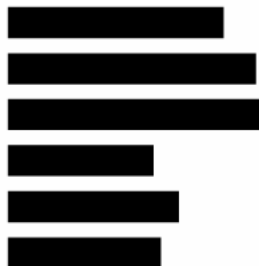


ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB I RELATLIMAB (OPDUALAG®) W PIERWSZEJ LINII LECZENIA ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 13 kwietnia 2023 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

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	13
1.1. Cel.....	13
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	14
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna.....	17
2.2. Struktura modelu.....	18
2.3. Populacja docelowa.....	20
2.4. Porównywane interwencje.....	20
2.5. Perspektywa analizy.....	20
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	21
2.7. Efekty zdrowotne.....	21
2.8. Koszty.....	22
2.9. [REDAKOWANE].....	22
2.10. Dyskontowanie.....	22
2.11. Korekta połowy cyklu.....	23
2.12. Próg opłacalności.....	23
2.13. Analiza wrażliwości.....	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	26
3.1. Charakterystyka populacji.....	26
3.2. Efektywność interwencji.....	26
3.3. Zdarzenia niepożądane.....	48
3.4. Zużycie zasobów.....	49
3.5. Użyteczności.....	55
3.6. Koszty.....	60
4. WYNIKI	82
4.1. Wyniki dla porównania NIV + REL vs komparator.....	82
5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	89
5.1. NIV + REL vs NIV.....	89
5.2. NIV + REL vs PEMBR.....	96
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	103
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	103

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Współczynnik dobroci dopasowania (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Współczynnik dobroci dopasowania (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
BIRC	Niezależna, zaślepiona komisja (<i>Blinded Independent Central Review</i>)
BRAF	Białko B-Raf
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>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-Minimization Analysis</i>)
DIC	Kryterium informacji o odchyleniu (<i>Deviance Information Criterion</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FPNMA	Metaanaliza wielowymiarowego efektu terapeutycznego (<i>Fractional Polynomial Network Meta-Analysis</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
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network Meta-Analysis</i>)
NIV	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressed Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PF	Brak progresji (<i>Progression-Free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PSM	Technika czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
REL	Relatlimab

RR Ryzyko względne
(*Relative Risk*)



TRAE Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem
(*Treatment-related adverse events*)

TTD Czas do przerwania leczenia
(*Time-To-Treatment Discontinuation*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL, produkt leczniczy Opdualag®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Rozważanymi komparatorami dla terapii NIV + REL są niwolumab w monoterapii (NIV), pembrolizumab w monoterapii (PEMBR) oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI).

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z NIV oraz PEMBR analizę ekonomiczną dla porównania z tymi komparatorami przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W przypadku porównania NIV + REL z NIV + IPI ze względu na brak istotnych różnic w skuteczności terapii przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki *partitioned survival*. Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cykli 1- i 4-tygodniowych. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progę opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. ceny progowe).

Dane dotyczące efektywności NIV + REL oraz komparatorów określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania RELATIVITY-047 oraz wyników porównania pośredniego. 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+.

Cenę preparatu Opdualag® uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]. W analizie uwzględniono wyłącznie [REDACTED].

bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatora, koszty podania, koszty badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1, koszty monitorowania przed progresją, koszty monitorowania po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty związane z opieką terminalną.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

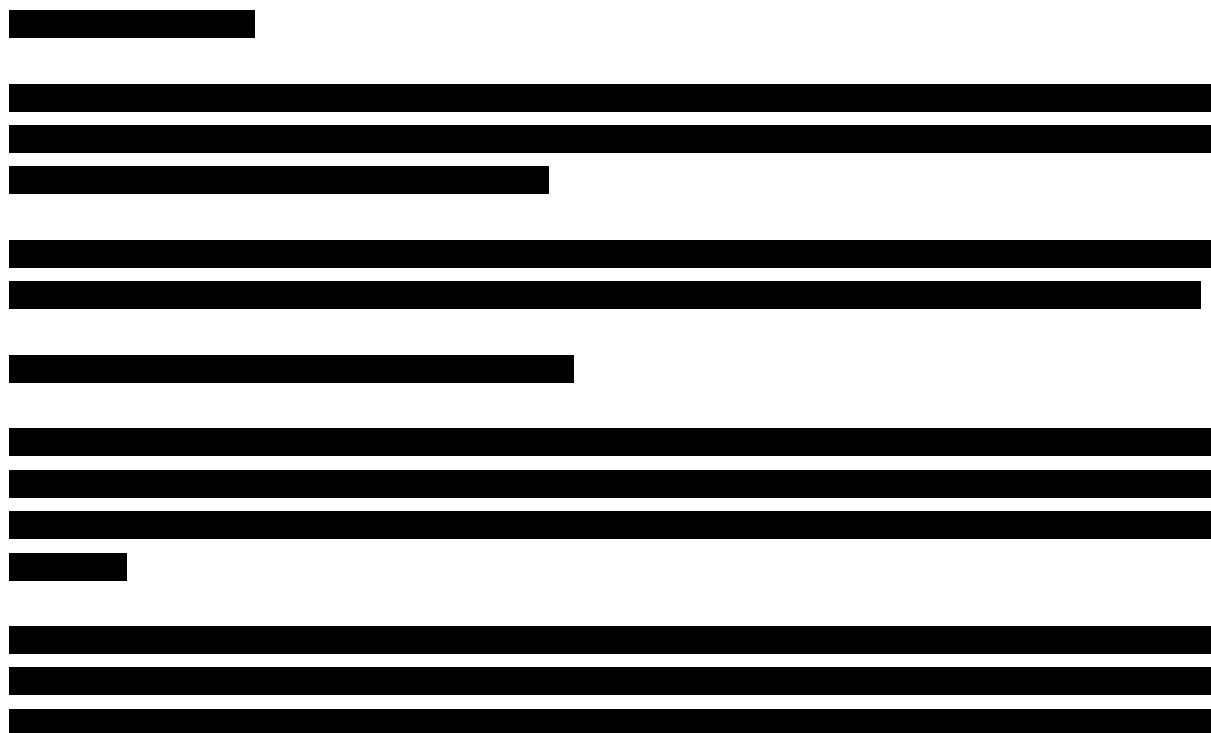
W przypadku porównania NIV + REL z NIV oraz PEMBR zakres prezentowanych rezultatów obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER). W analizie przedstawiono również ceny progowe dla NIV + REL względem rozważanych współczynników.

