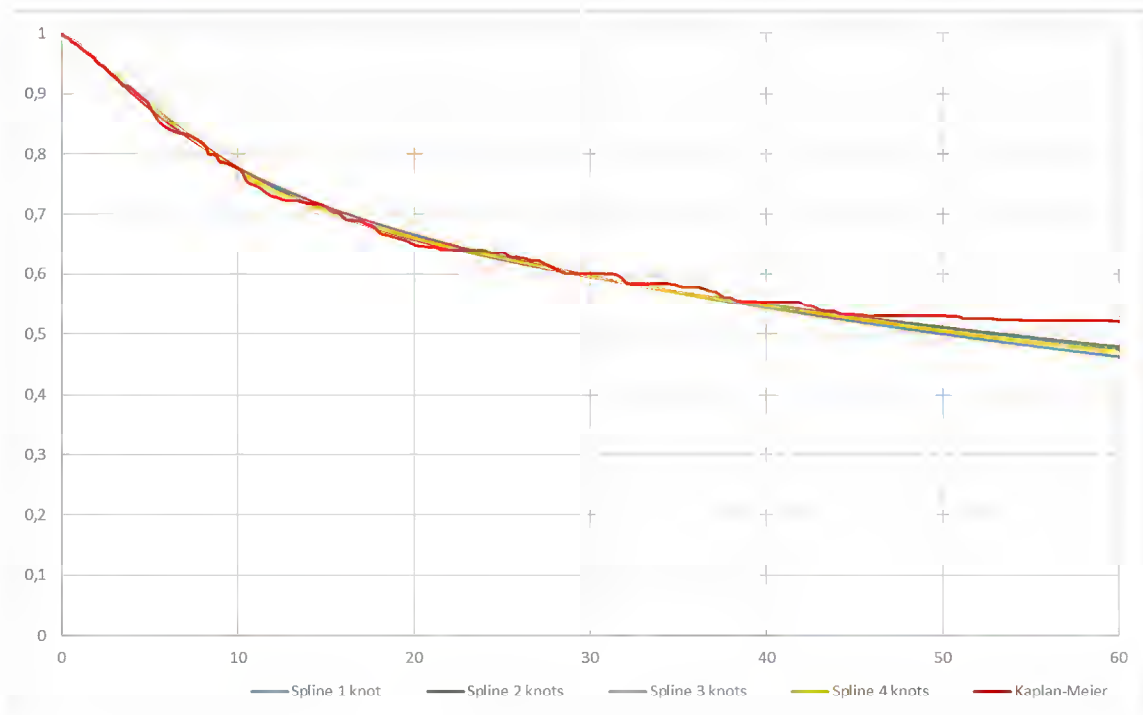
Wykres 37. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe skleione otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab



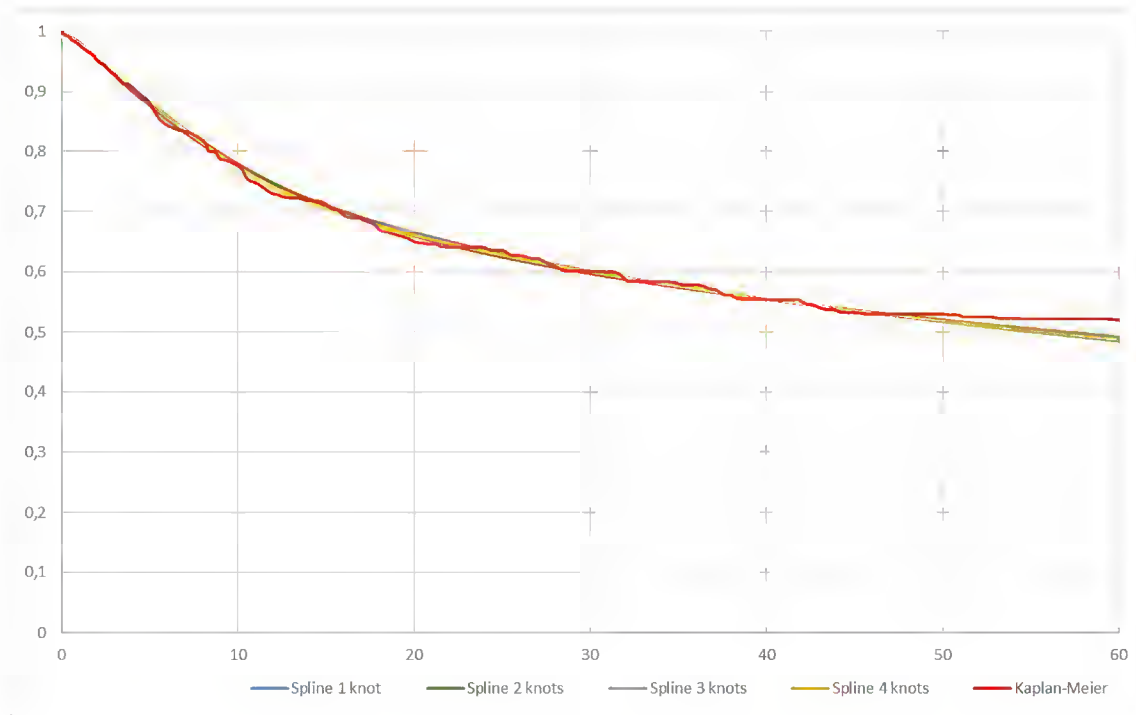
Wykres 38. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe splejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab



