

ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) I IPILIMUMAB (YERVOY®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 10.12.2021

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE.....	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Problem zdrowotny.....	12
1.3. Interwencja oceniana.....	14
1.4. Komparatory.....	14
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	15
2. METODYKA.....	18
2.1. Technika analityczna.....	18
2.2. Struktura modelu.....	19
2.3. Populacja docelowa.....	21
2.4. Porównywane interwencje.....	21
2.5. Perspektywa analizy.....	22
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	22
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	24
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	24
2.10. Dyskontowanie.....	24
2.11. Korekta połowy cyklu.....	25
2.12. Próg opłacalności.....	25
2.13. Analiza wrażliwości.....	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE.....	28
3.1. Charakterystyka populacji.....	28
3.2. Efektywność interwencji.....	28
3.2.1. NIV + IPI.....	31
3.2.2. SoC.....	38
3.3. Czas trwania leczenia.....	40
3.4. Zdarzenia niepożądane.....	44
3.5. Użyteczności stanów zdrowia.....	45
3.5.1. Dane z przeglądu literatury.....	48
3.6. Dawkowanie.....	49
3.7. Koszty.....	51

3.7.1.	Koszty leków	51
3.7.2.	Koszty podania	58
3.7.3.	Koszt kwalifikacji do leczenia	59
3.7.4.	Koszty monitorowania terapii i progresji choroby	61
3.7.5.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	62
3.7.6.	Koszty kolejnej linii leczenia.....	67
3.7.7.	Koszty opieki terminalnej	69
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	71
4.1.	Założenia	71
4.2.	Zasada działania	72
5.	WYNIKI	73
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	73
5.2.	Wyniki analizy podstawowej	73
5.2.1.	Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	73
5.2.2.	Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	74
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
6.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	81
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	81
6.2.	Wyniki.....	83
7.	WALIDACJA	91
7.1.	Walidacja wewnętrzna.....	91
7.2.	Walidacja konwergencji	91
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	93
8.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	94
9.	OGRANICZENIA	96
10.	DYSKUSJA	97
11.	BIBLIOGRAFIA	99
12.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	102
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	106
ANEKS A.	109
A.1.	Wyniki analizy – współczynniki CUR/CER i odpowiednie ceny progowe.....	109
A.2.	Przegląd analiz ekonomicznych	113
A.2.1.	Strategia wyszukiwania i selekcja badań	113
A.2.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne.....	115
A.3.	Przegląd użyteczności.....	117

A.4.	Dane dotyczące efektywności NIV + IPI wprost z badania CheckMate 142 [REDACTED]	
	[REDACTED]	118
A.4.1.	Przeżycie całkowite	118
A.4.2.	Przeżycie wolne od progresji	119
A.5.	Koszty jednostkowe leków uwzględnione w analizie	121
A.6.	Dane na podstawie konsensusu ekspertów i wyniki badania ankietowego	124

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
dMMR	Zaburzenia mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (<i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DoT	Czas trwania leczenia (<i>Duration of Treatment</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQoL 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
MAIC	Porównanie pośrednie z dostosowaniem populacji MAIC (<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>)

mCRC	Zaawansowany rak jelita grubego (<i>Metastatic Colorectal Cancer</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite Instability-High</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progression of Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SoC	Standard postępowania (<i>Standard of Care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (Opdivo®, NIV) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®, IPI) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej. W ramach tej analizy został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii NIV +IPI oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową analizy stanowią dorośli z zaawansowanym rakiem jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Niwolumab stosowany w skojarzeniu z ipilimumabem porównano ze standardem postępowania w terapii mCRC stosowanym w Polsce (SoC).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (oraz dodatkowo kosztów-efektywności). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki „*partitioned survival*”. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 25-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnym horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 4-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, prognozy opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. cena progowa).

Dane dotyczące efektywności NIV+IPI oraz SoC określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki porównania pośredniego [REDACTED]. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji (w tym kolejnej linii leczenia) oraz koszty związane z opieką terminalną. Koszty jednostkowe NIV i IPI określono na podstawie danych od Zamawiającego. Pozostałe koszty określono na podstawie zarządzeń NFZ, statystyk NFZ, danych DGL oraz danych z przetargów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) i kosztów-efektywności (CER), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla NIV i IPI. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 166 758 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Wyniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej wysokiej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Immunoterapia ta jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej wśród chorych z dMMR/MSI-H mCRC. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę znacznej poprawy rokowania pacjentom z dMMR/MSI-H mCRC.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (Opdivo®, NIV) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®, IPI) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci:

- z zaawansowanym rakiem jelita grubego oraz
- z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) oraz
- po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®), w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

Standard postępowania w raku jelita grubego (SoC, ang. *standard of care*), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne refundowane w Polsce uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach RAS i BRAF, tj.:

- chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina):
 - w monoterapii,

- w skojarzeniu z irynotekanem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);
- terapia oparta o triflurydynę/typiracyl;
- anty-VEGF w monoterapii (cetuksymab, panitumumab).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality adjusted life years*),
- lata życia (LY, ang. *life years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*),
- bezwzględne współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*),
- bezwzględne współczynniki kosztów-efektywności (CER, ang. *cost-effectiveness ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika CUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika CER.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*) to nowotwór złośliwy zlokalizowany w obrębie jelita ślepego i okrężnicy (ICD-10: **C18**), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: **C19**) lub odbytnicy (ICD-10: **C20**) [2, 3]. U około 20–25% pacjentów CRC diagnozowany jest w stadium uogólnionym, z przerzutami odległymi (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), natomiast u około 50% chorych z rozpoznaniem postawionym na wcześniejszych stadiach, nowotwór ten ulega progresji do choroby uogólnionej [4].

W przebiegu CRC może wystąpić zjawisko tzw. **niestabilności mikrosatelitarnej** (MSI, *microsatellite instability*), spowodowane **zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA** (dMMR, *mismatch repair deficient*), którego konsekwencją jest brak możliwości usuwania mutacji punktowych powstałych podczas replikacji DNA przed podziałem komórki. Efektem zaburzeń naprawy DNA jest znaczący wzrost liczby mutacji w genomie komórki, nawet o 100–700 razy względem komórek z prawidłowo działającym kompleksem białek naprawczych [5].

Mutacje te najczęściej zlokalizowane są w krótkich, tandemowych sekwencjach repetytywnych (tzw. mikrosatelity), a ich obecność prowadzi do syntezy związanych z mutacją neoantygenów.

Neoantygeny prezentowane są na powierzchni komórki przez główny układ zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*), co przyciąga cytotoksyczne limfocyty T do mikrośrodowiska guza [6]. W konsekwencji **guzy z obecnością dMMR/MSI-H znacznie lepiej odpowiadają na immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitor*)**, pobudzających działanie limfocytów T, takich jak np. niwolumab i ipilimumab, niż na klasyczną chemioterapię [6].

Większość pacjentów z CRC diagnozowana jest w zaawansowanych stadiach choroby, z uwagi na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach lub niespecyficzne dolegliwości, sugerujące mniej groźne schorzenia [4]. Rokowanie w CRC uzależnione jest przede wszystkim od **stopnia zaawansowania nowotworu** i jego resekcyjności oraz obecności przerzutów odległych. Dostępne dane wskazują, że 5-letnie odsetki przeżyć wynoszą ok. 91% dla pacjentów w stadium I-II, ok. 72% dla stadium III i mniej niż 15% dla chorych z rozsiewem nowotworu (stadium IV) [7, 8].

Duże znaczenie w prognozowaniu przeżycia pacjentów z CRC, a także przewidywaniu odpowiedzi na leczenie, wydają się mieć **czynniki molekularne, jak np. dMMR/MSI-H** czy mutacje w obrębie genów *KRAS* i *BRAF* [9, 10]. Niedawno opublikowana skandynawska analiza wskazuje, że mediany przeżycia całkowitego pacjentów z uogólnionym mCRC z MSI-H są 2-krotnie krótsze niż mediany przeżycia wśród chorych z mCRC bez tych zaburzeń (MSS), nawet w przypadku zastosowania chemioterapii [11]. Istotnym czynnikiem mającym wpływ na rokowanie jest również **liczba linii i rodzaj zastosowanego leczenia**.

Sposób postępowania terapeutycznego w CRC zależy od stadium zaawansowania nowotworu, możliwości przeprowadzenia resekcji, stanu ogólnego pacjenta oraz jego preferencji. W leczeniu CRC wykorzystuje się zabiegi chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię (uzupełniającą lub paliatywną), immunoterapię oraz leczenie z wykorzystaniem nowych i ukierunkowanych molekularnie cząsteczek [12].

Opracowane w ostatnich latach przeciwciała anty-PD-1 (**niwolumab**, pembrolizumab) umożliwiły odblokowanie aktywności limfocytów T w mikrośrodowisku guza, dzięki zablokowaniu interakcji pomiędzy receptorem PD-1 zlokalizowanym na limfocytach T, a jego ligandami obecnymi na komórkach nowotworowych [13]. Z kolei zastosowanie przeciwciał anty-CTLA-4 (**ipilimumab**) pozwala na zwiększenie liczby aktywnych limfocytów T, ukierunkowanych na rozpoznawanie i eliminację zmienionych nowotworowo komórek [14].

Szczególnie dobrze na immunoterapię odpowiadają guzy z obecnością dMMR/MSI-H, których cechą charakterystyczną jest wysoka ekspresja powierzchniowych neoantygenów w wyniku nagromadzenia zaburzeń molekularnych, które prezentowane są na powierzchni komórek przez układ zgodności tkankowej, przyciągając cytotoksyczne limfocyty T do mikrośrodowiska guza, w celu ich eliminacji [6].

Terapia złożona z niwolumabu i ipilimumabu jest pierwszą zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z dMMR/MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii

skojarzonej opartej o fluoropirymidynę [15, 16]. Rejestracja terapii w Europie i USA odbyła się w oparciu o badanie klinicznego fazy II (CheckMate 142), którego wyniki przemawiały za istnieniem znaczących korzyści klinicznych w stosunku do istniejących terapii, pomimo niepewności związanej z dostępnością wstępnych danych klinicznych (FDA: *breakthrough therapy*) [17].

1.3. Interwencja oceniana

Niwolumab i ipilimumab to ludzkie przeciwciała monoklonalne wskazane **w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy**, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie [14].

W leczeniu mCRC niwolumab podaje się w skojarzeniu z ipilimumabem. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg m.c. niwolumabu oraz 1 mg/kg m.c. ipilimumabu, co 3 tygodnie, w przypadku czterech pierwszych dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę niwolumabu w monoterapii należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej [13].

Niwolumab podawany jest we wlewie dożylnym przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka i średnicy porów 0,2–1,2 μm . Wymaganą dawkę niwolumabu można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub w rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Ipilimumab należy podawać we wlewie dożylnym bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia 1–4 mg/ml. W pierwszej kolejności należy podać niwolumab, a następnie ipilimumab, przy użyciu osobnych worków infuzyjnych i filtrów. Czas trwania każdego z wlewów wynosi 30 minut. Podawanie niwolumabu oraz ipilimumabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i bolusie jest niedozwolone [13].

1.4. Komparatory

Standard postępowania w raku jelita grubego (SoC), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne refundowane w Polsce, uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach *RAS* i *BRAF*, tj.:

- chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina):
 - w monoterapii,
 - w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);
- terapia oparta o triflurydynę/typiracyl;
- anty-VEGF w monoterapii (cetuksymab, panitumumab).

Jak wskazano w analizie klinicznej, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (Opdivo®, Yervoy®) jest obecnie jedyną zarejestrowaną terapią, dedykowaną dorosłym pacjentom z mCRC z dMMR/MSI-H, poddanych uprzednio wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, której skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo zostały poddane ocenie w wiarygodnych badaniach klinicznych fazy II (CheckMate 142, GERCOR NIPICOL).

W głównym badaniu CheckMate 142 wykazano, że w wyniku zastosowania terapii niwolumabem z ipilimumabem u ponad 80% chorych uzyskuje się kontrolę choroby, z czego ponad 60% odpowiada na leczenie (61% w ocenie niezależnej komisji, 65% w ocenie badaczy). U większości pacjentów uzyskana odpowiedź ma charakter częściowy, natomiast do całkowitej odpowiedzi dochodzi u około 20% (ocena niezależnej komisji). Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie mają charakter szybki i długotrwały, co świadczy o wysokim potencjale przeciwnowotworowym terapii. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w badaniu CheckMate 142 wynosiła ok. 3 mies., natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta nawet w najdłuższym okresie obserwacji, tj. 51,1 mies. U 27% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się pomimo zaprzestania leczenia z powodu osiągnięcia maksymalnej korzyści klinicznej.