W przypadku porównania NIV + REL z NIV + IPI zostały wyznaczone koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie). W CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 175 926 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

NIV + REL vs NIV



[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]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **Wnioski końcowe**

[Redacted text block]

[Redacted text block] Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Niwolumab i relatlimab (NIV + REL, produkt leczniczy Opdualag®), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [3].

KOMPARATORY

- Niwolumab w monoterapii (NIV),
- Pembrolizumab w monoterapii (PEMBR),
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI).

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY) (dla porównania z NIV oraz PEMBR),
- lata życia skorygowane jakością (QALY) (dla porównania z NIV oraz PEMBR),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł) (dla wszystkich porównań),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) (dla porównania z NIV oraz PEMBR),

- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY) (dla porównania z NIV oraz PEMBR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR (dla porównania z NIV oraz PEMBR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER (dla porównania z NIV oraz PEMBR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe (dla porównania z NIV + IPI).

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

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [2].

W ramach analizy klinicznej [2] odnaleziono 1 randomizowane badanie II/III fazy (RELATIVITY-047) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV + REL z monoterapią NIV. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że leczenie NIV + REL w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad monoterapią NIV w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BIRC, ang. *blinded independent review committee*) (mediana: 6,67 mies. vs 2,96 mies., HR = 0,68 [0,53; 0,86]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (36% vs 24%, RR = 1,51 [1,12; 2,04], NNT = 9 [5; 28]).

Ponadto w ramach analizy klinicznej [2] przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) oparte na dokumencie dostarczonym przez Zamawiającego [4].

Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% terapia skojarzona NIV + REL wykazała istotną statystycznie przewagę odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, wyrażoną HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*) zmiennym w czasie, w porównaniu z:

- monoterapią NIV (w 3. mies. i 6. mies.),
- monoterapią PEMBR (od 3. mies. do 42. mies.).

W odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji PD-L1 <1% wykazano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej NIV + REL nad monoterapią NIV, dla HR zmiennego w czasie w 3. mies.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w porównaniu z niwolumabem w monoterapii oraz z pembrolizumabem w monoterapii, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną dla porównania NIV + REL z NIV oraz PEMBR przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6] analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [2] zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne pozwalające na bezpośrednie wykazanie wyższości terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w porównaniu z pembrolizumabem w monoterapii. W związku z powyższym dla wszystkich porównań zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), współczynniki kosztów efektywności (CER) oraz ceny progowe, przy których wartości współczynników CUR i CER dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane RELATIVITY-047 porównujące bezpośrednio terapię złożoną z niwolumabu i relatlimabu z monoterapią niwolumabem oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej NIV + REL nad monoterapią NIV. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7] i dlatego w opracowanej analizie ekonomicznej odstąpiono od wyznaczania współczynników kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz cen progowych przy których wartości współczynników CUR i CER dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] dowody naukowe wskazują, iż terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu nie różni się pod względem skuteczności od terapii niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego dla porównania NIV + REL vs NIV + IPI wśród chorych z ekspresją PD-L1 <1%. Zarówno wyniki dla HR stałego, jak i wyniki dla HR zmiennego w czasie, wykazały istotną statystycznie przewagę terapii NIV + REL nad monoterapią NIV i PEMBR oraz brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi NIV + REL i NIV + IPI.

W związku z powyższym dla porównania NIV + REL z NIV + IPI zdecydowano o wykonaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*), co jest zgodne z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] oraz rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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 dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na długość i 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 [6], 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).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny, jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

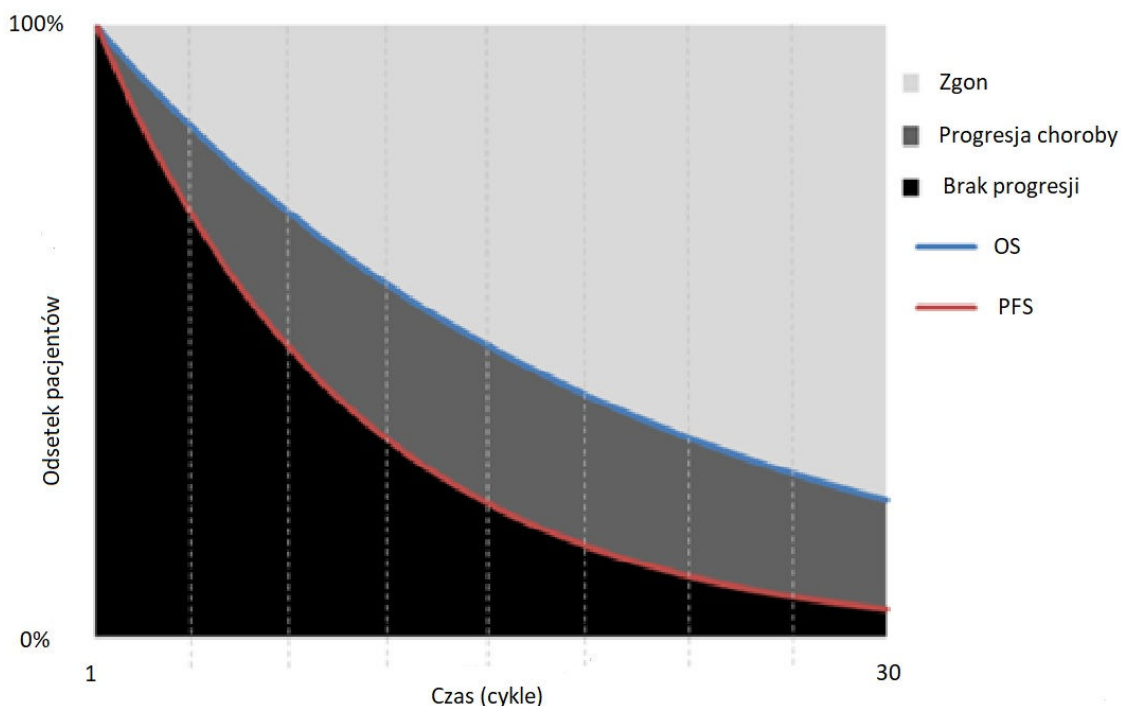
W przypadku wykazania w analizie CUA braku istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji, dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla ich porównania. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonego przez Zamawiającego [8], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model ekonomiczny [8] został opracowany w programie Microsoft Excel. Struktura modelu obejmuje trzy stany zdrowia odpowiadające punktom końcowym badania RELATIVITY-047: brak progresji (PF, ang. *progression-free*), progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*) oraz zgon. Model ekonomiczny [8] opracowano przy zastosowaniu techniki czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*). Oznacza to, że zajęcie stanu zdrowia obliczono bezpośrednio z obszarów pod krzywą przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), między krzywymi PFS i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz nad krzywą OS obserwowanych w badaniu RELATIVITY-047 odpowiednio dla PF, PD i zgonu. Na wykresie poniżej (Rysunek 1), w celach poglądowych przedstawiono wizualny opis PSM.