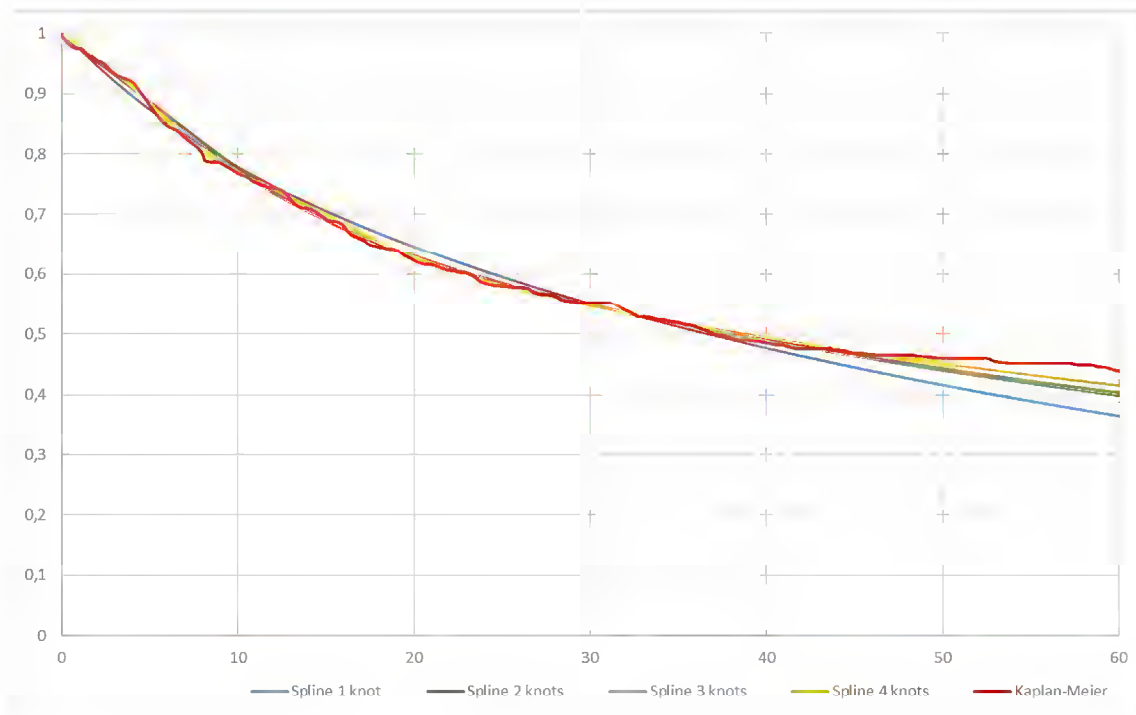
Wykres 39. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe splejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab



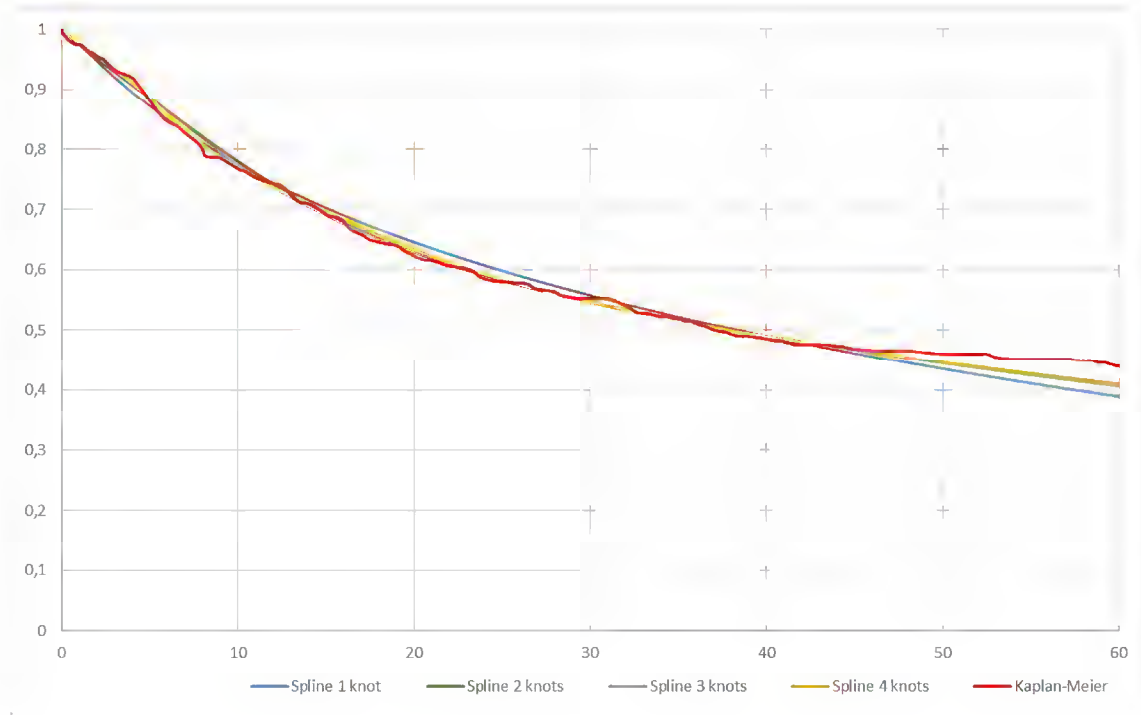
Wykres 40. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklezione otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab



Wykres 41. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklezione otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab



Wykres 42. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe splejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab



11.6. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego)

Tabela 66. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

kobiety				mężczyźni			
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
1	0,000200	51	0,002640	1	0,000260	51	0,007100
2	0,000160	52	0,002920	2	0,000190	52	0,007790
3	0,000120	53	0,003230	3	0,000130	53	0,008580
4	0,000100	54	0,003600	4	0,000100	54	0,009470
5	0,000080	55	0,004050	5	0,000090	55	0,010450
6	0,000080	56	0,004560	6	0,000090	56	0,011510
7	0,000070	57	0,005140	7	0,000100	57	0,012640
8	0,000070	58	0,005760	8	0,000100	58	0,013810
9	0,000080	59	0,006390	9	0,000110	59	0,015040
10	0,000090	60	0,007020	10	0,000110	60	0,016350
11	0,000110	61	0,007650	11	0,000120	61	0,017790
12	0,000130	62	0,008270	12	0,000140	62	0,019360
13	0,000140	63	0,008930	13	0,000170	63	0,021070
14	0,000150	64	0,009650	14	0,000210	64	0,022900
15	0,000170	65	0,010490	15	0,000270	65	0,024770
16	0,000200	66	0,011430	16	0,000360	66	0,026630
17	0,000230	67	0,012480	17	0,000480	67	0,028450
18	0,000270	68	0,013650	18	0,000610	68	0,030250
19	0,000280	69	0,014920	19	0,000730	69	0,032090
20	0,000280	70	0,016280	20	0,000820	70	0,034040
21	0,000270	71	0,017760	21	0,000870	71	0,036230
22	0,000250	72	0,019380	22	0,000890	72	0,038710
23	0,000240	73	0,021150	23	0,000910	73	0,041550
24	0,000230	74	0,023120	24	0,000930	74	0,044760
25	0,000250	75	0,025320	25	0,000960	75	0,048320
26	0,000260	76	0,027820	26	0,001010	76	0,052250
27	0,000280	77	0,030710	27	0,001050	77	0,056590
28	0,000290	78	0,034190	28	0,001120	78	0,061440
29	0,000310	79	0,038490	29	0,001190	79	0,066910
30	0,000330	80	0,043800	30	0,001260	80	0,073080
31	0,000350	81	0,050210	31	0,001340	81	0,079990
32	0,000380	82	0,057700	32	0,001410	82	0,087530
33	0,000420	83	0,065950	33	0,001480	83	0,095460
34	0,000460	84	0,074600	34	0,001570	84	0,103590
35	0,000510	85	0,083430	35	0,001670	85	0,111860
36	0,000560	86	0,092360	36	0,001810	86	0,120300
37	0,000620	87	0,101620	37	0,001980	87	0,129160