Wysoki potencjał przeciwnowotworowy terapii przekłada się na znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu CheckMate 142 nie została osiągnięta w ocenie badaczy, natomiast w ocenie niezależnej komisji wynosiła 56,3 mies. Mediany przeżycia całkowitego nie osiągnięto, a estymowane odsetki 4-letniego przeżycia wynosiły 71%. Powyższe wyniki wskazują, że u pewnego odsetka pacjentów wnioskowana terapia może mieć charakter terapii prowadzącej do wyleczenia pomimo zaawansowanego stadium nowotworu. Dodatkowo zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem wiązało się z poprawą jakości życia pacjentów mierzoną kwestionariuszami EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D VAS. Wysoką skuteczność kliniczną niwolumabu z ipilimumabem potwierdzają wyniki drugiego badania eksperymentalnego (GERCOR NIPICOL) oraz doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wyniki przeprowadzonego w ramach analizy porównania pośredniego metodami zestawienia jakościowego oraz ██████████

██████████ wskazują na znaczącą przewagę niwolumabu z ipilimumabem nad standardem postępowania, pomimo niepewności związanych z ograniczeniami przyjętej metody porównania. W przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji nie zostały osiągnięte, podczas gdy w przypadku SoC nie przekraczały odpowiednio 22 mies. i 7 mies. ██████████

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [21] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Kryteria warunkujące zasadność zastosowania analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (stwierdzenie w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej

porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie) nie są spełnione w niniejszej analizie. Również rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [22], wskazuje, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

W świetle wyników opracowanej analizy klinicznej, wskazujących, że niwolumab z ipilimumabem jest terapią o wysokiej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa dla pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC, znacznie przewyższającą korzyściami dotychczas stosowane metody w praktyce klinicznej (pomimo niepewności związanej z brakiem badań randomizowanych), analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*) i analizy kosztów-efektywności (CEA, *cost-effectiveness analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań randomizowanych bezpośrednio porównujących NIV + IPI z komparatorem i tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [23]. W związku z tym w analizie wyznaczono współczynniki CUR i CER oraz ceny progowe, przy których współczynniki te dla NIV + IPI vs SoC są jednakowe. Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej (terapia NIV + IPI znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowane w praktyce klinicznej metody leczenia), wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [22], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12). W niniejszej analizie oceniana interwencja to NIV + IPI, a wynik ICUR na poziomie proggu opłacalności osiągnięty może być potencjalnie przez zmianę ceny wyłącznie NIV, wyłącznie IPI, bądź też obu leków jednocześnie. W związku z tym uwzględniono wspomniane 3 warianty kalkulacji cen progowych, przy czym w wariantcie zakładającym modyfikację cen NIV i IPI jednocześnie założono, że zmiana procentowa cen obu leków względem cen wnioskowanych jest taka sama.

Biorąc jednak pod uwagę fakt, że dla porównania NIV + IPI vs SoC zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [23] w analizie wyznaczono współczynniki CUR i CER oraz ceny progowe, przy których współczynniki te dla NIV + IPI vs SoC są jednakowe. W świetle wniosków płynących z analizy klinicznej (terapia NIV + IPI znacznie przewyższa korzyściami dotychczas stosowanych w praktyce klinicznej metod leczenia) wyznaczone w analizie wartości cen progowych wynikające z art. 13 ust. 3 ustawy zostały przedstawione jedynie w celach formalnych i nie mogą być interpretowane jako klinicznie uzasadnione poziomy ceny progowych.

2.2. Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny [24], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulację ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym.

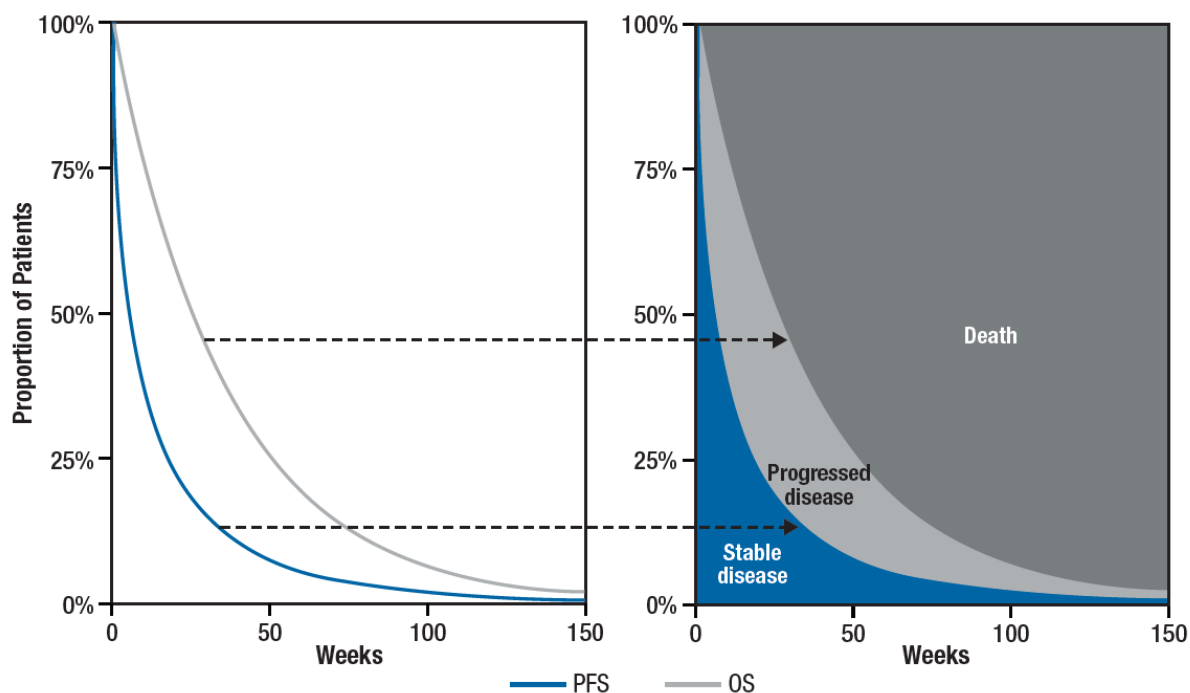
Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *area under the curve*) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia:

- „brak progresji choroby” (*progression-free*),
- „progresja choroby” (*progressed disease*),
- „zgon” (*death*).

Zastosowana struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu chorób nowotworowych, jest zgodna z przebiegiem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwia odzwierciedlenie stosowanej praktyki klinicznej.

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przypisywane jest do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu. Odsetek pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty.

Rysunek 1.
Struktura 3-stanowego modelu partitioned survival



Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji wyznaczany jest w oparciu o krzywe czasu trwania terapii (DoT, ang. *duration of treatment*).

Model został zaimplementowany w programie Microsoft Excel (Office 365). Do każdego stanu przypisano koszty oraz użyteczności stanu zdrowia.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy określono zgodnie z zapisami programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C20)” zmodyfikowanymi tak, aby program ten obejmował finansowanie ze środków publicznych terapii NIV + IPI.

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów, którzy spełniają łącznie następujące kryteria kwalifikacji:

[Redacted content]

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie terapii skojarzonej niwolumabem (produkt leczniczy Opdivo®, NIV) i ipilimumabem (produkt leczniczy Yervoy®, IPI) stosowanej w ramach programu lekowego ze standardem postępowania w raku jelita grubego (SoC), rozumianym jako najlepsze postępowanie terapeutyczne refundowane w Polsce, uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach *RAS* i *BRAF*.

W analizie przyjęto dawkowanie leków stosowanych w obrębie schematu NIV + IPI zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL), tj. NIV w formie dożyłnej (NIV i.v.) w dawce

3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z IPI w formie dożylniej (IPI i.v.) w dawce 1 mg/kg co 3 tyg. w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie monoterapia NIV i.v w dawce 240 mg co 2 tygodnie. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego założono, że leczenie NIV + IPI należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, długotrwałego obniżenia stanu sprawności ogólnej lub wycofania zgody pacjenta, a zawieszenie terapii możliwe jest w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (na maksymalnie 3 miesiące) lub uzyskania co najmniej stabilizacji choroby (wznowienie leczenia możliwe w przypadku stwierdzeniu progresji w trakcie przerwy w leczeniu).

Dawkowanie leków stosowanych w ramach SoC określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych, wytycznych PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) [12, 25], AHS (ang. *Alberta Health Services*) [26] oraz NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) [27, 28].

Szczegółowy opis przyjętych założeń dotyczących dawkowania leków i długości terapii oraz opis stosowanych schematów przedstawiono w rozdziale 3.

2.5. Perspektywa analizy

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

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [21] możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Współpłacenie za leki nie występuje w przypadku leków uwzględnionych w analizie, zatem perspektywa płatnika oraz perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów są tożsame. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywniemu (estymowane w modelu ekonomicznym przeżycie pacjentów po 50 latach jest zerowe w przypadku SoC, a w przypadku NIV + IPI wynosi 0,019%).

Dożywni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [21].

Brak jest przesłanek, które uzasadniałyby uwzględnienie w analizie krótszego niż dożywni horyzont czasowy. Co więcej, w przypadku analizowanej jednostki chorobowej, im krótszy jest uwzględniony

horyzont czasowy analizy, tym większemu zniekształceniu ulegają oszacowane koszty i efekty leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji i, w konsekwencji, tym mniej wiarygodne są wnioski płynące z analizy. Niemniej jednak, w celu spełnienia formalnych wymogów opracowania analiz HTA zawartych w wytycznych AOTMiT [21] w ramach analizy wrażliwości (scenariusz H) przetestowano wpływ analizowanego parametru na wyniki analizy i uwzględniono 20-letni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące efekty kliniczne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*).

Odpowiednie dane zaczerpnięto z uwzględnionych w analizie klinicznej [20] badań CheckMate 142, (dla NIV w skojarzeniu z IPI) i ██████████ (skuteczność SoC), oraz badań dla poszczególnych interwencji wchodzących w skład SoC zidentyfikowanych przez autorów modelu (bezpieczeństwo SoC). ██████████

██████████ Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z badania CORRECT uwzględnionego przez autorów modelu, jak również w innych analizach dla rozważanego problemu zdrowotnego. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.3.

Źródła danych, które wykorzystano w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Parametr	Źródło danych
Efektywność interwencji	Krzywa PFS	Badanie CheckMate 142 [29], ██████████
	Krzywa OS	
Użyteczności	Stan „Przed progresją”	Badanie CORRECT [31]
	Stan „Po progresji”	
	Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	Model oryginalny [24]
Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania	Badanie CheckMate 142 [29] Model oryginalny [24]

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych (średni wiek wynosi 56,6 lat) i skutkujący tym znikomy wpływ choroby na produktywność pacjentów.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania terapii i progresji choroby,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [22].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 4 tygodnie i uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł [32].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów

ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *cost effectiveness acceptability curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, lub w przypadku braku odpowiednich danych, przyjęto wartość 10% wartości średniej):

- dla średniej masy ciała, powierzchni ciała, wieku oraz czasu trwania kolejnych linii leczenia przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane, odsetka pacjentów, którzy otrzymują kolejną linię leczenia, użyteczności oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem AE przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,

- charakterystyk początkowych pacjentów,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- zużycia zasobów i kosztów.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie danych z badania CheckMate 142. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametr uwzględniony w analizie OS,
- masa ciała – parametr determinujący wielkość dawki niwolumabu, ipilimumabu, panitumumabu, bewacyzumabu oraz afliberceptu,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawek cetuksymabu, triflurydyny+typiracylu oraz leków stosowanych w ramach chemioterapii.

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyki początkowe pacjentów – dane uwzględnione w analizie podstawowej

Parametr	Wartość	Źródło danych
Wiek	56,6 lat	CheckMate 142
Odsetek kobiet	41,18%	
Masa ciała	73,70 kg	
Powierzchnia ciała	1,77 m ²	

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości masy ciała i powierzchni ciała pacjentów, uwzględniając zakres zmienności równy $\pm 10\%$ względem wartości podstawowych (scenariusze odpowiednio M-1, M-2 oraz P-1, P-2).

3.2. Efektywność interwencji

Uwzględnione w analizie badanie kliniczne dla NIV + IPI (CheckMate 142) było badaniem jednoramiennym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 4.
Kryteria włączenia/wylączenia pacjentów z bazy danych FLATIRON

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

3.2.1. NIV + IPI

Do określenia wpływu NIV + IPI na progresję choroby i przeżycie u pacjentów z mCRC wykorzystano dane z badania CheckMate 142. Minimalny okres obserwacji w badaniu wyniósł 46,9 miesięcy. Mediana OS nie została osiągnięta (84/119 pacjentów żyło w momencie zakończenia badania). Nie została osiągnięta również mediana PFS w ocenie badacza, z kolei mediana PFS oceniana przez niezależną komisję radiologiczną (IRRC) wyniosła 56,3 miesiąca.