Rysunek 1.
Struktura modelu *partitioned survival*



W stanie zdrowia PF dostępne dane dotyczące czasu do przerwania leczenia (TTD, ang. *time-to-treatment discontinuation*) zostały wykorzystane do określenia czasu trwania leczenia oraz kosztów terapii. Przez pierwsze 28 tygodni horyzontu czasowego w modelu zastosowano jednotygodniowy cykl, a następnie do końca horyzontu czasowego stosowano cykle 4-tygodniowe.

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentów w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

1. prawdopodobieństwo zgonu dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być niższe niż prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej wyznaczone na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;
2. PFS i TTD są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS i liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów.
3. Ze względu na konstrukcję aktualnego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla NIV + REL, zgodnie z którymi leczenie pacjentów odbywa się maksymalnie do progresji, TTD jest ograniczone przez PFS w taki sposób, że liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć liczby pacjentów, którzy są w stanie PFS.

Całkowity koszt i skuteczność dla każdego schematu leczenia obliczono na podstawie szacowanego czasu spędzonego w stanach PF i PD, kosztów i użyteczności zdrowotnych przypisanych do tych stanów.

Wybór struktury *partitioned survival model* jest uzasadniony i adekwatny do rozważanego problemu zdrowotnego. Podejście to jest powszechnie stosowane i akceptowane przez agencje HTA na świecie (w tym w Polsce).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, pacjenci w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Niwolumab i relatlimab (NIV + REL, Opdualag®), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [3].

Rozważanymi komparatorami dla terapii NIV + REL są:

- niwolumab w monoterapii (NIV),
- pembrolizumab w monoterapii (PEMBR),
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV + IPI).

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [6], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy) i pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – koszty leków są w całości refundowane. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywniemu (po 40 latach zgon wystąpił u >99% populacji pacjentów). Założony horyzont czasowy jest zatem zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [5], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywni pacjenta.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania klinicznego RELATIVITY-047 [8, 9] (rozd. 3.5).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1,
- koszty monitorowania przed progresją,
- koszty monitorowania po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5, 6].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie przez pierwsze 28 tygodni horyzontu czasowego zastosowano jednotygodniowy cykl, a następnie do końca horyzontu czasowego stosowano cykle 4-tygodniowe. W ramach modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł [10].

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) 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) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER). 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 (175 926 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, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. odsetek kobiet, odsetków określających częstość stosowania poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia), prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, użyteczności oraz spadków użyteczności 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 masy ciała, powierzchni ciała i średniego czasu trwania kolejnej linii leczenia 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 wartości;
- dla parametrów krzywych przeżycia, czasu wolnego od progresji, czasu trwania leczenia oraz parametrów FPNMA zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych [11].

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,
- rozkładu krzywych określających przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV,
- rozkładu krzywych określających przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV,
- rozkładu krzywych określających czas trwania terapii u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV,
- danych dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej,
- odsetka pacjentów z mutacją BRAF,
- rodzaju chemioterapii stosowanej w kolejnej linii leczenia,
- dawkowania dakarbazyny w monoterapii w kolejnej linii leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia.

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

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. Z tego powodu wartości parametrów dotyczących charakterystyki początkowej przyjęto, jak w modelu oryginalnym, zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania RELATIVITY-047 [8, 9]. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów,
- odsetek kobiet,
- masa ciała,
- powierzchnia ciała.

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane z RELATIVITY-047 uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość
Wiek [lata]	■
Odsetek kobiet [%]	41,7%
Masa ciała [kg]	■
Powierzchnia ciała [m ²]	■

Błąd standardowy dla odsetka kobiet, masy ciała oraz powierzchni ciała przyjęto na poziomie 10% wartości średniej. W modelu w ramach PSA odstąpiono od losowania wieku pacjentów.

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji ocenianej oraz komparatorów przyjęto na podstawie danych zawartych w modelu globalnym [8]. Skuteczność została określona przez krytywe:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- czasu trwania terapii (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*).

W przypadku porównania NIV + REL z NIV wykorzystano dane z badania RELATIVITY-047 [9]. Badanie kliniczne RELATIVITY-047 stanowiło wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną II-III fazy, przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ badania IIA

wg AOTMiT). Badanie zostało zaprojektowane w ten sposób, że po zakończeniu II fazy badania przeprowadzono analizę pośrednią, która miała na celu określenie, czy wynik HR dla PFS osiągnął wcześniej określoną wartość 0,8 lub niższą. W związku z osiągnięciem określonej wartości badanie kontynuowano w ramach III fazy. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej NIV + REL z monoterapią NIV u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry/błon śluzowych. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją m.in. ze względu na ekspresję PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$) [2, 9].

W celu ekstrapolacji danych z badania autorzy oryginalnego modelu [8] przeprowadzili proces dopasowywania krzywych parametrycznych OS, PFS i TTD z badania RELATIVITY-047 (data odcięcia – październik 2021 r.). Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszej analizie uwzględniono dopasowania do krzywych dla podgrupy pacjentów z badania RELATIVITY-047 z ekspresją PD-L1 $< 1\%$.

Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla NIV + REL oraz NIV z badania RELATIVITY-047 przy użyciu sześciu modeli parametrycznych oraz, dodatkowo dla krzywych PFS, sześciu modeli sklepanych (szczegóły w dalszej części rozdziału). Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych z badania RELATIVITY-047 dokonano na podstawie statystyk dobroci dopasowania - współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz współczynnik BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym, a także, o ile były dostępne, odpowiednich danych zewnętrznych.