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
38	0,000680	88	0,111510	38	0,002190	88	0,138660
39	0,000750	89	0,122340	39	0,002420	89	0,148990
40	0,000820	90	0,134270	40	0,002660	90	0,160240
41	0,000900	91	0,147480	41	0,002910	91	0,172290
42	0,001000	92	0,161580	42	0,003150	92	0,185030
43	0,001120	93	0,176590	43	0,003430	93	0,198480
44	0,001270	94	0,192510	44	0,003730	94	0,212620
45	0,001430	95	0,209340	45	0,004080	95	0,227460
46	0,001600	96	0,227070	46	0,004480	96	0,242990
47	0,001780	97	0,245680	47	0,004930	97	0,259220
48	0,001970	98	0,265160	48	0,005410	98	0,276120
49	0,002180	99	0,285470	49	0,005920	99	0,293690
50	0,002400	100	0,306580	50	0,006480	100	0,311890

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [29].

12. UZUPEŁNIENIA ANALIZY W ZWIĄZKU Z PISMEM AOTMIT O NIEZGODNOŚCIACH WZGLĘDEM WYMAGAŃ OKREŚLONYCH W ROZPORZĄDZENIU MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2021 R. (DZ. U. Z 2012 R., POZ. 388)

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]









13. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) (bez zmian w stosunku do obecnie obowiązujących)	14
.....	22
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; NIWO+IPI vs NIWO	24
Tabela 4. Walidacja krzywych parametrycznych i sklejoných ToT z 5-letnimi wynikami badania CheckMate 067	28
Tabela 5. Częstości występowania działań niepożądanych (1. linia leczenia)	30
Tabela 6. Częstości występowania działań niepożądanych (2. linia leczenia)	31
Tabela 7. Koszty jednostkowe produktów leczniczych zawierających niwolumab i ipilimumab	32
.....	33
Tabela 9. Koszty jednostkowe (1 mg) leków stosowanych w chemioterapii 2. linii	33
Tabela 10. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka oraz chemioterapii	34
Tabela 11. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii	34
Tabela 12. Zestawienie różnic pomiędzy aktualnym programem lekowym a projektem programu lekowego dla skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu.....	34
Tabela 13. Oszacowanie rocznego kosztu badań diagnostycznych w ramach programu lekowego dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.....	35
Tabela 14. Koszty za diagnostykę w programach lekowych w leczeniu czerniaka	36
.....	36
Tabela 16. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii	37
Tabela 17. Koszt jednostkowy porady ambulatoryjnej.....	38
Tabela 18. Koszt jednostkowy tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego	38
Tabela 19. Koszt miesięczny monitorowania pacjentów bez leczenia aktywnego bez progresji choroby	38
Tabela 20. Koszt jednostkowy scyntygrafii.....	39
Tabela 21. Koszty jednostkowe hospitalizacji związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych	39
Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii	40
Tabela 23. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	41
Tabela 24. Czas leczenia po progresji choroby	42
Tabela 25. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególných schematów leczenia (wariant bez RSS).....	45
Tabela 26. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególných schematów leczenia (wariant z RSS).....	47
Tabela 27. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-067).....	49
Tabela 28. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych (na podstawie publikacji Beusterien 2009)	50
Tabela 29. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego	51
Tabela 30. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....	53
Tabela 31. Zestawienie wyników zdrowotnych (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	55
Tabela 32. Wartości OS i PFS w kolejnych punktach czasowych od rozpoczęcia leczenia.....	55
Tabela 33. Zestawienie kosztów (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta)	55