3.2.1.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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]	[Redacted]	[Redacted]					
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

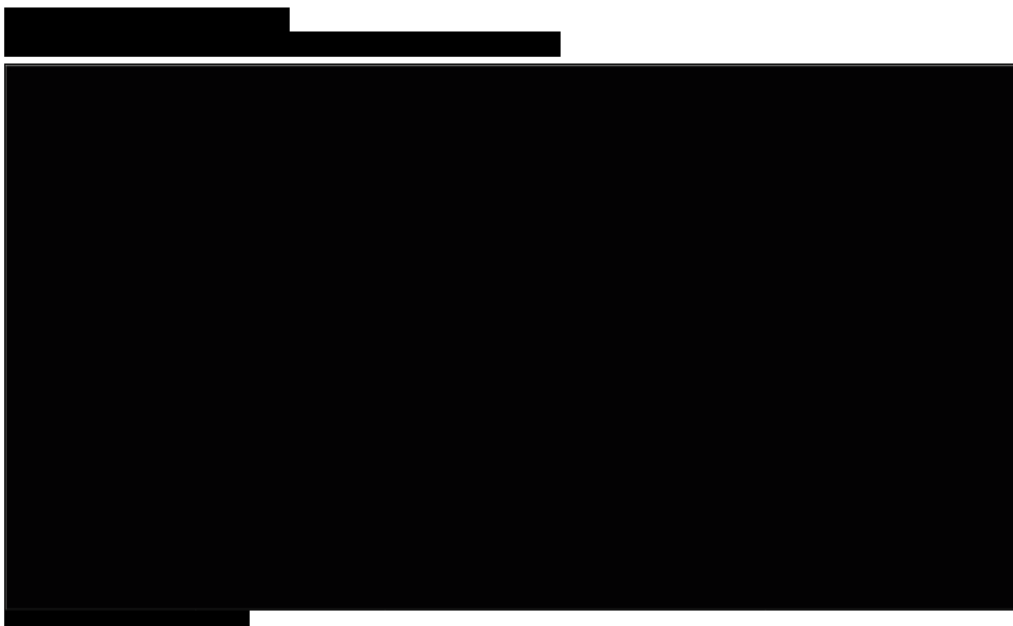
[Redacted text block]

[Redacted text block]

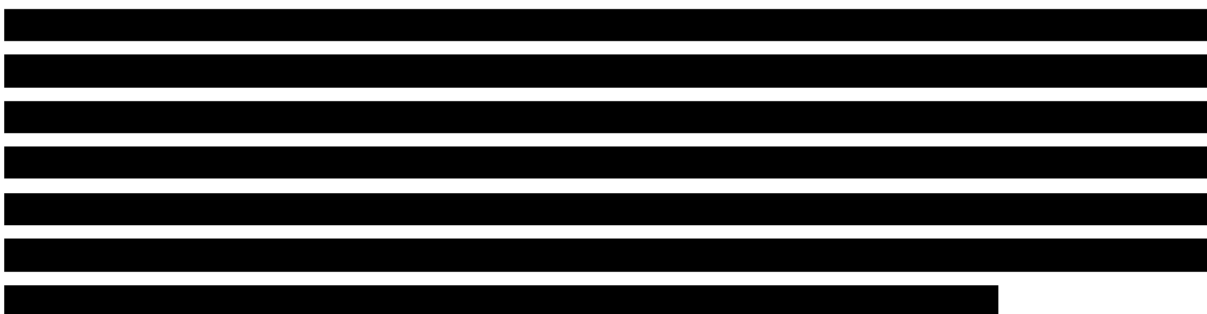
3.2.2. SoC

3.2.2.1. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

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



3.2.2.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI



[Redacted header information]

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

3.3. Czas trwania leczenia

NIV + IPI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SoC

W przypadku SoC założono, że terapia prowadzona jest do chwili wystąpienia progresji, a zatem krzywa czasu leczenia jest tożsama z krzywą PFS/TTNT (szczegóły w rozdziale 3.2.2.2).

Kolejna linia leczenia

Czas trwania kolejnej linii, za autorami modelu, określono na podstawie publikacji Seal 2014 [35] (publikacja dotycząca pacjentów z mCRC w USA leczonych w latach 2005-2010) i wynosi on 4,6 miesięcy niezależnie od stosowanych schematów. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusze, w których czas trwania kolejnej linii jest dwa razy dłuższy (scenariusz S-2), dwa razy krótszy (scenariusz S-3) lub dwa razy dłuższy tylko w ramieniu NIV + IPI (scenariusz S-4).

3.4. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu NIV + IPI przyjęto za autorami modelu na podstawie danych z badania CheckMate 142 raportowanych w październiku 2020 roku. W ramieniu SoC częstość występowania zdarzeń niepożądanych obliczono ważąc dane dla pojedynczych terapii udziałami tych terapii w SoC. Dane dla pojedynczych terapii zostały zaimplementowane w modelu przez jego autorów.

Wartości przyjęte w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 występujące u co najmniej 2% pacjentów dla którejkolwiek z uwzględnionych w modelu interwencji.

Tabela 12.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych		
	NIV + IPI	SoC	
		Analiza podstawowa	
Ból brzucha	1,7%	3,5%	
Zwiększenie aktywności ALT	6,7%	0,0%	
Anemia	2,5%	1,5%	
Anoreksja	0,0%	6,1%	
Zwiększenie aktywności AST	8,4%	0,0%	
Astenia	0,8%	2,1%	

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych		
	NIV + IPI	SoC	
		Analiza podstawowa	
Krwawienia/krwotoki	0,0%	0,7%	■
Zapalenie jelita grubego	2,5%	0,0%	■
Zaparcia	0,0%	2,0%	■
Odwodnienie	0,8%	0,8%	■
Biegunka	2,5%	10,5%	■
Duszności	1,7%	0,8%	■
Zmęczenie / ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1,7%	14,1%	■
Gorączka neutropeniczna	0,0%	0,3%	■
Gorączka	0,0%	1,5%	■
Nadciśnienie	0,0%	10,0%	■
Hipokaliemia	0,0%	1,1%	■
Leukopenia	0,0%	0,3%	■
Zwiększenie aktywności lipazy	5,0%	0,0%	■
Zapalenie błony śluzowej	0,0%	5,6%	■
Nudności	0,8%	4,6%	■
Neuropatia	0,0%	1,6%	■
Neutropenia	0,0%	15,8%	■
Zanokcica	0,0%	0,0%	■
Neuropatia obwodowa	0,0%	0,0%	■
Proteinuria	0,0%	2,1%	■
Zatorowość płucna	0,0%	0,6%	■
Pyreksja	0,0%	0,1%	■
Wysypka	2,5%	0,3%	■
Zaburzenia skóry	0,0%	0,3%	■
Toksyczność skóry	0,0%	1,6%	■
Zapalenie gruczołu krokowego	0,0%	1,2%	■
Trombocytopenia	0,8%	1,5%	■
Zwiększenie aktywności transaminaz	3,4%	0,0%	■
Wymioty	0,8%	3,9%	■

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące jakości życia były oceniane w badaniu CheckMate 142 za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Oceny dokonano po randomizacji, ale przed pierwszą dawką ocenianej terapii, następnie

co 6 tygodni począwszy od 9 tygodnia, a następnie na 2 wizytach kontrolnych średnio po 35 i 115 dniach po ostatniej dawce NIV. Uzyskane wyniki zostały przeliczone na użyteczności z wykorzystaniem norm brytyjskich.

W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności wśród pacjentów w ramieniu NIV + IPI dla różnych punktów czasowych.

Tabela 13.
Wartości użyteczności pacjentów z mCRC w badaniu CheckMate 142 w ramieniu NIV + IPI

Punkt czasowy	Średnia użyteczność	95 % CI
Po randomizacji, przed pierwszą dawką	0,698	(0,652; 0,743)
Tydzień 7.	0,767	(0,727; 0,807)
Na początku leczenia	0,841	(0,830; 0,852)

Wyznaczono również użyteczności w zależności od stanu zdrowia („brak progresji choroby”, „po progresji choroby”) i statusu leczenia (w trakcie terapii / brak terapii).

Tabela 14.
Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC w badaniu CheckMate 142

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	95 % CI	Liczba obserwacji
Brak progresji choroby	0,839	(0,812; 0,857)	1759
Brak progresji choroby, w trakcie leczenia	0,837	(0,818;0,856)	1651
Po progresji choroby	0,850	(0,804;0,896)	208
Po progresji choroby, w trakcie leczenia	0,728	(0,603;0,852)	66

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili dodatkowo przeszukanie w celu identyfikacji innych źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W ramach przeszukania odnaleziono badanie CORRECT, w którym oceniano skuteczność regorafenibu w populacji pacjentów z mCRC. W badaniu CORRECT dane PFS oraz OS były bardzo dojrzałe, a wartości użyteczności wyznaczone były w zależności od stanów zdrowia (przed progresją / po progresji). Ponadto dane z tego badania wykorzystywane były w innych analizach HTA m.in. NICE TA 405 (Triflurydyna-typiracyl w leczeniu mCRC) [36]. Użyteczności z badania CORRECT zostały ponadto wskazane jako preferowane źródło danych w analizie dla NIVO + IPI w mCRC przedłożonej do NICE przez komisję oceniającą analizę (ERG, ang. *Evidence Review Group*) [34] W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy, za autorami modelu globalnego, wykorzystano wartości użyteczności z badania CORRECT (Tabela 15), które były niższe, niż te obserwowane w badaniu CheckMate 142. Biorąc pod uwagę zakładaną w analizie przewagę NIV + IPI nad SoC w zakresie PFS i OS, przyjęte podejście ma charakter konserwatywny.

Tabela 15.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC w badaniu CORRECT – dane uwzględnione w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	SE
Brak progresji choroby	0,740	0,080
Progresja choroby	0,590	0,070

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których wartości użyteczności w stanie *Brak progresji* zróżnicowano w zależności od terapii (scenariusz U-1, U-3) oraz wyróżniono użyteczności w stanie *Bez progresji* w trakcie leczenia i przy braku leczenia (scenariusz U-2). Wartości użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów – analiza wrażliwości

Stan zdrowia	NIV + IPI	SoC	Źródło danych
Scenariusz U-1			
Brak progresji choroby	0,839	0,740	NIV + IPI: Badanie CheckMate 142 [29] SoC: Badanie CORRECT [31]
Progresja choroby	0,590		Badanie CORRECT [31]
Scenariusz U-2			
Brak progresji choroby – w trakcie leczenia	0,841	0,740	NIV + IPI: Badanie CheckMate 142 (użyteczność na początku leczenia) [29] SoC: Badanie CORRECT [31]
Brak progresji choroby – brak leczenia	0,740		Badanie CORRECT [31]
Progresja choroby	0,590		
Scenariusz U-3			
Brak progresji choroby	0,767	0,740	NIV + IPI: Badanie CheckMate 142 [29] SoC: Badanie CORRECT [31]
Progresja choroby	0,590		Badanie CORRECT [31]

Ponadto, bazując na założeniach autorów modelu, w analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej wpływ występowania zdarzeń niepożądanych na użyteczności stanów zdrowia został ujęty w sposób bezpośredni poprzez przypisanie spadków użyteczności do poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. Z kolei w scenariuszach analizy wrażliwości spadki użyteczności uwzględniono w sposób pośredni poprzez zróżnicowanie użyteczności stanu zdrowia *Bez progresji* pomiędzy interwencją ocenianą a komparatorem. W takim przypadku przypisano zerowe spadki użyteczności, w celu uniknięcia podwójnego naliczania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia. Wartości spadków użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Ból brzucha	-0,050	Zwiększenie aktywności lipazy	-0,050
Zwiększenie aktywności ALT	-0,050	Zapalenie błony śluzowej	-0,050
Anemia	-0,125	Nudności	-0,050
Anoreksja	-0,050	Neuropatia	-0,050
Zwiększenie aktywności AST	-0,050	Neutropenia	-0,460
Astenia	-0,050	Zanokcica	-0,050
Krwawienia/krwotoki	-0,050	Neuropatia obwodowa	-0,050
Zapalenie jelita grubego	-0,047	Proteinuria	-0,050
Zaparcia	-0,050	Zatorowość płucna	-0,050
Odwodnienia	-0,050	Pyreksja	-0,050
Biegunka	-0,320	Wysypka	-0,150
Duszności	-0,050	Zaburzenia skóry	-0,311
Zmęczenie / ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	-0,410	Toksyczność skóry	-0,311
Gorączka neutropeniczna	-0,500	Zapalenie gruczołu krokowego	-0,050
Gorączka	-0,050	Trombocytopenia	-0,184
Nadciśnienie	-0,050	Zwiększenie aktywności transaminaz	-0,050
Hipokaliemia	-0,050	Wymioty	-0,250
Leukopenia	-0,090		

3.5.1. Dane z przeglądu literatury

Na potrzeby analizy dodatkowo uwzględniono przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Lonsurf w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego [37], odnalezioną na stronach internetowych AOTMiT i stanowiącą załącznik do wniosku refundacyjnego przedłożonego dla tego leku w Polsce. Przegląd został przeprowadzony 14 marca 2017 roku w bazie PubMed oraz Cochrane Library, jest zatem aktualny w rozumieniu wytycznych AOTMiT (do 5 lat od momentu publikacji). Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania. Poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: przerzutowy rak jelita grubego bez progresji oraz przerzutowy rak jelita grubego z progresją. Wymienione stany są w pełni zgodne ze stanami w niniejszym modelu (brak progresji, progresja choroby). W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Lonsurf przeglądu systematycznego 8 publikacji spełniło kryteria włączenia. Ostatecznie do

analizy włączono 4 badania raportujące użyteczności w mCRC: NICE 2016 [38], SMC 2017 [39], Stein 2014 [40], Goldstein 2015 [41]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.1).