W rozdziałach 3.2.1, 3.2.2 i 3.2.3 przedstawiono przebieg i wyniki długoterminowych ekstrapolacji OS, PFS i TTD dla NIV + REL oraz NIV.

W przypadku porównania schematu NIV + REL z terapią PEMBR efektywności OS i PFS dla komparatora wyznaczono w oryginalnym modelu [8] na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*), a dokładniej – metaanalizy wielowymiarowego efektu terapeutycznego (FPNMA, ang. *fractional polynomial network meta-analysis*). Szczegóły dotyczące przeprowadzonej analizy przedstawiono w rozdz. 3.2.4.

Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] dowody naukowe wskazują, iż terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu nie różni się pod względem skuteczności od terapii niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, dlatego dla porównania NIV + REL z NIV + IPI zdecydowano o wykonaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA) (patrz rozdz. 1.2). W związku z powyższym dla ramienia NIV + IPI przyjęto dokładnie takie same krzywe OS, PFS i TTD, jak dla NIV + REL.

3.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

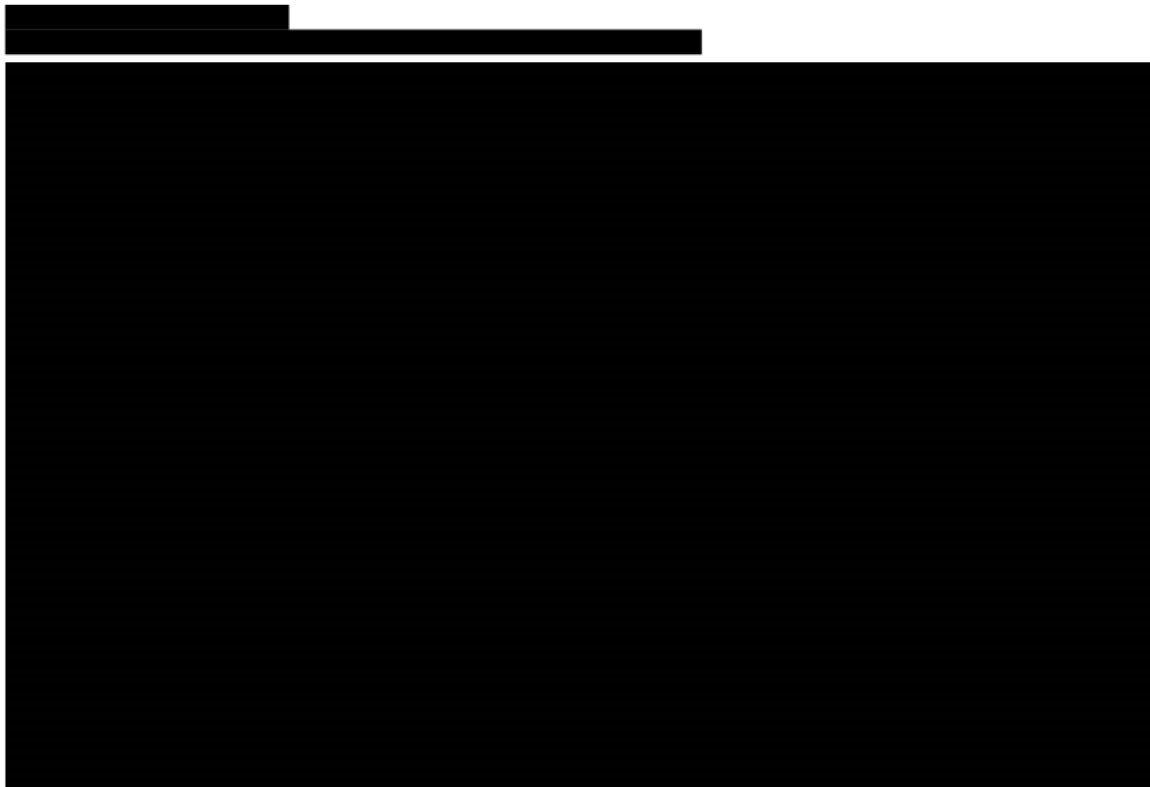
NIV + REL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla NIV + REL (Tabela 2).

Tabela 2.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu NIV + REL

Rozkład	AIC	BIC
Uogólniony gamma	████	████
Log-normalny	████	████
Gompertza	████	████
Log-logistyczny	████	████
Wykładniczy	████	████
Weibulla	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu NIV + REL oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 1).