Tabela 34. Zestawienie kosztów substancji czynnych z podziałem na linie leczenia (wyniki w horyzoncie dożywnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	58
.....	60
Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej; wariant bez RSS, analiza podstawowa	60
Tabela 37. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości; NIWO+IPI vs NIWO	61
.....	63
.....	64
Tabela 40. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla interwencji i komparatora w ramach analizy wrażliwości, wariant bez RSS.....	66
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, wariant bez RSS.....	67
Tabela 42. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	69
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed.....	87
Tabela 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i>	88
Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	88
Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i>	89
Tabela 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w wyszukiwarce internetowej <i>Google</i>	89
Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed 31.10.2019 r.	89
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane 31.10.2019 r.	90
Tabela 50. . Strategia wyszukiwania w bazie Embase 31.10.2019 r.	91
Tabela 51. Publikacje dotyczące analiz ekonomicznych: niwolumab wleczeniu chorych na czerniaka.....	94
Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez PubMed.....	101
Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Embase</i>	101
Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Cochrane</i>	102
Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i>	102
Tabela 56. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu systematycznego.....	104
Tabela 57. Koszty refundacji 1 mg produktów leczniczych na podstawie Obwieszczenia MZ.....	109
Tabela 58. Koszty refundacji 1 mg produktów lekowych na podstawie komunikatów DGL.....	110
Tabela 59. Wzory matematyczne dla krzywych parametrycznych.....	112
Tabela 60. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu badanie CheckMate067	113
Tabela 61. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu badanie CheckMate067	114
Tabela 62. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych ToT wyznaczonych dla niwolumabu badanie CheckMate067	114
Tabela 63. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonnych OS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067	115
Tabela 64. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonnych PFS wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067	116
Tabela 65. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych i sklejonnych ToT wyznaczonych dla niwolumabu + ipilimumabu badanie CheckMate067	117
Tabela GG. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)	123
.....	125

[REDACTED]	126
[REDACTED]	126
[REDACTED]	126
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	130
[REDACTED]	131

14. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem	20
	23
Wykres 3. PFS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI)	25
Wykres 4. PFS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO)	26
Wykres 5. OS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI).....	26
Wykres 6. OS - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO).....	27
Wykres 7. ToT - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO+IPI)	29
Wykres 8. ToT - zestawienie krzywych parametrycznych i sklejonych w modelu (NIWO)	29
Wykres 9. Liczba pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i MEK.....	43
	56
Wykres 11. Zestawienie kosztów: wariant bez RSS	56
	57
Wykres 13. Różnice kosztów w podziale na kategorie: wariant bez RSS.....	58
	59
Wykres 15. Zestawienie kosztów substancji czynnych z podziałem na linie leczenia: wariant bez RSS	59
	65
Wykres 17. Graficzna prezentacja wyników analizy wrażliwości, wariant bez RSS	68
	70
Wykres 19. Statystyki PSA- wariant bez uwzględnienia RSS	71
	71
Wykres 21. Wykres <i>scatter plot</i> - wariant bez uwzględnienia RSS	72
	72
Wykres 23. Krzywa akceptowalności - wariant bez uwzględnienia RSS	73
Wykres 24. Najlepiej dopasowane sklezione krzywe przeżycia (w oparciu o kryteria AIC i BIC).....	76
Wykres 25. Najlepiej dopasowane parametryczne krzywe przeżycia (w oparciu o kryteria AIC i BIC; wykluczono krzywą Gomperta)	76
Wykres 26. Procentowy rozkład kohorty pacjentów żyjących w okresie 5. lat od rozpoczęcia terapii w badaniu CheckMate 067 (źródło: [41])	79
Wykres 27. Krzywe przeżycia czasu do zaprzestania terapii przyjęte w modelu*	80
Wykres 28. Mediana czasu wolnego od leczenia w badaniu CheckMate 067 (źródło: [41])	81
Wykres 29. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklezione: niwolumab badanie CheckMate067	113
Wykres 30. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklezione: niwolumab badanie CheckMate067	114
Wykres 31. Krzywa Kaplana-Meiera ToT oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklezione: niwolumab badanie CheckMate067	115
Wykres 32. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklezione: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067	116