W trzech spośród odnalezionych publikacji: NICE 2016 [38], SMC 2017 [39], Goldstein 2015 [41] wartości użyteczności zaczerpnięto z badania CORRECT, podobnie jak w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy.

W badaniu Stein 2014 [40] przeprowadzonym w populacji holenderskiej i brytyjskiej liczebność populacji była niewielka – dane dotyczą 75 pacjentów. Raportowane użyteczności (0,784 dla stanu przed progresją i 0,743 po progresji) są wyższe niż użyteczności z badania CORRECT, a uzyskane w zakresie QALY wyniki inkrementalne niniejszej analizy byłyby bardziej korzystne dla NIV + IPI niż w przypadku uwzględnienia danych z badania CORRECT (ze względu na przewagę NIV + IPI nad SoC w zakresie OS), i w tym kontekście założenia analizy podstawowej są konserwatywne.

3.6. Dawkowanie

W analizie uwzględniono średnią powierzchnię ciała równą 1,77 m² oraz średnią masę pacjentów z mCRC równą 73,7 kg (rozdz. 3.1) i te wartości zostały uwzględnione w obliczeniach, których wyniki zaprezentowano w dalszej części niniejszego rozdziału.

Dawkowanie NIV w skojarzeniu z IPI określono na podstawie ChPL [13], zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego. Dawkowanie NIV i IPI dla pierwszych 4 podań (leki stosowane w skojarzeniu) w badaniu CheckMate 142 było zgodne z ChPL. Z kolei w fazie monoterapii NIV dawkowano w badaniu CheckMate 142 w zależności od masy ciała pacjenta –3 mg/kg masy ciała. Biorąc pod uwagę średnią masę ciała pacjentów w badaniu CheckMate (73,7 kg) dawka NIV na podanie w fazie monoterapii wynosiła 221,1 mg i jest niższa od dawki wyznaczonej na podstawie ChPL (240 mg bez względu na masę ciała). Uwzględnienie w analizie dawkowania NIV w fazie monoterapii na podstawie ChPL ma zatem charakter konserwatywny i jednocześnie jest zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego.

Tabela 18.
Dawkowanie NIV oraz IPI wg zapisów programu lekowego – dane uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania	Całkowita dawka na cykl 4-tygodniowy[mg]
Pierwsze 4 dawki					
Niwolumab	IV	3	mg/kg	Raz na 3 tygodnie	249,8
Ipilimumab	IV	1	mg/kg	Raz na 3 tygodnie	98,3
Kolejne dawki (faza monoterapii)					
Niwolumab	IV	240	mg	Raz na 2 tygodnie	480,0

Dawkowanie leków z programu lekowego B.4 przyjęto zgodnie odpowiednimi zapisami programu. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane (Tabela 19).

Tabela 19.
Dawkowanie leków z PL B.4 uwzględnione w analizie ^a

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania	Całkowita dawka na cykl 4-tygodniowy[mg]
Cetuksymab (monoterapia lub + FOLFOX/FOLFIRI)	IV	500	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	1770,0
Panitumumab (monoterapia lub + FOLFOX/FOLFIRI)	IV	6	mg/kg	Raz na 2 tygodnie	884,4
Bewacyzumab (+ FOLFIRI)	IV	5	mg/kg	Raz na 2 tygodnie	737,0
Bewacyzumab (+ FOLFOX-4)	IV	10	mg/kg	Raz na 2 tygodnie	1474,0
Aflibercept (+ FOLFIRI)	IV	4	mg/kg	Raz na 2 tygodnie	589,6
Triflurydyna + typiracyl	doustnie	35	mg/m ²	Dwa razy na dobę od 1 do 5 dnia oraz od 8 do 12 dnia każdego 28-dniowego cyklu	1239,0

a) dawkowanie chemioterapii stosowanej w schematach z lekami z PL B.4 opisano oddzielnie w dalszej części rozdziału

W oparciu o charakterystyki produktów leczniczych, wytyczne PTOK [12, 25], AHS (ang. *Alberta Health Services*) [26] oraz NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) [27, 28] określono dawkowanie poszczególnych schematów CTH uwzględnionych w analizie. Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20).

Tabela 20.
Dawkowanie leków w schematach chemioterapii – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Substancja	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania	Całkowita dawka na cykl 4-tygodniowy[mg]
FOLFOX-4	LV	IV	400	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	1416,0
	5-FU	IV	2000	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	7080,0
	OXA	IV	85	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	300,9
FOLFIRI	LV	IV	400	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	1416,0
	5-FU	IV	2800	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	9912,0
	IRI	IV	180	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	637,2
CAPOX/XELOX	CPE	doustnie	1000	mg/m ²	Dwa razy dziennie przez 14 dni, następnie 7 dniowa przerwa	66080,0
	OXA	IV	130	mg/m ²	Raz na 2 tygodnie	306,8
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny	CPE	doustnie	1250	mg/m ²	Dwa razy dziennie przez 14 dni, następnie 7 dniowa przerwa	82600,0

LV – leukoworyna, 5-FU – fluorouracyl, OXA – oksaliplatyna, IRI – irynotekan, CPE - kapecytabina

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. NIWOLUMAB

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.7.1.2. IPILIMUMAB

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

3.7.1.3. SOC

3.7.1.3.1. Udziały

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.1.3.2. Koszty jednostkowe

Koszty leków z programu lekowego

W celu oszacowania kosztów komparatora wyznaczono koszty poszczególnych terapii wchodzących w jego skład.

Uwzględniono realne koszty jednostkowe cetuksymabu, panitumumabu, bewacyzumabu, afliberceptu oraz triflurydyny + typiracylu wyznaczone na podstawie przetargów, danych sprzedażowych DGL [43] lub z Obwieszczenia MZ [42] (wybrano najniższe wartości). Szczegółowe dane przedstawiono w aneksie (rozdz. A.5).

W poniższej tabeli podsumowano koszty substancji wykorzystane w analizie.

Tabela 29.
Koszty substancji – dane przyjęte w analizie

Substancja	Cena za 1 mg
Cetuksymab	5,26 zł
Panitumumab	10,69 zł
Bewacyzumab	4,99 zł
Aflibercept	14,18 zł
Triflurydyna + typiracyl	5,69 zł

Koszty chemioterapii

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemioterapeutycznych: leukoworyny (LV), fluorouracylu (5-FU), oksaliplatyny (OXA), irynotekanu (IRI), kapecytabiny (CPE). Leki te wchodzi w skład następujących schematów:

- FOLFOX-4 (LV + 5-FU + OXA),
- FOLFIRI (LV + 5-FU + IRI),
- CAPOX/XELOX (CPE + OXA),
- monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny (CPE),

stosowanych w leczeniu pacjentów z mCRC. Wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w leczeniu raka jelita grubego w ramach katalogu chemioterapii, dlatego całkowite koszty terapii tymi lekami ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki).

W celu określenia kosztów leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii wykorzystano dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [43]. Dla poszczególnych substancji policzono

średnią cenę z okresu 09.2020 r – 08.2021 r. Poniżej przedstawiono koszty substancji stosowanych w schematach CTH uwzględnione w analizie.

Tabela 30.
Koszt leków (średnia z okresu 09.2020-08.2021) stosowanych w schematach CTH

Substancja czynna	Średni koszt za mg
LV	0,16 zł
5-FU	0,01 zł
OXA	0,52 zł
IRI	0,34 zł
CPE	0,005 zł

LV – leukoworyna, 5-FU – fluorouracyl, OXA – oksaliplatyna, IRI – irynotekan, CPE - kapecytabina

3.7.1.4. PODSUMOWANIE

Na podstawie cen jednostkowych oraz dawkowania leków przedstawionego w rozdziale 3.6 wyznaczono koszty terapii w 4-tygodniowym cyklu. Koszty uwzględnione w analizie zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 31.
Koszty leków uwzględnione w analizie - interwencja

Substancja czynna	Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu	
	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
	Pierwsze 3 cykle	
Niwolumab	19 776,07 zł	11 279,49 zł
Ipilimumab	28 112,23 zł	15 023,01 zł
	Kolejne cykle (faza monoterapii)	
Niwolumab	32 199,84 zł	18 365,52 zł

Koszt komparatora obliczono włączając koszty poszczególnych terapii wchodzących w skład SoC.

Tabela 32.
Koszty leków uwzględnione w analizie - komparator

Rodzaj terapii		Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu
Cetuksymab + FOLFIRI		9 888,93 zł
Cetuksymab + FOLFOX		9 790,70 zł
Panitumumab + FOLFIRI		10 030,39 zł
Panitumumab + FOLFOX		9 932,17 zł
Cetuksymab		9 309,48 zł
Panitumumab		9 450,94 zł

Rodzaj terapii			Koszt terapii w 4-tygodniowym cyklu
Bewacyzumab + FOLFIRI			4 256,79 zł
Bewacyzumab + FOLFOX-4			7 835,90 zł
Aflibercept + FOLFIRI			8 937,03 zł
Triflurydyna/typiracyl			7 047,47 zł
FOLFOX			481,22 zł
FOLFIRI			579,45 zł
CAPOX / XELOX			487,46 zł
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny			411,41 zł
Koszt SoC – analiza podstawowa			
Koszt SoC – analiza wrażliwości			

a) nie przedstawiono terapii irynotekanem, stanowiącej 2,38% SoC, której przypisano zerowe koszty

3.7.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie NIV + IPI oraz pozostałych leków z programu lekowego B.4 odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Koszty związane z podaniem wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 190/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [44].

Tabela 33.
Koszt podania leków w programach lekowych

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

Koszt podania schematów CTH przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 72/2021/DGL - tekst ujednolicony z dnia 2 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [45]. W analizie podstawowej założono, że podanie CTH odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Tabela 34.
Koszt podania CTH i innych leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,00 zł	390,00 zł

Koszty podania poszczególnych schematów uwzględnionych w analizie podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Podsumowanie kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie

Rodzaj terapii	Koszt podania w 4-tygodniowym cyklu
NIV + IPI	
Pierwsze 3 cykle (niwolumab + ipilimumab)	648,96 zł
Kolejne cykle (niwolumab w monoterapii)	973,44 zł
SoC	
Cetuksymab + FOLFIRI	2 920,32 zł
Cetuksymab + FOLFOX	1 946,88 zł
Panitumumab + FOLFIRI	2 920,32 zł
Panitumumab + FOLFOX	1 946,88 zł
Cetuksymab	973,44 zł
Panitumumab	973,44 zł
Bewacyzumab + FOLFIRI	2 920,32 zł
Bewacyzumab + FOLFOX-4	1 946,88 zł
Aflibercept + FOLFIRI	2 920,32 zł
Triflurydyna/typiracyl	0,00 zł
FOLFOX	1 560,00 zł
FOLFIRI	1 560,00 zł
CAPOX / XELOX	520,00 zł
Monoterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny	0,00 zł
Średnia^a	1 008,81 zł / 2 244,52 zł^b

a) z uwzględnieniem udziałów z rozdziału 3.7.1.3.152

b) analiza podstawowa / analiza wrażliwości

3.7.3. Koszt kwalifikacji do leczenia

Obecnie podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia w ramach programu lekowego B.4 w celu doboru odpowiedniej ścieżki terapeutycznej wykonywane są badania genetyczne oceniające stan genów KRAS, NRAS oraz BRAF. Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia NIV + IPI w ramach

proponowanego programu lekowego wykonywane będą badania mające na celu identyfikację potencjalnie występujących MSI-H/dMMR.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [46]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	649,00	1,00 zł	649,00 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1298,00	1,00 zł	1298,00 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2434,00	1,00 zł	2434,00 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W analizie podstawowej przyjęto, że badania genetyczne będą wykonywane dodatkowo w ramieniu ocenianej interwencji u każdego pacjenta kwalifikowanego do leczenia NIV + IPI. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których:

- nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia NIV+IPI (scenariusz K-2);

- biorąc pod uwagę częstość występowania MSI-H/dMMR (5% pacjentów z mCRC zgodnie z założeniami BIA), uwzględniono konieczność wykonania badań genetycznych u 20 pacjentów w celu identyfikacji 1 pacjenta kwalifikującego się do terapii NIV + IPI (scenariusz K-3):

- [REDACTED]

Koszty badań genetycznych przypadające na jednego pacjenta kwalifikowanego do terapii NIV + IPI w zależności od scenariusza analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii NIV + IPI – założenia analizy

Scenariusz analizy	Koszt przypadający na 1 pacjenta kwalifikowanego do terapii NIV + IPI
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.7.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego B.4. [47] i proponowanego programu lekowego [48] dotyczących leczenia mCRC monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii NIV+IPI będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii stosowanych obecnie w programie lekowym B.4.