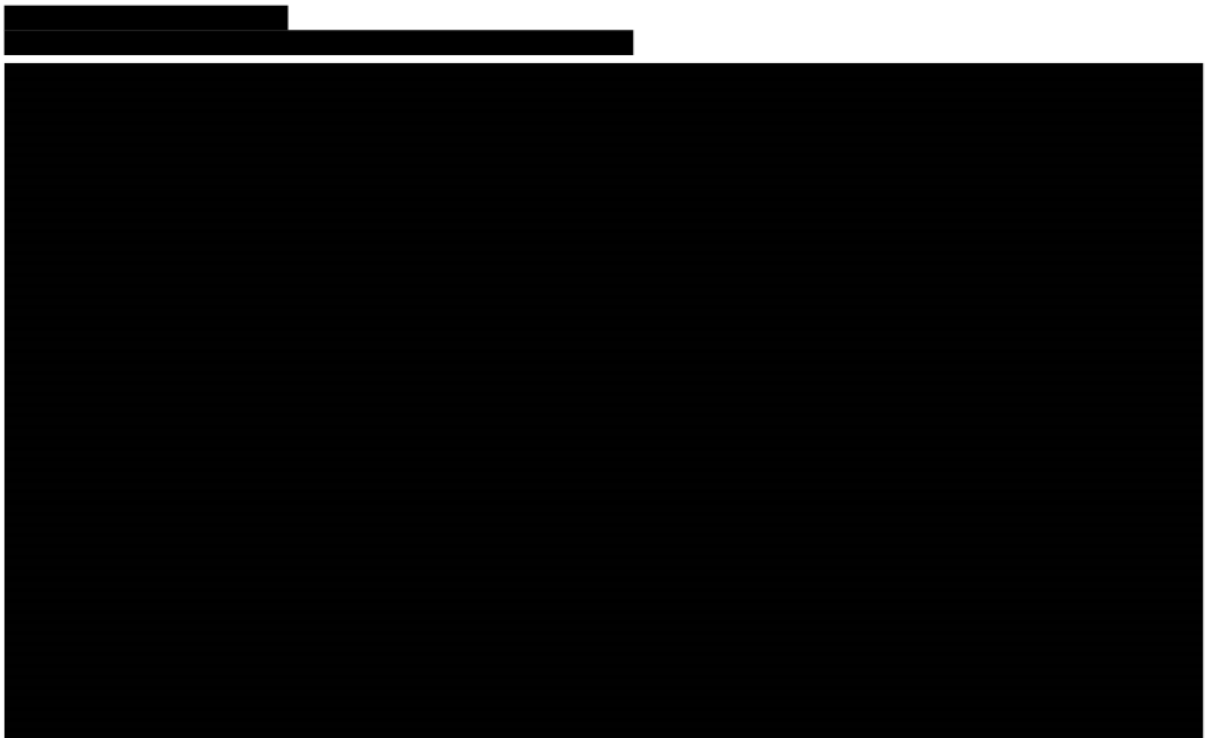
NIV

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla NIV (Tabela 2).

Tabela 3.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu NIV

Rozkład	AIC	BIC
Log-normalny	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Uogólniony gamma	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Gompertza	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Log-logistyczny	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Weibulla	[REDAKCE]	[REDAKCE]
Wykładniczy	[REDAKCE]	[REDAKCE]

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu NIV oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 1).



PODSUMOWANIE

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 4.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite NIV + REL oraz NIV

Scenariusz	NIV + REL	NIV + REL
Analiza podstawowa	██████████	██████████
Scenariusz OS_D	██████████	██████████

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

NIV + REL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla NIV + REL (Tabela 5). Ze względu na słabe dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 8), autorzy oryginalnego modelu [8] uwzględnili dodatkowo sześć modeli sklejanых.

Tabela 5.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu NIV + REL

Rozkład	AIC	BIC
Sklejany z 2 węzłami – hazard	████	████
Sklejany z 2 węzłami – szanse	████	████
Sklejany z 1 węzłem – szanse	████	████
Sklejany z 1 węzłem – normalny	████	████
Sklejany z 1 węzłem – hazard	████	████
Sklejany z 2 węzłami – normalny	████	████
Uogólniony gamma	████	████
Log-normalny	████	████
Gompertza	████	████
Log-logistyczny	████	████
Weibulla	████	████
Wykładniczy	████	████

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramieniu NIV + REL oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne oraz sklejanе (██████████).

[Redacted content]

[Redacted content]

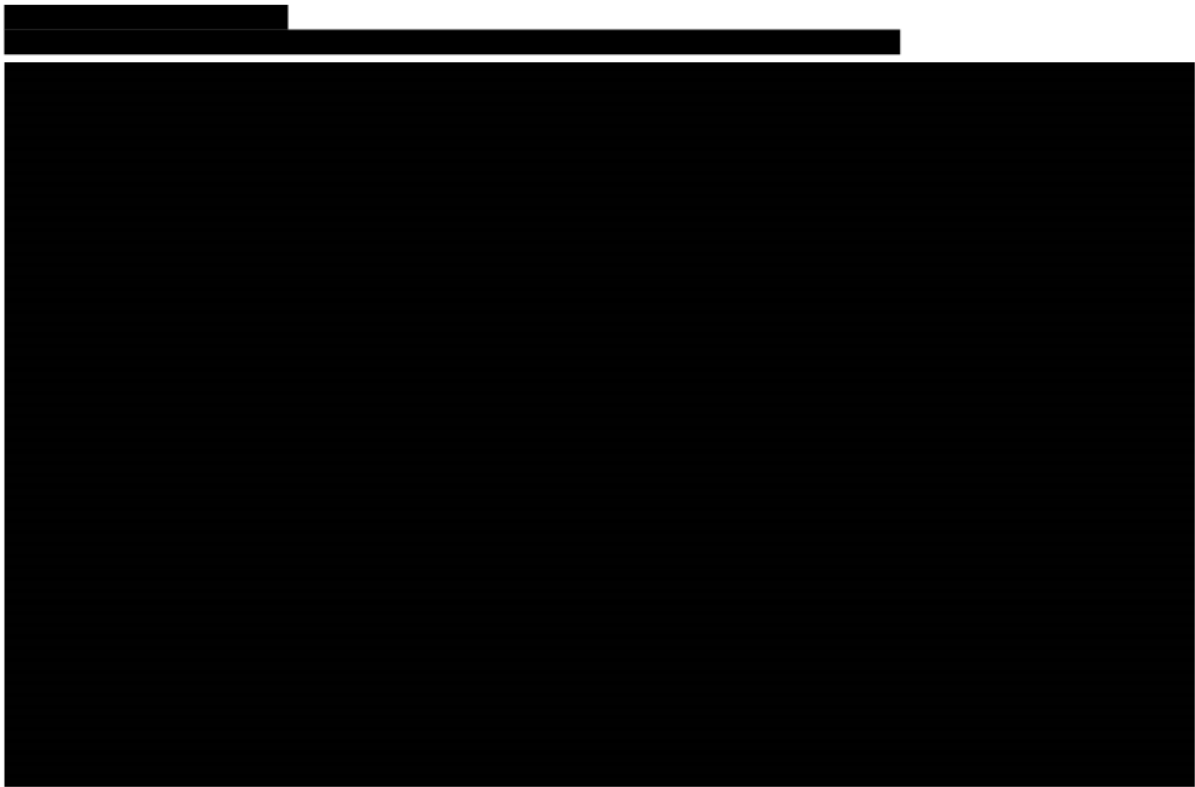
NIV

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych oraz sklejanych dopasowanych do PFS dla NIV (██████████)

Rozkład	AIC	BIC
Sklejany z 2 węzłami – normalny	██████	██████
Sklejany z 2 węzłami – szanse	██████	██████
Sklejany z 1 węzłem – szanse	██████	██████
Sklejany z 2 węzłami – hazard	██████	██████
Sklejany z 1 węzłem – hazard	██████	██████
Sklejany z 1 węzłem – normalny	██████	██████
Uogólniony gamma	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████
Gompertza	██████	██████
Log-normalny	██████	██████
Weibulla	██████	██████
Wykładniczy	██████	██████