Wykres 33. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067	117
Wykres 34. Krzywa Kaplana-Meiera ToT oraz dopasowane krzywe parametryczne i sklejone: niwolumab + ipilimumab badanie CheckMate067	118
Wykres 35. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab	118
Wykres 36. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab + ipilimumab	119
Wykres 37. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab	119
Wykres 38. Krzywa Kaplana-Meiera PFS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab	120
Wykres 39. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab	120
Wykres 40. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab	121
Wykres 41. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 3 lat: niwolumab + ipilimumab	121
Wykres 42. Krzywa Kaplana-Meiera OS (5 lat) oraz dopasowane krzywe sklejone otrzymano w oparciu o dane z okresu 4 lat: niwolumab	122
.....	129
.....	129
.....	130
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	92
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne, aktualizacja 2019	93
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	103

15. PIŚMIENNICTWO

1. A phase 3 randomized double-blind study of NIWOLumab monotherapy or NIWOLumab combined with ipilimumab versus ipilimumab monotherapy in subject with previously untreated unresectable or metastatic melanoma. Addendum 01 for Interim Clinical Study Report for Study CA209067
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa sierpień 2016.
3. Ascierto P i wsp. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 Sep;17(9):1248-60.
4. Askew RL Swartz RJ Xing Y Cantor SB Ross MI Gershenwald JE Palmer JL Lee JE Cormier JN. Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. *Value Health*; 2011; 14; 6; 900-906.
5. Batty A Winn B Pericleous I Rowen D Lee D Nikoglou T. A comparison of general population and patient utility values for advanced melanoma. *Ann Oncol*; 2012; 23. ix372 (poster konferencyjny)
6. Beusterien KM Szabo SM Kotapati S Mukherjee J Hoos A Hersey P Middleton MR Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 2009; 101; 3; 387-389.
7. Bohensky M. Pasupathi K. Gorelik A. Kim H. Harrison JP. Liew D. A cost effectiveness analysis of NIWOLumab compared to ipilimumab for the treatment of BRAF wild-type advanced melanoma in Australia. *Value in Health* 2015 18: A335-A766
8. Bohensky M. Pasupathi K. Gorelik A. Kim H. Harrison JP. Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of NIWOLumab Compared to Ipilimumab for the Treatment of BRAF-Advanced Melanoma in Australia http://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdffiles/CE3.pdf (dostęp dnia: 05.07.2016)
9. Bohensky MA Pasupathi K Gorelik A Kim H Harrison JP Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of NIWOLumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. *Value in Health* 19 (2016) 1009-1015.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic 20 mg tabletki powlekane.
11. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist 0 5 mg tabletki powlekane. Mekinist 2 mg tabletki powlekane.
12. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 09.12.2019.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar 50 mg kapsułki twarde. Tafinlar 75 mg kapsułki twarde.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 09.12.2019
15. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf 240 mg tabletki powlekane.
16. Clinical Study Report CA209066; Listing of Physical Measurements All Randomized Subjects Who Enrolled From Poland. Materiały udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
17. [REDACTED]
18. Coleman King SM Bonaccorsi P Bendeck S Hadley J Puttgen K Kolm PG Veledar E Lawson D Chen SC. Melanoma quality of life: Pilot study using utility measurements. *Arch Dermatol*; 2011; 147; 3; 353-354.
19. Cormier JN Xing Y Ding M Cantor SB Salter KJ Lee JE Mansfield PF Gershenwald JE Ross MI. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25; 17; 2442-2448.
20. Cost-Effectiveness Model of NIWOLumab + Ipilimumab in Advanced Melanoma. Preliminary results considering US Perspective. Technical Report version 4. Final 2016. Data on file
21. Crott R Ali F Burdette-Radoux S. Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. *Value Health* 2004 Jul; 7; 4; 423-432.
22. Crott R. Cost effectiveness and cost utility of adjuvant interferon (alpha) in cutaneous melanoma: A review. *PharmacoEconomics*; 2004; 22; 9; 569-580.