Tabela 39.
Koszty monitorowania - NIV + IPI oraz pozostałe terapie z PL B.4

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Ryczałt roczny	Koszt tygodniowy ^a	Koszt na cykl 4-tygodniowy
Diagnostyka w programie leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	3 579,50	1,00 zł	3 579,50 zł	68,60 zł	274,40 zł

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

W przypadku schematów CTH przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [45]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena może odbywać się nie częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni, 4-tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 124,37 zł.

Tabela 40.
Koszty monitorowania – schematy CTH

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy ^a	Koszt na cykl 4-tygodniowy
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł	31,09 zł	124,37 zł

a) Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Opisane powyżej koszty monitorowania dla NIV+IPI naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię, zgodnie z uwzględnioną w analizie krzywą czasu trwania leczenia (DoT). Zgodnie z zapisami PL, podczas stosowania NIV + IPI w określonych przypadkach możliwe jest okresowe zawieszenie lub przerwanie terapii. W związku z tym w modelu w ramieniu NIV + IPI u pacjentów pozostających w stanie „brak progresji choroby”, jednak nie leczonych aktywnie, konserwatywnie naliczany jest koszt monitorowania w ramach PL. W ramieniu SoC stan PFS jest tożsamy z aktywnym leczeniem, zatem koszt monitorowania odpowiada monitorowaniu uwzględnionemu w ramach schematów leczenia stosowanych w SoC.

W modelu pacjentom przypisany jest również koszt monitorowania kolejnej linii leczenia. Jest to koszt skumulowany, naliczany jednorazowo wszystkim pacjentom opuszczającym stan „brak progresji choroby” wyznaczony z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów leczenia oraz czasu trwania terapii kolejnej linii.

W modelu uwzględniono dodatkowo koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby. W celu uwzględnienia kosztów monitorowania pacjentów w okresie po zakończeniu kolejnej linii terapii (kiedy nie jest już uwzględniane prowadzenie aktywnego leczenia) w analizie podstawowej do stanu po progresji choroby przypisano koszt monitorowania, jak dla chemioterapii standardowej. Ze względu na ograniczenia techniczne modelu, koszty monitorowania terapii kolejnej linii są naliczane podwójnie – jednocześnie jako monitorowanie kolejnej linii leczenia, jak i jako koszty monitorowania stanu pacjentów po progresji choroby. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów monitorowania stanu pacjentów po progresji choroby (scenariusz K-4).

3.7.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 o częstości występowania $\geq 2\%$ pacjentów. Założono, że leczenie zdarzeń niepożądanych wiąże się z hospitalizacją pacjenta.

OBWODOWA NEUROPATIA CZUCIOWA

Koszty wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Koszty leczenia neuropatii czuciowej

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
A25 Zabiegi na nerwach obwodowych	5 405	5 203,74 zł
A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	3 102	7 997,94 zł
A31 Choroby nerwów obwodowych	7 407	2 646,61 zł
Średnia ważona:		4 558,20 zł

ANEMIA I TROMBOCYTOPENIA

Koszt leczenia anemii i trombocytopenii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla następujących grup JGP:

- S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni,
- S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia,
- S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona < 2 dni [49].

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Koszty leczenia anemii i trombocytopenii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni	8 225	5 866,41 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 1 dnia	16 094	1 908,92 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona < 2 dni	12 967	592,37 zł
Średnia ważona		2 324,05 zł

DUSZNOŚCI

Koszty wystąpienia duszności oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Koszty leczenia duszności

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
D37E Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	4 218	2 688,41 zł
D37F Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	6 266	2 002,33 zł
Średnia ważona:		2 278,36 zł

ZWIĘKSZENIE AKTYWNOŚCI LIPAZY

Koszty wystąpienia zwiększonej aktywności lipazy oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla trzech grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Koszty leczenia zwiększonej aktywności lipazy

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
G36 Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu	5 911	21 276,15 zł
G37 Ostre zapalenie trzustki	16 253	5 048,02 zł
G38 Przewlekłe choroby trzustki	8 835	3 237,67 zł
Średnia ważona:		7 626,49 zł

ZAPALENIE JELITA GRUBEGO

Koszty wystąpienia zapalenia jelita grubego oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszty leczenia zapalenia jelita grubego

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
F58E Choroby zapalne jelit > 65 r.ż.	10 048	6 689,69 zł
F58F Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	12 412	4 506,71 zł
Średnia ważona:		5 483,32 zł

GORĄCZKA I PYREKSJA

Koszty wystąpienia gorączki oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla dwóch grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Koszt ten przypisano również do kosztów leczenia pyreksji. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Koszty leczenia gorączki i pyreksji

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
S55E Gorączka niejasnego pochodzenia >65 r. ż.	480	2 485,82 zł
S55F Gorączka niejasnego pochodzenia <66 r. ż.	1 801	1 451,72 zł

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
Średnia ważona:		1 669,33 zł

KRWAWIENIA/KRWOTOKI

Koszty wystąpienia krwawień/krwotoków oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2020 określonych dla siedmiu grup JGP [49], w ramach których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszty leczenia krwawień/krwotoków

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
A48 – Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	54 516	11 392,60 zł
A49 – Udar mózgu - leczenie > 3 dni	12 846	6 063,61 zł
A50 – Udar mózgu - leczenie	12 536	5 748,75 zł
A51 – Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	9 779	13 429,31 zł
F61 – Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	186	23 867,30 zł
F62 – Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	10 670	5 445,70 zł
F66 – Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze	11 694	2 651,85 zł
Średnia ważona:		8 874,15 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, dla których odnaleziono dokładnie jedną grupę JGP wyceniono na podstawie średnich wartości hospitalizacji w roku 2020 [49].

Tabela 48.
Koszty hospitalizacji związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP		Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
	Kod grupy	Nazwa grupy		
Ból brzucha	F46	Choroby jamy brzusznej	48 418	1 783,61 zł
Zwiększenie aktywności ALT				
Zwiększenie aktywności AST	G16	Ostre choroby wątroby	4 718	4 099,28 zł
Zwiększenie aktywności transaminaz				
Anoreksja	K27	Zaburzenia odżywienia	22 035	3 132,19 zł
Nadciśnienie	E88	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	19 076	1 523,80 zł
Hipokaliemia	K26	Zaburzenia wodno - elektrolitowe	7 014	1 960,24 zł

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP		Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2020 roku
	Kod grupy	Nazwa grupy		
Zapalenie błony śluzowej	C57	Inne choroby gardła, uszu i nosa	25 392	1 084,13 zł
Neuropatia	A31	Choroby nerwów obwodowych	7 407	2 646,61 zł
Zanokcica				
Wysypka				
Zaburzenia skóry	J49	Łagodne choroby dermatologiczne	13 323	1 247,25 zł
Toksyczność skóry				
Proteinuria	L86	Badania w zakresie dróg moczowych	1 621	831,78 zł
Zatorowość płucna	D16	Zator płucny	13 288	5 334,56 zł
Zapalenie gruczołu krokowego	L46	Choroby gruczołu krokowego	4 880	1 195,37 zł

Koszty wystąpienia biegunki, neutropenii, nudności i wymiotów oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [50]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2020 [51]. Koszty gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych. Ponadto korzystając z założeń modelu globalnego koszty neutropenii przypisano również do kosztów leczenia leukopenii. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 49.

Koszty leczenia biegunki, nudności, wymiotów, neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	3 292,22 zł
Nudności	2 860,00 zł	3 292,22 zł
Wymioty	2 860,00 zł	3 292,22 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	6 643,48 zł
Gorączka neutropeniczna	-	6 643,48 zł
Leukopenia	-	6 643,48 zł

Dla astenii, zmęczenia, zaparć i odwodnień, ponieważ nie ma możliwości wiarygodnego oszacowania kosztów leczenia tych zdarzeń niepożądanych na podstawie hospitalizacji rozliczanych w ramach JGP lub na podstawie publikacji Ługowska 2012, w obliczeniach przyjęto, że są one równe kosztowi świadczenia specjalistycznego 2-typu W12.

Tabela 50.
Koszty leczenia ambulatoryjnego

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy świadczeń	Koszt NFZ
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75 zł

3.7.6. Koszty kolejnej linii leczenia

W modelu uwzględniono koszty kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii porównywanymi interwencjami. Udziały poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii zostały wyznaczone na podstawie konsensusu polskich ekspertów oraz wyników badania ankietowego. W szczególności uwzględniono oszacowane na podstawie wspomnianych danych:

- podział populacji docelowej ze względu na stosowaną linię leczenia (szczegóły w Tabela 23);
- odsetek pacjentów rozpoczynających kolejną linię leczenia dla leczonych w danej linii;

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

- rozkład terapii stosowanych w poszczególnych liniach leczenia:
 - dla SoC: rozkład terapii stosowanych obecnie (szczegóły w rozdziale 3.7.1.3.1);
 - dla NIV + IPI: rozkład terapii stosowanych po NIV + IPI wskazany w ankiecie.

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

paliatywna i hospicyjna oszacowano koszt osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym.

Tabela 56.
Koszt opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,65 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,08 zł	1,00

Na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami wyznaczono średni ważony koszt jednostkowy w 2021 r., gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	339,45 zł	7139109	56,4%	30	10 183,57 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,08 zł	5522799	43,6%	30	1 622,35 zł
Średni koszt					6 449,39 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, znanej również jako model AUC z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby”, „zgon”.
- Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 50 lat).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- Charakterystykę pacjentów (masa i powierzchnia ciała determinujące zużycie leków, wiek i odsetek kobiet determinujące śmiertelność w populacji ogólnej) określono na podstawie danych z badania CheckMate 142.
- Efektywność NIV + IPI i SoC i, tym samym, przynależność do stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, określone zostały przez krzywe PFS i OS. Uwzględniono krzywe parametryczne dopasowane:
 - dla NIV + IPI do danych z badania CheckMate 142 [redacted], [redacted],
 - [redacted], [redacted]
- Czas trwania leczenia NIV + IPI przyjęto zgodnie z krzywymi Kaplana-Meiera dla DoT z badania CheckMate 142, które ekstrapolowano po 58,7 miesiącach.
- W ramieniu SoC założono, że leczenie kontynuowane jest do chwili wystąpienia progresji (zgodnie z krzywą PFS).
- Dawkowanie leków ustalono na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego (NIV + IPI), zapisów obecnie dostępnego programu lekowego B.4 oraz w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych, wytyczne PTOK [12, 25], AHS (ang. *Alberta Health Services*) [26] oraz NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) [27, 28].
- Częstość stosowania kolejnej linii terapii oraz rozkład terapii stosowanych w kolejnej linii terapii ustalono na podstawie konsensusu polskich ekspertów oraz wyników uzupełniającego badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów.
- Czas trwania kolejnej linii terapii określono na podstawie publikacji Seal 2014 [35] i wynosi on 4,6 miesiąca niezależnie od stosowanych schematów.

- Częstość występowania działań niepożądanych określono na podstawie wyników badania CheckMate 142 (dla NIV + IPI) oraz badań dla pojedynczych terapii wchodzących w skład SoC (dane zaimplementowane w modelu przez jego autorów).
- Użyteczności stanów zdrowia zostały określone w zależności od stanu zdrowia w oparciu o dane z badania CORRECT [31]. Dodatkowo uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Koszt terapii kolejnej linii naliczany jest w całości jednorazowo wszystkim pacjentom opuszczającym stan „brak progresji choroby”.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku preparatu Opdivo® oraz Yervoy® treść proponowanej umowy podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu, w którym wyróżniono następujące stany:

- brak progresji choroby – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- progresja choroby – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (DoT). W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty. Wśród pacjentów przebywających w stanie „brak progresji choroby” za pomocą krzywej DoT wyznaczany jest odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz.3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz.3.3).