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu NIV oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne oraz sklejane (██████████)





PODSUMOWANIE



Tabela 7.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji NIV + REL oraz NIV

Scenariusz	NIV + REL	NIV + REL
Analiza podstawowa		

Scenariusz	NIV + REL	NIV + REL
Scenariusz PFS_D		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.3. Czas trwania leczenia (TTD)

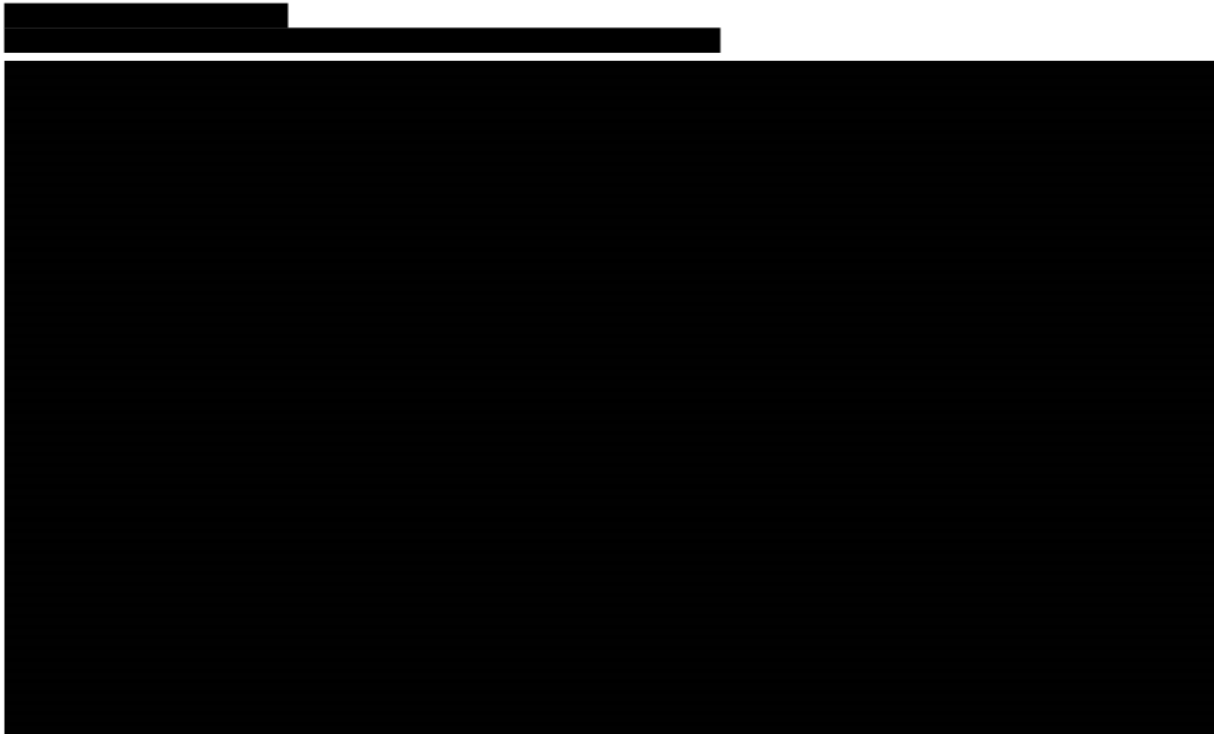
NIV + REL

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do TTD dla NIV + REL (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu NIV + REL

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny		
Weibulla		
Uogólniony gamma		
Gompertza		
Log-normalny		
Wykładniczy		

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramieniu NIV + REL oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne ([REDACTED]).



NIV

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do TTD dla NIV (Tabela 9).

Tabela 9.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu NIV

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	████	████
Weibulla	████	████
Uogólniony gamma	████	████
Gompertza	████	████
Log-normalny	████	████
Wykładniczy	████	████

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania terapii w ramieniu NIV oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (████).

[Redacted content]

PODSUMOWANIE

[Redacted content]



Tabela 10.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia NIV + REL oraz NIV

Scenariusz	NIV + REL	NIV + REL
Analiza podstawowa	██████	██████
Scenariusz TTD_D	██████████	██████████

3.2.4. Porównanie pośrednie

W przypadku porównania schematu NIV + REL z terapią PEMBR efektywności OS i PFS dla komparatora wyznaczono w oryginalnym modelu [8] na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*), a dokładniej – metaanalizy wielowymiarowego efektu terapeutycznego (FPNMA, ang. *fractional polynomial network meta-analysis*). Na podstawie metody FPNMA wyznaczono zmienne w czasie współczynniki hazardu (HR, ang. *hazard ratio*). Ze względu na niespełnienie założenia o proporcjonalności hazardu wyniki HR zmiennego w czasie są uznawane za bardziej właściwe niż stała wartość HR. W podejściu FPNMA funkcje hazardu interwencji, porównywane w badaniu RCT są modelowane przy użyciu ułamków wielomianów, a różnica między parametrami tych ułamkowych wielomianów w badaniu jest syntezywana i pośrednio porównywana między próbami w sieci. Szczegóły dotyczące konstrukcji sieci przedstawiono w dokumencie źródłowym otrzymanym od Zamawiającego [4].

Poniżej przedstawiono wzór pozwalające na wyznaczenie wartości HR w zależności od czasu (t):

$$\ln(HR_{AvsB}) = \begin{cases} \delta_0 + \delta_1 \cdot t^{p_1} + \delta_2 \cdot t^{p_2} & \text{jeżeli } p_1 \neq p_2 \\ \delta_0 + \delta_1 \cdot t^{p_1} + \delta_2 \cdot t^{p_1} \cdot \ln t & \text{jeżeli } p_1 = p_2 \end{cases}$$

gdzie: $t^0 = \ln t$; potęgi p_1 i p_2 pochodzą ze zbioru $\{-1, -0.5, 0, 0.5, 1\}$; $\delta_0, \delta_1, \delta_2$ – parametry FPNMA; A, B – porównywane interwencje.