23. Curl P Vujic I Van 't Veer LJ Ortiz-Urda S Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS ONE*; 2014; 9; 9.
24. Delea TE Amdahl J Wang A Amonkar MM Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*; 2014; Apr; 33(4):367-80.
25. Dreno B, Ascierto PA, McArthur GA, et. al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. *Journal of Clinical Oncology* 36(15_suppl):9522-9522 · May 2018.
26. ██████████ Nivolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV - analiza efektywności klinicznej Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2020. Praca niepublikowana.
27. Gibson, E. J., Begum, N., Koblbauer, I., Dranitsaris, G., Liew, D., McEwan, P., Yuan, Y., Juarez-Garcia, A., Tyas, D. and Pritchard, C. Cohort versus patient level simulation for the economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies in metastatic melanoma. *J Med Econ*. 2019. 22(6):531-544.
28. Główny Urząd Statystyczny Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w październiku 2019 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 roku. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych – styczeń-grudzień 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-listopadzie-2017-roku-273.html> [oraz archiwum danych].
29. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
30. ██████████ Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2020. Praca niepublikowana.
31. Hatswell AJ Pennington B Pericleous L Rowen D Lebmeier M Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*; 2014; 12; 1.
32. Hillner B. Cost-effectiveness assessment of interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34(Supplement 3); S18-S21.
33. Hillner BE Kirkwood JM Atkins MB Johnson ER Smith TJ. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. *J Clin Oncol* 1997; 15; 6; 2351-2358.
34. Hodi F. S. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 711-23
35. Hodi FS i wsp. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Onkol*. 2018 Nov; 19(11):1480-1492.
36. Hodi S. Chesney J. Pavlick A.C. Combined NIWOLumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre randomised controlled phase 2 trial *Lancet Oncol* 2016
37. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6292-zlecenie-211-2019>
38. Jensen IS Zacherle E Blanchette CM Zhang J Yin W. Evaluating cost benefits of combination therapies for advanced melanoma. *Drugs in Context* 2016; 5: 212297
39. Kohn CG Zeichner SB Chen Q Montero AJ Goldstein DA Flowers CR. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 35. 2017 by American Society of Clinical Oncology.
40. Larkin 2014 i wsp. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma, *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.
41. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.

- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival Outcomes of the CheckMate 067 Phase 3 Trial of Nivolumab Plus Ipilimumab Combination Therapy in Advanced Melanoma, ESMO congress, Barcelona 2019, prezentacja.
42. Larkin J. et al. Combined NIVOlumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England Journal of Medicine 2015
 43. Lee, D., Amadi, A., Sabater, J., Ellis, J., Johnson, H., Kotapati, S., McNamara, S., Walker, A., Cooper, M., Patterson, K., Roskell, N. and Meng, Y. Can We Accurately Predict cost Effectiveness Without Access to Overall Survival Data? The Case Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab for the Treatment of Patients with Advanced Melanoma in England. *Pharmacoecon Open*. 2019. 3(1):43-54.
 44. Long G. V. et al. Effect of NIVOlumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of Oncology* 00: 1–7 2016
 45. Long, G. V. i wsp. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology* 28: 1631–1639, 2017.
 46. Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, i wsp. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*, 386(9992), 444–451.
 47. McArthur G. A. et al., Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323–32
 48. Meng, Y., Hertel, N., Ellis, J., Morais, E., Johnson, H., Philips, Z., Roskell, N., Walker, A. and Lee, D. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England. *Eur J Health Econ*. 2018. 19(8):1163-1172.
 49. Mooney MM Mettlin C Michalek AM Petrelli NJ Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 80(6); 1052-1064.
 50. ██████████ Nivololumab (Opdivo®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania II (nieoperacyjny) lub IV - analiza ekonomiczna. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2015. Praca niepublikowana
 51. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki, Statystyka leki, Programy lekowe. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>.
 52. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
 53. National Institute for Health and Care Excellence - Single Technology Appraisal – NIVOlumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/TA384/documents/committee-papers> (dostęp dnia: 05.07.2016)
 54. Norwegian Knowledge Centre A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/A+health+technology+assessment+of+the+new+drugs+for+inoperable+or+metastatic+malignant+melanoma+patients?vis=sammendrag> (dostęp dnia: 05.07.2016)
 55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2020 r.
 56. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017; <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2015-2017-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,6.html>.
 57. Oh A Tran DM McDowell LC Keyvani D Barcelon JA Merino O Wilson L. Cost-Effectiveness of NIVOlumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(6):653-64.
 58. Pike E Hamidi V Saeterdal I Odgaard-Jensen J Klemp M. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* 2017;7:e014880.