5. Wyniki

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 65.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Settings</i> Komórki D17, D19, D20
H	Horyzont (50 lat)	20 lat	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D13
M-1	Masa ciała pacjentów (73,7 kg)	Wartość podstawowa -10%	Rozdz. 3.1	Arkusz <i>Settings</i> Komórka H37
M-2		Wartość podstawowa +10%		
P-1	Powierzchnia ciała pacjentów (1,77 m ²)	Wartość podstawowa -10%	Rozdz. 3.2	Arkusz <i>Settings</i> Komórka H39
P-2		Wartość podstawowa +10%		
E-1	Sposób porównania NIV + IPI vs SoC		Rozdz. 3.2	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D44
E-2	Krzywa OS NIV (rozkład log-logistyczny)	Gamma	Rozdz. 3.2	Arkusz <i>Overall survival</i> Komórka C943
E-3		Uogólniony gamma		
E-4	Krzywa PFS NIV (rozkład sklejany z 2 węzłami – normalny)	Sklejany z 2 węzłami – hazard	Rozdz. 3.2	Arkusz <i>Progression-free survival</i> Komórka C943
E-5		Uogólniony gamma		
Z-1	Zużycie NIV + IPI (zgodne z przyjętą krzywą DoT (100%))	Wartość podstawowa -10% (90%)	Rozdz. 3.3	Arkusz <i>Settings</i> Komórka D46
Z-2		Wartość podstawowa +10% (110%)		

Scenariusz	Zmieniający parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
U-1		Użyteczności dla stanu PF zależne od terapii (NIV + IPI – 0,839 SoC – 0,74)		
U-2	Użyteczności stanów zdrowia (użyteczności zależne od stanów zdrowia: PF=0,74, PD=0,59)	Użyteczności dla stanu PF dla aktywnego leczenia zależne od terapii (NIV + IPI – 0,841 SoC – 0,74 Brak aktywnego leczenia – 0,74)	Rozdz. 3.4	Arkusz <i>Utility</i> Komórka C11
U-3		Użyteczności dla stanu PF zależne od terapii (NIV + IPI – 0,767 SoC – 0,74)		Arkusz <i>Utility</i> Komórki C11, D15
K-1	Udziały terapii wchodzących w skład komparatora (dane polskie na podstawie konsensusu ekspertów i badania ankietowego)	██████████	Rozdz. 3.7.1.3	Arkusz <i>Komparator</i> Komórka AD12
K-2	Koszt kwalifikacji do leczenia	Brak kosztu kwalifikacji		Arkusz <i>Treatment costs</i> Komórka H607
K-3	██████████	████████████████████	Rozdz. 3.7.3	
K-4	Koszt monitorowania w stanie po progresji (jak dla chemioterapii standardowej - 124 zł)	Brak kosztu monitorowania	Rozdz. 3.7.4	Arkusz <i>Disease management costs</i> Komórka K35
S-1	Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia (██████)	100%		Arkusz <i>Treatment costs</i> Komórki F671, T671
S-2		9,2 miesiące	Rozdz. 3.7.5	
S-3	Czas trwania kolejnej linii leczenia (4,6 miesiące)	2,3 miesiące		Arkusz <i>Treatment costs</i> Komórki F677, T677
S-4		NIV: 9,2 miesiące SoC: 4,6 miesiące		

6.2. Wyniki

[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]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE (przez PubMed) oraz strony agencji HTA pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.2. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikacje Chu 2018 [55] oraz analizę ekonomiczną dla NIV + IPI złożoną do brytyjskiej agencji NICE [34], na podstawie których przeprowadzono walidację konwergencji.

Tabela 70.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Chu 2018		NICE 2021	
Populacja	Przerzutowy rak jelita grubego z MSI-H/dMMR		Wcześniej leczony przerzutowy rak jelita grubego z MSI-H/dMMR	
Interwencja	NIV + IPI		NIV + IPI	
Komparator	mFOLFOX6 + cetuksymab	triflurydyna + typiracyl	FOLFIRI FOLFOX Triflurydyna + typiracyl Irynotekan BSC	
Struktura modelu	Model Markowa		PSM	
Stopa dyskontowa	3%		3,5%	
Horyzont czasowy	Dożywotni		Dożywotni	
Użyteczności stanów zdrowia	Na podstawie różnych źródeł danych, m.in. CheckMate 142 (dla NIV + IPI) i CORRECT (dla komparatorów)		Na podstawie badania CORRECT	
QALY^a	Interwencja	9,44	9,25	Brak danych
	Komparator	1,63	0,07	0,376 – 0,877
	Różnica	7,81	9,18	Brak danych

Parametr/wynik	Chu 2018		NICE 2021	
LY ^a	Interwencja	10,69	10,69	Brak danych
	Komparator	2,72	0,74	0,599 – 1,384
	Różnica	7,97	9,95	Brak danych

a) przedstawiono zakres wyników z porównań uwzględnionych w analizie PSM - *partitioned survival model*

W odnalezionych publikacjach przedstawiono wyniki analiz kosztów-użyteczności dla terapii NIV + IPI stosowanej w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z MSI-H/dMMR. Analiza Chu 2018 została opracowana z wykorzystaniem modelu Markowa, z kolei w raporcie NICE wykorzystano *partitioned survival model*. W obydwu analizach modelowanie PFS oraz OS dla NIV + IPI przeprowadzono na podstawie krzywych przeżycia z badania klinicznego CheckMate 142, a obliczenia przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki odnalezionych analiz porównano z wynikami niniejszej analizy dostosowanej w zakresie uwzględnionych danych dotyczących skuteczności NIV + IPI (dane bez dostosowania metodą MAIC), stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych (odpowiednio 3% i 3,5%) oraz wartości użyteczności w stanie PF dla NIV + IPI (0,87 w przypadku dostosowania do analizy Chu 2018). Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Chu 2018 (vs mFOLFOX6 +cetuksymab)	Chu 2018 (vs triflurydyna + typiracyl)	[REDACTED]	NICE 2021	[REDACTED]	
QALY	Interwencja	9,44	9,25	[REDACTED]	Brak danych	[REDACTED]
	Komparator	1,63	0,07	[REDACTED]	0,376 – 0,877	[REDACTED]
	Różnica	7,81	9,18	[REDACTED]	Brak danych	[REDACTED]
LY	Interwencja	10,69	10,69	[REDACTED]	Brak danych	[REDACTED]
	Komparator	2,72	0,74	[REDACTED]	0,599 – 1,384	[REDACTED]
	Różnica	7,97	9,95	[REDACTED]	Brak danych	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Nie zidentyfikowano długoterminowych badań obserwacyjnych oceniających skuteczność terapii NIV + IPI. Jedynym badaniem obserwacyjnym zidentyfikowanym w ramach analizy klinicznej, którego wyniki można porównać z wynikami niniejszej analizy jest badanie Corti 2021 [56]. Badanie to przeprowadzono wśród pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H poddanych immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych (w tym m.in. NIV + IPI). W badaniu Corti 2021 terapię NIV + IPI otrzymało 53 pacjentów z mCRC z potwierdzoną obecnością dMMR/MSI-H, przy czym nie przedstawiono ich szczegółowej charakterystyki, szczegółów nt. dawkowania niwolumabu i ipilimumabu (można przypuszczać, że dawkowanie było zgodne opisywanym w badaniu CheckMate 142) ani informacji nt. długości okresu leczenia poddanych badaniu pacjentów (mediana okresu obserwacji wynosiła 31 mies.). [REDACTED]

[REDACTED]

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

WNIOSKI

[Redacted text block]

Terapia skojarzona niwolumabem z ipilimumabem stanowi jedyną zarejestrowaną opcję terapeutyczną o potwierdzonej wysokiej skuteczności klinicznej w populacji pacjentów z dMMR/MSI-H mCRC po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną. Immunoterapia ta jest wskazywana jako najskuteczniejsza i preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej wśród chorych z dMMR/MSI-H mCRC. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę znacznej poprawy rokowania pacjentom z dMMR/MSI-H mCRC.

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania CheckMate 142. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie. Odpowiednie parametry były testowane w ramach analizy wrażliwości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji dla NIV + IPI modelowane są za pomocą krzywych przeżycia estymowanych w modelu ekonomicznym na podstawie danych surowych z badań CheckMate 142 [REDACTED]. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Udziały schematów stosowanych w ramach komparatora (SoC) i leków stosowanych w kolejnej linii leczenia ustalono w oparciu o dane polskie (aby w możliwie najlepszy sposób odzwierciedlić dane kosztowe). Tym samym uwzględnione koszty mogą różnić się od kosztów, które musiałyby zostać poniesione w celu uzyskania efektów leczenia zakładanych w analizie. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane pacjentom, u których wystąpi progresja. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Aktualnie dostęp do terapii stosowanych w mCRC finansowanych ze środków publicznych w Polsce obejmuje:

- chemioterapię opartą o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina):
 - w monoterapii,
 - w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anti-VEGF (bewacyzumab, aflibercept);
- terapię opartą o triflurydynę/typiracyl;
- terapię anti-VEGF w monoterapii (cetuksymab, panitumumab).

Do tej pory w leczeniu mCRC w Polsce nie jest finansowana immunoterapia. Niwolumab i ipilimumab to ludzkie przeciwciała monoklonalne, których działanie charakteryzuje się stosunkowo małą inwazyjnością leczenia oraz akceptowalną toksycznością. Dotychczasowo stosowane leczenie nie ukierunkowuje terapii względem dMMR/MSI-H.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*), w którym rozkład kohorty pacjentów na poszczególne stany w modelu wyznaczany jest bezpośrednio na podstawie wartości krzywych przeżycia w kolejnych cyklach. Taka struktura modelu jest szeroko stosowana w modelach farmakoekonomicznych, zwłaszcza w przypadku, gdy przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji stanowią podstawowe punkty końcowe wskazujące na efektywność analizowanych interwencji. Niewątpliwą zaletą tak skonstruowanych obliczeń jest z jednej strony łatwość i przejrzystość przeprowadzonych obliczeń, z drugiej zaś stosunkowo duża elastyczność w definiowaniu poszczególnych czynników wpływających na uzyskiwane efekty zdrowotne oraz koszty terapii. Jednym z ograniczeń przeprowadzonych obliczeń jest konieczność ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badań uwzględnionych w analizie. Ograniczenie takie dotyczy jednak wszystkich modeli farmakoekonomicznych uwzględniających dożywno horyzont czasowy. Patrząc indywidualnie na model przygotowany w ramach niniejszej analizy, należy podkreślić, że przeżycie pacjentów stosujących SoC jest modelowane z wysokim poziomem wiarygodności, na co wskazują zarówno dane zastosowane do modelowania oraz poziom dopasowania krzywych parametrycznych do danych, jak również przeprowadzona walidacja zewnętrzna. Ekstrapolacja danych dla NIWO+IPI związana jest z niepewnością ze względu na czas obserwacji w badaniu (51 miesięcy), który, mimo iż relatywnie

11. Bibliografia

1. ██████████ (2021) Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. HTA Consulting 2021.
2. Colon cancer. Dostęp: <https://www.chemoexperts.com/colon-cancer.html> (30.6.2021).
3. Kułakowski A, Skowrońska-Gardas A (red.). *Onkologia*. Warszawa 2014.
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25(Supplement 3):iii1–iii9.
5. Wierzbicki P, Adrych K, Kartanowicz D, Wypych J, Stanisławowski M, Dobrowolski S. (2009) Niestabilność mikrosatelitarna w przewlekłych zapalnych chorobach jelita grubego i w raku jelita grubego. *Ann Acad Med Gedan* 39:163–171.
6. Eso Y, Seno H. (2020) Current status of treatment with immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic cancers. *Therap Adv Gastroenterol* 13:175628482094877.
7. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.
8. SEER. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (29.6.2021).
9. Łacko A. (2011) Rak jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych XXIV(2)*:137–145.
10. Compton C. (2021) Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer> (6.7.2021).
11. Aasebø KØ, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist P, Eide GE, Ponten F, Pfeiffer P, Glimelius B, Sorbye H. (2019) Consequences of a high incidence of microsatellite instability and *BRAF*-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med* 8(7):3623–3635.
12. Herman R, Reguła J, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak okrężnicy *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2015.
13. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (16.7.2021).
14. ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (16.7.2021).
15. (2021) Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24 czerwca 2021 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)4299(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „OPDIVO - niwolumab”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152127/dec_152127_pl.pdf.
16. (2021) Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24 czerwca 2021 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją K(2011)5192(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Yervoy - ipilimumabu”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152128/dec_152128_pl.pdf (16.7.2021).
17. FDA. (2018) FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>.
18. (2021) Raport ze spotkania Ekspertów nt. stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu raka jelita grubego. BMS.
19. Badanie ankietowe. HTA Consulting 2021.
20. ██████████ Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo®) i ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego. HTA Consulting 2021.
21. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (1.12.2021).
22. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (12.11.2021).

23. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
24. Technical report. Cost-effectiveness for nivolumab + ipilimumab in pretreated MSI-H/dMMR mCRC. BMS.
25. Bujko K, Herman R, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak odbytnicy *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2015.
26. AHS. (2021) Metastatic colorectal cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf> (7.7.2021).
27. NCCN. (2021) Colon cancer. Version 3.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (7.7.2021).
28. NCCN. (2021) Rectal cancer. Version 2.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (7.7.2021).
29. Andre T, Lonardi S, Wong KYM, Morse M, McDermott RS, Hill AG, Hendlish A, Lenz H-J, Leach JW, Moss RA, Cao ZA, Ledeine J-M, Chan E, Kopetz S, Overman MJ. (2017) Combination of nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 study. *JCO* 35(15_suppl):3531–3531.
30. [REDACTED]
31. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz H-J, Goldberg RM, i in. (2013) Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381(9863):303–312.
32. (2021) Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. AOTMiT Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>.
33. [REDACTED]
34. Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716/documents/committee-papers> (3.12.2021).
35. Seal B, Chastek B, Kulakodlu M, Valluri S. (2015) Differences in survival for patients with metastatic colorectal cancer by lines of treatment received and stage at original diagnosis. *Int J Clin Pract* 69(2):251–258.
36. Single Technology Appraisal. Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers> (8.12.2021).
37. (2017) Analiza ekonomiczna. Triflurydyna/tipiracyl (Lonsurf) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. HealthQuest Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5076-097-2017-zlc> (22.9.2021).
38. Single Technology Appraisal. Trifluridine with tipiracil hydrochloride for treating metastatic colorectal cancer after standard therapy [ID876]. Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/documents/committee-papers> (22.9.2021).
39. (2017) SMC detailed advice for trifluridine/tipiracil (Lonsurf). SMC Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2441/trifluridine_tipiracil_lonsurf_final_jan_2017_for_website.pdf (22.9.2021).
40. Stein D, Joulain F, Naoshy S, Iqbal U, Muszbek N, Payne KA, Ferry D, Goey SH. (2014) Assessing health-state utility values in patients with metastatic colorectal cancer: a utility study in the United Kingdom and the Netherlands. *Int J Colorectal Dis* 29(10):1203–1210.
41. Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, Flowers CR. (2015) Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 33(32):3727–3732.
42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (26.11.2021).

43. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8080.html> (30.11.2021).
44. Zarządzenie Nr 190/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 listopada 2021r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1902021dgl,7446.html> (3.12.2021).
45. Zarządzenie Nr 72/2021/DGL-tekst ujednolicony Prezesa NFZ z dnia 2 grudnia 2021r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722021dgl-tekst-ujednolicony,7449.html> (3.12.2021).
46. Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 października 2021r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1772021dsoz,7434.html> (30.11.2021).
47. Programy lekowe - choroby onkologiczne. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne> (9.12.2021).
48. (2021) Proponowany program lekowy B.4. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).
49. Statystyka NFZ - Statystyka Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (3.12.2021).
50. Lugowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
51. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych> (3.12.2021).
52. Wyszukiwanie świadczeń - informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (3.12.2021).
53. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (3.12.2021).
54. Zarządzenie Nr 1/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12021dsoz,7288.html> (3.12.2021).
55. Chu JN, Choi J, Ostvar S, Torchia JA, Reynolds KL, Tramontano A, Gainor JF, Chung DC, Clark JW, Hur C. (2019) Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer. *Cancer* 125(2):278–289.
56. Corti F, Lonardi S, Intini R, Salati M, Fenocchio E, Belli C, Borelli B, Brambilla M, Prete AA, Quarà V, Antista M, Fassan M, Morano F, Spallanzani A, Ambrosini M, i in. (2021) The Pan-Immune-Inflammation Value in microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer* 150:155–167.
57. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
58. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>.
59. (2020) AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (12.2.2020).
60. CADTH. (2020) CADTH -- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (12.2.2020).
61. HAS - Haute Autorité de Santé. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels (26.11.2020).
62. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (14.12.2018).
63. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (9.1.2018).
64. SMC - Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.11.2020).
65. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (27.10.2021).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Udziały poszczególnych terapii w SoC – analiza podstawowa.....	15
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	23
Tabela 3.	Charakterystyki początkowe pacjentów – dane uwzględnione w analizie podstawowej.....	28
[REDACTED]		
Tabela 6.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI.....	32
Tabela 7.	Przeżycie całkowite oraz przeżycia warunkowe na podstawie badania CheckMate 142 w porównaniu z danymi zewnętrznymi	34
Tabela 8.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI.....	35
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Tabela 11.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych DoT z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI.....	42
Tabela 12.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie	44
Tabela 13.	Wartości użyteczności pacjentów z mCRC w badaniu CheckMate 142 w ramieniu NIV + IPI.....	46
Tabela 14.	Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC w badaniu CheckMate 142	46
Tabela 15.	Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC w badaniu CORRECT – dane uwzględnione w analizie podstawowej.....	47
Tabela 16.	Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów – analiza wrażliwości.....	47
Tabela 17.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie	48
Tabela 18.	Dawkowanie NIV oraz IPI wg zapisów programu lekowego – dane uwzględnione w analizie	49
Tabela 19.	Dawkowanie leków z PL B.4 uwzględnione w analizie ^a	50
Tabela 20.	Dawkowanie leków w schematach chemioterapii – dane uwzględnione w analizie	50
Tabela 21.	Cena preparatu Opdivo®	51
Tabela 22.	Cena preparatu Yervoy®.....	52
Tabela 23.	Podział populacji docelowej ze względu na stosowaną linię leczenia na podstawie konsensusu polskich ekspertów.....	52
Tabela 24.	Udziały terapii w zależności od linii leczenia na podstawie konsensusu polskich ekspertów.....	52
Tabela 25.	Schematy chemioterapii w zależności od linii leczenia – wyniki uzupełniającego badania ankietowego ^a	53
Tabela 26.	Udziały leków w grupach anti-EGFR oraz anti-VEGF.....	54
Tabela 27.	Udziały poszczególnych terapii w SoC – analiza podstawowa.....	54
[REDACTED]		
Tabela 29.	Koszty substancji – dane przyjęte w analizie.....	56
Tabela 30.	Koszt leków (średnia z okresu 09.2020-08.2021) stosowanych w schematach CTH.....	57
Tabela 31.	Koszty leków uwzględnione w analizie - interwencja.....	57
Tabela 32.	Koszty leków uwzględnione w analizie - komparator.....	57
Tabela 33.	Koszt podania leków w programach lekowych	58

Tabela 34.	Koszt podania CTH i innych leków z katalogu chemioterapii.....	59
Tabela 35.	Podsumowanie kosztów podania schematów uwzględnionych w analizie	59
Tabela 36.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	60
Tabela 37.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	60
Tabela 38.	Koszty badań genetycznych w ramach kwalifikacji do terapii NIV + IPI – założenia analizy	61
Tabela 39.	Koszty monitorowania - NIV + IPI oraz pozostałe terapie z PL B.4	61
Tabela 40.	Koszty monitorowania – schematy CTH.....	62
Tabela 41.	Koszty leczenia neuropatii czuciowej.....	63
Tabela 42.	Koszty leczenia anemii i trombocytopenii.....	63
Tabela 43.	Koszty leczenia duszności.....	63
Tabela 44.	Koszty leczenia zwiększonej aktywności lipazy.....	64
Tabela 45.	Koszty leczenia zapalenia jelita grubego.....	64
Tabela 46.	Koszty leczenia gorączki i pyreksji	64
Tabela 47.	Koszty leczenia krwawień/krwotoków.....	65
Tabela 48.	Koszty hospitalizacji związane ze zdarzeniami niepożądanymi	65
Tabela 49.	Koszty leczenia biegunki, nudności, wymiotów, neutropenii, gorączki neutropenicznej i leukopenii.....	66
Tabela 50.	Koszty leczenia ambulatoryjnego.....	67
Tabela 51.	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię – na podstawie konsensusu polskich ekspertów.....	67
Tabela 52.	Udziały terapii stosowanych po niepowodzeniu terapii NIV + IPI w przypadku wprowadzenia jej refundacji – wyniki badania ankietowego.....	67
Tabela 53.	Odsetek pacjentów kontynuujących terapię – na podstawie konsensusu polskich ekspertów.....	68
Tabela 54.	Udziały terapii w kolejnych liniach leczenia na podstawie konsensusu polskich ekspertów i wyników badania ankietowego ^a	68
Tabela 55.	Koszty kolejnej linii leczenia	69
Tabela 56.	Koszt opieki terminalnej.....	70
Tabela 57.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	70
Tabela 58.	Wyniki oceny klinicznej NIV + IPI vs SoC.....	73
Tabela 59.	Wyniki analizy kosztów NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS [zł]	73
Tabela 60.	Współczynnik ICUR i ICER – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS	74
Tabela 61.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS.....	74
Tabela 62.	Wyniki analizy kosztów NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS [zł]	75
Tabela 63.	Współczynnik ICUR i ICER – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS.....	75
Tabela 64.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS.....	75
Tabela 65.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	81
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, cz. I	84
Tabela 67.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, cz. II	85
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, cz. I	88
Tabela 69.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, cz. II	89
Tabela 70.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji.....	91
Tabela 71.	Porównanie wyników opublikowanych analiz z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie.....	92
Tabela 72.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	106
Tabela 73.	Wyniki analiz wrażliwości, współczynniki CUR i CER – perspektywa NFZ, z RSS	109
Tabela 74.	Wyniki analiz wrażliwości, współczynniki CUR i CER – perspektywa NFZ, bez RSS	110
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz CL	113
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC).....	114
Tabela 77.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	115

Tabela 78.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC	117
Tabela 79.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI.....	118
Tabela 80.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI (ocena badacza)	120
Tabela 81.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate 142 dla NIV + IPI (ocena komisji).....	121
Tabela 82.	Koszt cetuksymabu – dane z przetargów i limit finansowania	121
Tabela 83.	Koszt panitumumabu – dane z przetargów i limit finansowania	122
Tabela 84.	Koszt bewacyzumabu – dane z przetargów, limit finansowania i cena z danych DGL.....	122
Tabela 85.	Koszt afliberceptu – dane z przetargów i limit finansowania.....	123
Tabela 86.	Koszt triflurydyny + typiracylu – dane z przetargów i limit finansowania.....	124
Tabela 87.	Przebieg leczenia oraz rozpowszechnienie terapii wśród pacjentów w stadium III nieoperacyjnym i stadium IV	124
Tabela 88.	Schematy chemioterapii w zależności od linii leczenia – wyniki badania ankietowego	125
Tabela 89.	Sposób rozliczania badań molekularnych – wyniki badania ankietowego	125
Tabela 90.	Sposób rozliczania badań molekularnych – wyniki badania ankietowego	126
Tabela 91.	Diagnostyka MSI-H – wyniki badania ankietowego	126

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla NIV + IPI.....	31
Wykres 2.	Krzywe OS dla NIV + IPI uwzględnione w analizie podstawowej (log-logistyczna) i analizie wrażliwości (scenariusz E-3 i scenariusz E-4)	33
Wykres 3.	Krzywa OS dla NIV + IPI uwzględniona w analizie wrażliwości (scenariusz E-1).....	35
Wykres 4.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla NIV + IPI.....	36
Wykres 5.	Krzywe PFS dla NIV + IPI uwzględnione w analizie podstawowej (sklejany z 2 węzłami – normalny) i analizie wrażliwości (scenariusz E-4 i E-5).....	37
Wykres 6.	Krzywa PFS dla NIV + IPI uwzględniona w analizie wrażliwości (scenariusz E-1).....	37
Wykres 7.	Krzywa OS dla SoC uwzględniona w analizie podstawowej.....	39
Wykres 8.	Krzywa PFS/TTNT dla SoC uwzględniona w analizie podstawowej.....	40
Wykres 9.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe DoT dla NIV + IPI	43
Wykres 10.	Krzywa czasu trwania leczenia (DoT) dla NIV + IPI uwzględniona w analizie podstawowej	43
Wykres 11.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY– NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS	76
Wykres 12.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY– NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS	77
Wykres 13.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY– NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS	77
Wykres 14.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY– NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS	78
Wykres 15.	Krzywa opłacalności względem QALY – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS	79
Wykres 16.	Krzywa opłacalności względem LY – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, z RSS.....	79
Wykres 17.	Krzywa opłacalności względem QALY – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS	80
Wykres 18.	Krzywa opłacalności względem LY – NIV + IPI vs SoC – perspektywa NFZ, bez RSS.....	80
Wykres 19.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla NIV + IPI.....	118
Wykres 20.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla NIV + IPI (ocena badacza)	119
Wykres 21.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla NIV + IPI (ocena komisji).....	120

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura 3-stanowego modelu partitioned survival.....	20
------------	--	----

Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja..... 114

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 72.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
analizę podstawową	Rozdz. 5
analizę wrażliwości	Rozdz. 6
przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1, A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynkach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5 Rozdz. 5
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. A.1
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdz. 2.10
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. A.1.1
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 65
uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 65
oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdz. 6
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdz. 2.5
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 2.6

Wymaganie	Rozdział
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks A
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy – współczynniki CUR/CER i odpowiednie ceny progowe

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

Kategoria	Wariant A						Wariant B					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Wariant A						Wariant B					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
1												
2												
3												

Kategoria	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4		Kategoria 5		Kategoria 6	
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 4.1	Podkategoria 4.2	Podkategoria 5.1	Podkategoria 5.2	Podkategoria 6.1	Podkategoria 6.2
1	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
2	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
3	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
4	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
5	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
6	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
7	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
8	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
9	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
10	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
11	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
12	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
13	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
14	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
15	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
16	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
17	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
18	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
19	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2
20	1.1	1.2	2.1	2.2	3.1	3.2	4.1	4.2	5.1	5.2	6.1	6.2

A.2. Przegląd analiz ekonomicznych

A.2.1. Strategia wyszukiwania i selekcja badań

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania NIV w skojarzeniu z IPI w leczeniu zaawansowanego mCRC u dorosłych pacjentów z dMMR lub MSI-H przeszukano bazy danych PubMed [57], oraz CL (*Cochrane Library*) [58], a także strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT [59],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [60],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [61],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [62],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [63],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [64].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 20 sierpnia 2021. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 75).