W ramach modelu globalnego w pierwszej kolejności na podstawie powyższego wzoru uzyskano wartości HR zależne od czasu względem krzywych referencyjnych dla NIV. Poniżej zestawiono uzyskane w wyniku dostosowania parametry $\delta_0, \delta_1, \delta_2$ dla porównania NIV vs PEMBR oraz NIV vs NIV + REL (Tabela 11). Wartości potęg $p_1 = 0$ i $p_2 = -1$ zostały wybrane przez autorów NMA na podstawie kryterium dopasowania DIC (ang. *deviance information criterion*). Szczegółowe informacje dotyczące metodyki FPNMA przedstawione są w dokumentach źródłowych [4, 8].

Tabela 11.
Parametry FPNMA dla porównań NIV vs NIV + REL oraz NIV vs PEMBR

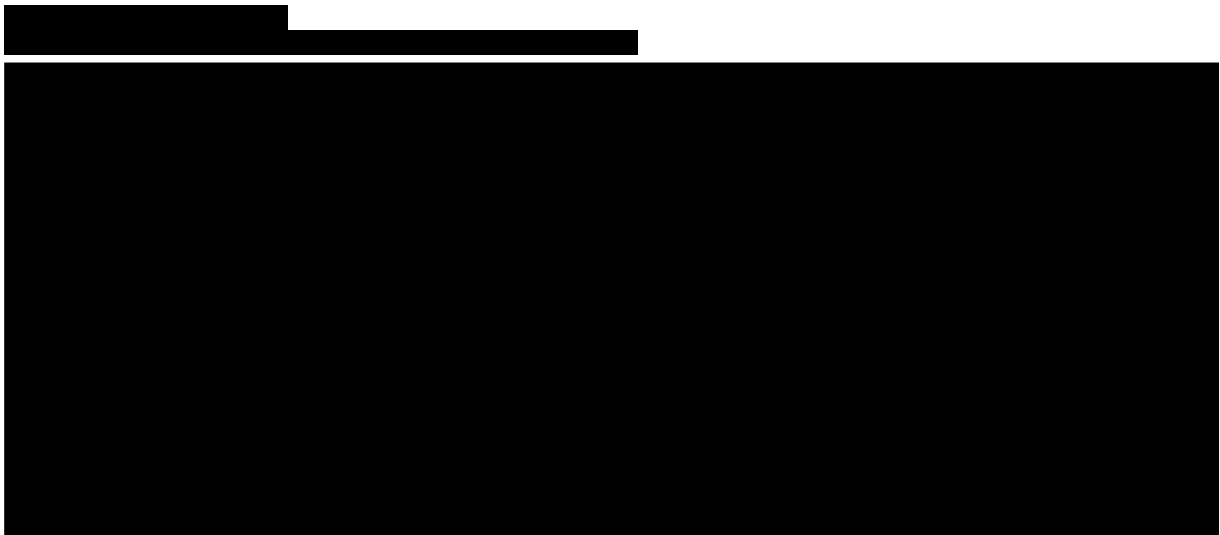
Parametr	Wartość	
	OS	PFS
NIV vs NIV + REL		
δ_0	████	████
δ_1	████	████
δ_2	████	████
NIV vs PEMBR		
δ_0	████	████
δ_1	████	████
δ_2	████	████

W ramach modelu uwzględniono wartości $p_1 = 0$ i $p_2 = -1$

Wartości HR zmienne w czasie dla porównania PEMBR vs NIV + REL uzyskano w modelu ekonomicznym za pomocą wzoru:

$$HR_{PEMBR \text{ vs } NIV+REL} = \frac{HR_{NIV \text{ vs } NIV+REL}}{HR_{NIV \text{ vs } PEMBR}}$$

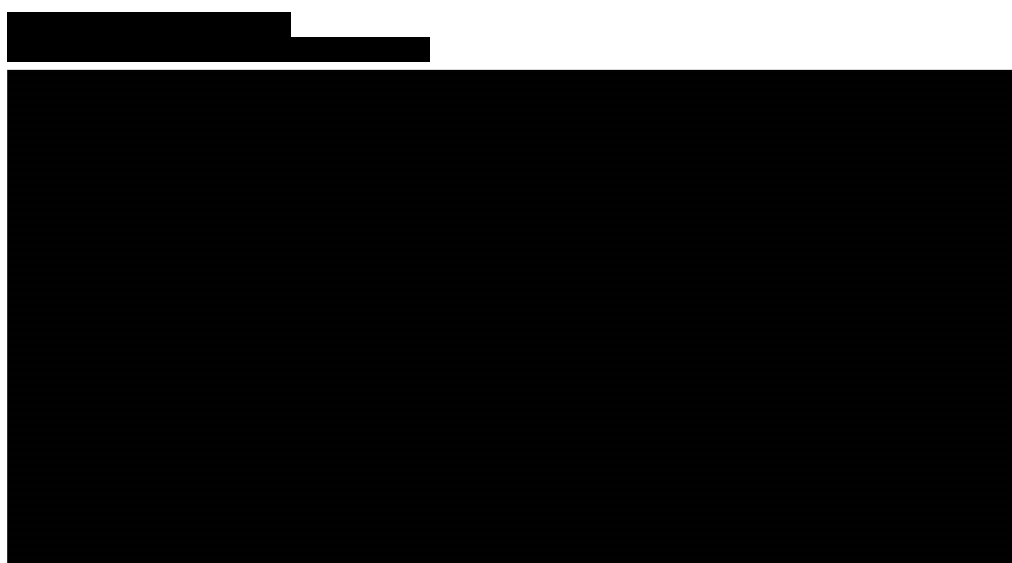
Na poniższym wykresach zaprezentowano uwzględnione w modelu ekonomicznym wartości HR zmienne w czasie dla porównania PEMBR vs NIV + REL.



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS i PFS dla PEMBR uzyskane na podstawie metodyki przedstawionej w niniejszym rozdziale oraz krzywych referencyjnych przedstawionych w rozdziałach 3.2.1 i 3.2.2.



Ze względu na brak odpowiednich danych dla czasu trwania terapii w ramieniu PEMBR, w analizie przyjęto, że krzywa TTD dla tego komparatora jest taka sama, jak krzywa parametryczna TTD przyjęta dla NIV (por. rozdz. 3.2.3) (Wykres 14).