59. Projekt programu lekowego dla terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).
60. Quon, P. L., Xiao, Y., Sorensen, S. and Monfared, A. A. T. Economic Evaluation of Nivolumab Plus Ipilimumab Combination as First-Line Treatment for Patients with Advanced Melanoma in Canada. *PharmacoEconomics - Open*. 2019. 3(3):321-331.
61. Regan M. i wsp. Treatment-Free Survival: A Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition—A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *Supplementary material. J Clin Oncol* 37:3350-3358.
62. Robert C Long GV Brady B et al. NIWOLumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30.
63. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et. al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma *N Engl J Med* 2019 Aug 15;381(7):626-636
64. 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.
65. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. *Oncol Clin Pract* 2019; 15.
66. Schadendorf D. i wsp. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1; 35(34): 3807–3814.
67. Scottish Medicines Consortium – NIWOLumab https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advance/NIWOLumab_Opdivo_FINAL_February_2016_Amended_16.02.16_for_website.pdf (dostęp dnia: 05.07.2016)
68. Shih V Ten Ham RM Bui CT Tran DN Ting J Wilson L. Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of braf v600e metastatic melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Skin Cancer*; 2015; Article ID 505302; 1-8.
69. ██████████ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2020 Praca niepublikowana.

Supplement to: Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
70. Tarhini, A., Benedict, A., McDermott, D., Rao, S., Ambavane, A., Gupte-Singh, K., Sabater, J., Ritchings, C., Aponte-Ribero, V., Regan, M. M. and Atkins, M. Sequential treatment approaches in the management of BRAF wild-type advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Immunotherapy*. 2018. 10(14):1241-1252.
71. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting - NIWOLumab www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/NIWOLumab-psd-july-2015.docx (dostęp dnia: 05.07.2016)
72. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting - NIWOLumab www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/NIWOLumab-plus-ipilimumab-psd-november-2015.docx (dostęp dnia: 05.07.2016)
73. Tromme I Devleeschauwer B Beutels P Richez P Leroy A Baurain J Cornelis F Bertrand C Legrand N Degueudre J Thomas L Legrand C Lambert J Haagsma J Speybroeck N. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol* 2014; 171; 6; 1443-1450.
74. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
75. Weber J. S. et al. NIWOLumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised controlled open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015
76. Wępięć K, Lemański T. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2011. Praca niepublikowana oceniona przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach zlecenia 054/2012.

77. Wolchok J Chiarion-Sileni V Gonzalez R. i wsp. Overall Survival with Combined NIVOlumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma N Engl J Med 2017; 377:1345-1356. [wraz z materiałami dodatkowymi - *Supplementary Appendix Protocol*]
78. Załącznik B.59. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
79. Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [wraz z późniejszymi zmianami].
80. Zarządzenie NR 160/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [z późniejszymi zmianami].
81. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [z późniejszymi zmianami].
82. Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne [z późniejszymi zmianami].
83. Zarządzenie Nr 45/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [z późniejszymi zmianami].
84. Zimmer L. i wsp. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma., *European Journal of Cancer* 75 (2017) 47-55.