Tabela 75.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz CL

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	PubMed	CL
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	5 378 279	175 295
#2	cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR malignant OR malignancy OR malignancies OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas	5 089 472	241 538
#3	colon OR colonic OR sigmoid OR rectum OR rectal OR colorectum OR colorectal	532 438	45 063
#4	#2 AND #3	338 995	26 818
#5	#4 OR "Colorectal neoplasms" [MeSH] OR CRC OR mCRC	357 650	27 563
#6	nivolumab OR nivolumab [MeSH] OR opdivo OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558	6 937	2 045
#7	ipilimumab OR ipilimumab [MeSH] OR yervoy OR MDX-010 OR "MDX 010" OR MDX010 OR BMS-734016 OR "BMS 734016" OR BMS734016 OR MDX-CTLA-4 OR "MDX CTLA 4" OR MOAB-CTLA-4 OR "MOAB CTLA 4"	11 507	1 357
#8	#1 AND #5 AND #6 AND #7	10	6
Data ostatniego przeszukania: 20 sierpnia 2021			

Tabela 76.

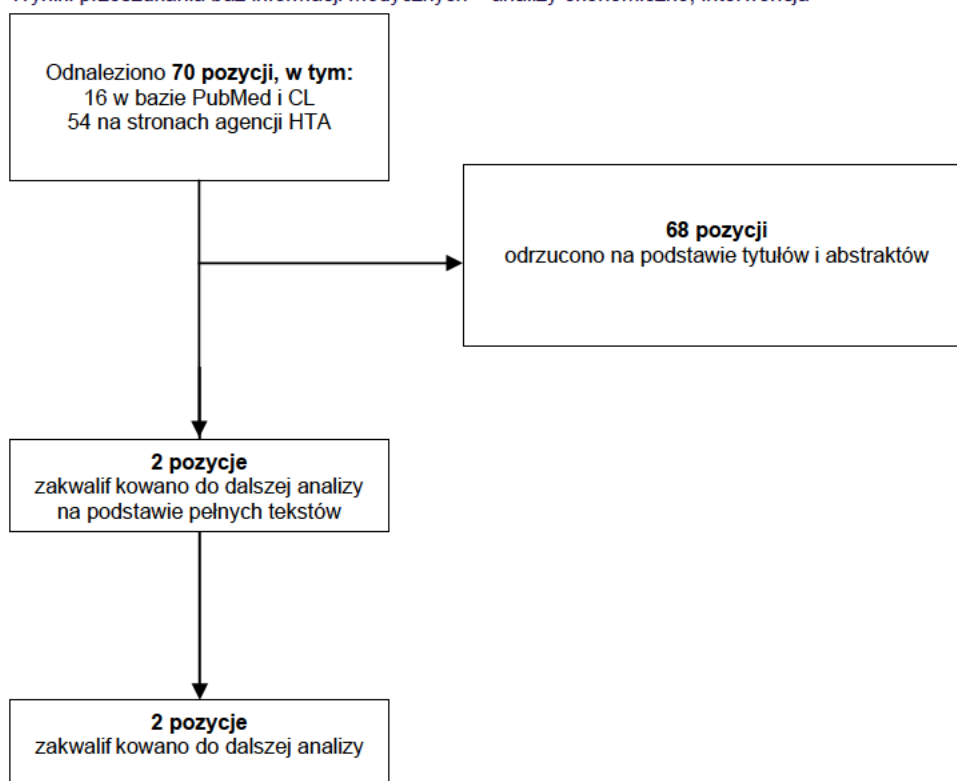
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>opdivo, yervoy</i>	2	0
CADTH	Search: <i>opdivo, yervoy</i> Result type: <i>Reports</i>	39	0
HAS	Medicines: <i>opdivo, yervoy</i>	10	0
ISPOR	Keyword: <i>opdivo, yervoy</i>	0	0
NICE	Search: <i>opdivo, yervoy</i> Document type: <i>Guidance</i>	3	1
SMC	Medicines advice: <i>opdivo, yervoy</i>	0	0
Łącznie		54	1
Data przeszukania: 20 sierpnia 2021			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 70 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 pozycje. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.

Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



A.2.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 77.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki ^a	Stopa dyskontowa
Chu 2018 [55]	Przerzutowy rak jelita grubego z MSI-H/dMMR	NIV NIV + IPI Triflurydyna + typiracyl mFOLFOX6 + cetuksymab	Model Markowa	Dożywotni, tydzień	USA, płatn ka publicznego	<p>I linia leczenia:</p> <p>LY: NIV: 8,21 NIV + IPI: 10,69 mFOLFOX6 + cetuksymab: 2,72</p> <p>QALY: NIV: 7,00 NIV + IPI: 9,44 mFOLFOX6 + cetuksymab: 1,63</p> <p>ICER: NIV: 150 700 \$/QALY NIV + IPI: 158 700 \$/QALY</p>	3%
						<p>III linia leczenia:</p> <p>LY: NIV: 8,21 NIV + IPI: 10,69 Triflurydyna + typiracyl: 0,74</p> <p>QALY: NIV: 6,76 NIV + IPI: 9,25 Triflurydyna + typiracyl: 0,07</p> <p>ICER: NIV: 153 000 \$/QALY NIV + IPI: 162 700 \$/QALY</p>	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki ^a	Stopa dyskontowa
NICE 2021 [34]	Wcześniej leczony przerzutowy rak jelita grubego z MSI-H/dMMR	NIV + IPI FOLFIRI, FOLFOX, Triflurydyna + typiracyl BSC	Partitioned survival model	Dożywotni, tydzień	Wielka Brytania, płatnika publicznego	LY: FOLFIRI: 1,302 FOLFOX: 1,384 Triflurydyna + typiracyl: 0,850 BSC: 0,599 QALY: FOLFIRI: 0,844 FOLFOX: 0,877 Triflurydyna + typiracyl: 0,546 BSC: 0,376 ICER: FOLFIRI: 19 229 £/QALY FOLFOX: 19 190 £/QALY Triflurydyna + typiracyl: 19 360 £/QALY BSC: 20 022 £/QALY	3,5%

a) dla analizy NICE 2021 przedstawiono ostateczne wyniki zaprezentowane przez komisję ERG (ang. Evidence Review Group)

A.3. Przegląd użyteczności

W ramach prac mających na celu odnalezienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w pierwszej kolejności przeanalizowano zawartość przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu Lonsurf w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. [37]

Przegląd został przeprowadzony 14 marca 2017 roku w bazie PubMed oraz Cochrane Library, jest zatem aktualny (do 5 lat od momentu publikacji). Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: przerzutowy rak jelita grubego bez progresji oraz przerzutowy rak jelita grubego z progresją. Wymienione stany są w pełni zgodne ze stanami w niniejszym modelu (brak progresji, progresja choroby). Poszukiwano pierwotnych badań użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Lonsurf przeglądu systematycznego 8 publikacji spełniło kryteria włączenia. Do dalszej analizy zakwalifikowano 4 publikacje.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane publikacje wraz z użytecznościami i ich charakterystyką (Tabela 78).

Tabela 78.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z mCRC

Publikacja	Źródło	Charakterystyka badania	Wartości użyteczności
NICE 2016 [38]	Badanie CORRECT	Badanie porównujące skuteczność regorafenu w porównaniu z placebo w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego	Przed progresją: 0,73 dla leczenia oraz 0,74 dla braku leczenia (wartości z badania CORRECT)
	Rekomendacja NICE	Wniosek dotyczący finansowania cetuksymabu dla pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego	Po progresji: 0,64 (średnia wartość z badania CORRECT – 0,59 oraz z rekomendacji NICE – 0,68)
SMC 2017 [39]	Badanie CORRECT	Badanie porównujące skuteczność regorafenu w porównaniu z placebo w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego	Przed progresją: 0,73 dla leczenia oraz 0,74 dla braku leczenia Po progresji: 0,59
Stein 2014 [40]		Badanie pierwotne oceniające jakość życia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przed i po progresji w populacji holenderskiej i brytyjskiej.	Przed progresją: 0,719 dla leczenia oraz 0,849 dla braku leczenia Po progresji: 0,824 dla leczenia oraz 0,662 dla braku leczenia
Goldstein 2015 [41]	Badanie CORRECT	Badanie porównujące skuteczność regorafenu w porównaniu z placebo w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego	Przed progresją: 0,73 dla leczenia oraz 0,74 dla braku leczenia Po progresji: 0,59

A.4. Dane dotyczące efektywności NIV + IPI

W niniejszym rozdziale przedstawiono uwzględnione w ramach scenariuszu E-1 analizy wrażliwości założenia w zakresie efektywności NIV + IPI wyznaczone

A.4.1. Przeżycie całkowite

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text]

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

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

A.4.2. Przeżycie wolne od progresji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Średni koszt cetuksymabu uwzględniony w analizie wynosi 5,26 zł za 1 mg.

Panitumumab

Tabela 83.

Koszt panitumumabu – dane z przetargów i limit finansowania

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	17.05.2021	100mg # 400mg	opak.	160 # 100	56000	598 431,80	10,69
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	30.04.2021	20mg/1ml x 5 # 20mg/1ml x 20	opak.	75 # 120	55500	593 088,32	10,69
Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr Władysława Biegańskiego	14.04.2021	100mg	opak.	100	10000	106 862,76	10,69
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	16.03.2021	20mg/1ml x 5 # 20mg/1ml x 20	szt.	210 # 145	79000	844 215,80	10,69
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	22.02.2021	20mg/1ml x 5	opak.	1000	100000	1 068 627,60	10,69
Średnia z przetargów							10,69
Limit finansowania							13,61

Średni koszt panitumumabu uwzględniony w analizie wynosi 10,69 zł za 1 mg.

Bewacyzumab

Tabela 84.

Koszt bewacyzumabu – dane z przetargów, limit finansowania i cena z danych DGL

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	17.05.2021	400mg	opak.	800	320000	1 772 928,00	5,54
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	30.04.2021	25mg/1ml x 4 # 25mg/1ml x 16	opak.	140 # 160	78000	461 635,20	5,92
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Powiatowy W Dzierżonowie Sp. Z O.O.	05.03.2021	25mg/1ml x 4	opak.	50	5000	29 592,00	5,92

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	02.03.2021	25mg/1ml x 1	mg	300000	7500000	1 526 040,00	5,09
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji Z Warminsko-Mazurskim Centrum Onkologii W Olsztynie	15.02.2021	400mg # 100mg	szt.	500 # 400	240000	1 382 350,32	5,76
Średnia z przetargów							5,49
Limit finansowania							4,99
Dane DGL^a							5,63

a) cena za mg bewacyzumabu raportowana w sierpniu 2021 roku

Średni koszt bewacyzumabu uwzględniony w analizie wynosi 4,99 zł za 1 mg.

Aflibercept

Tabela 85.
Koszt afliberceptu – dane z przetargów i limit finansowania

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	18.05.2021	25mg/1ml x 4	szt.	138	13800	195 615,00	14,18
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	24.02.2021	25mg/1ml x 4 # 25mg/1ml x 8	opak.	50 # 50	15000	212 625,00	14,18
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	20.01.2021	25mg/ml x 4ml # 25mg/ml x 8ml	opak.	60 # 5	7000	99 225,00	14,18
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	12.11.2020	100mg/4ml	opak.	100	10000	141 750,00	14,18
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	13.08.2020	100mg/4ml # 200mg/8ml	opak.	100 # 100	30000	425 250,00	14,18
Średnia z przetargów							14,18
Limit finansowania							14,65

Średni koszt afliberceptu uwzględniony w analizie wynosi 14,18 zł za 1 mg.

Triflurydyna + typiracyl

Tabela 86.
Koszt triflurydyny + typiracylu – dane z przetargów i limit finansowania

Szpital	Data	Moc	Jednostka miary	Liczba jednostek miary	Wielkość zamówienia [mg]	Koszt całkowity [zł]	Koszt za 1 mg [zł]
COPERNICUS Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	17.05.2021	15mg+6,14mg x20 # 20mg+8,19mg x20	opak.	80 # 100	90204	513 107,20	5,69
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	05.05.2021	15mg+6,14mg x20 # 15mg+6,14mg x60 # 20mg+8,19mg x20 #20mg+8,19mg x60	opak.	10 # 80 # 10 # 80	246650	1 403 024,44	5,69
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie	03.02.2021	15mg+6,14mg x60 #20mg+8,19mg x60	opak.	60 # 60	177588	1 010 177,57	5,69
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	01.02.2021	15mg+6,14mg x20 # 15mg+6,14mg x60	opak.	200 # 40	135296	769 660,40	5,69
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ	28.01.2021	21,14mg x20 # 21,14mg x60 # 28,19mg x20 # 28,19mg x60	opak.	220 # 220 # 200 # 300	992244	5 644 171,00	5,69
Średnia z przetargów							5,69
Limit finansowania							5,69

Średni koszt triflurydyny + typiracylu uwzględniony w analizie wynosi 5,69 zł za 1 mg.

A.6. Dane na podstawie konsensusu ekspertów i wyniki badania ankietowego

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

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