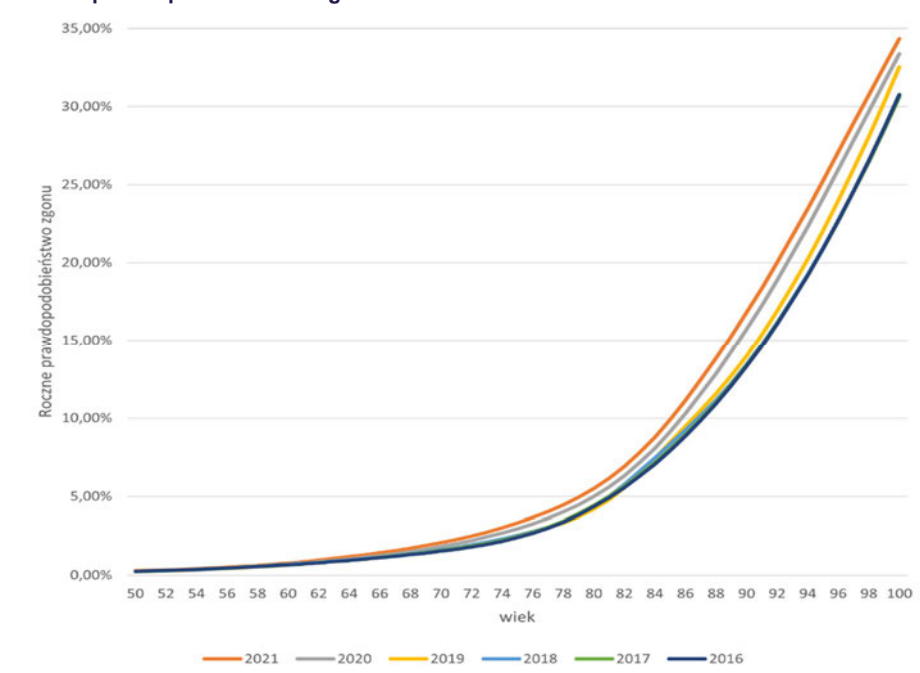


3.2.5. Śmiertelność ogólna

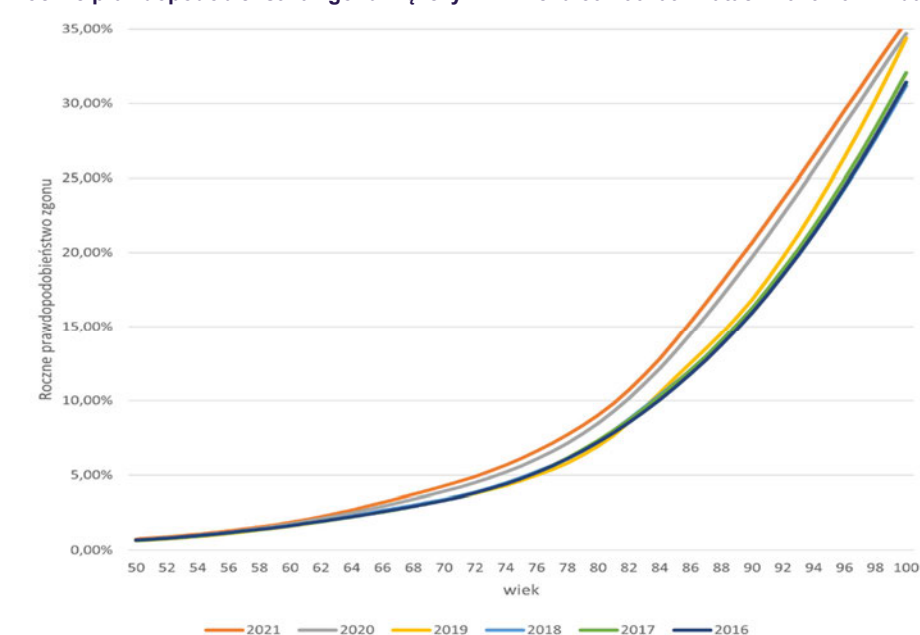
W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko zgonu w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku [13].

W analizie podstawowej nie uwzględniono danych z 2020 r. i 2021 r. ze względu na niestandardową sytuację związaną z pandemią COVID-19 i jej wpływem na wskaźniki śmiertelności ogólnej w populacji. Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2021 dla populacji w wieku 50-100 lat [13] (średni wiek pacjentów w analizie to 62 lata w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem) wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w roku 2020 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej, por. Wykres 15 i Wykres 16).

Wykres 15.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS



Wykres 16.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS



Na wzrost śmiertelności w latach 2020-2021 niewątpliwie wpłynęła sytuacja pandemiczna i wzrost zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Obecnie w związku z dostępnością szczepień i możliwością prowadzenia polityki ograniczającej występowanie zakażeń należy oczekiwać, że liczba zgonów (i co za tym idzie ich prawdopodobieństwo) powróci do stanu sprzed 2020 r. W związku z powyższym, nieuzasadnionym byłoby przyjęcie w niniejszej analizie danych GUS za lata 2020-2021, gdyż prowadziłoby to do zawyżenia śmiertelności w populacji docelowej.

W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie podstawowej, tj. dane GUS dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku [13] (Tabela 12).

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2019) – dane przyjęte w analizie podstawowej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,39%	0,37%	50	0,64%	0,24%
1	0,03%	0,02%	51	0,70%	0,26%
2	0,02%	0,01%	52	0,77%	0,29%
3	0,01%	0,01%	53	0,84%	0,32%
4	0,01%	0,01%	54	0,92%	0,35%
5	0,01%	0,01%	55	1,01%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,12%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,49%
8	0,01%	0,01%	58	1,35%	0,54%
9	0,01%	0,01%	59	1,48%	0,61%
10	0,01%	0,01%	60	1,61%	0,67%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,74%
12	0,01%	0,01%	62	1,91%	0,81%
13	0,01%	0,01%	63	2,08%	0,88%
14	0,02%	0,01%	64	2,26%	0,96%
15	0,03%	0,02%	65	2,44%	1,04%
16	0,04%	0,02%	66	2,63%	1,14%
17	0,05%	0,02%	67	2,80%	1,24%
18	0,06%	0,02%	68	2,98%	1,35%
19	0,07%	0,02%	69	3,16%	1,47%
20	0,08%	0,02%	70	3,34%	1,60%
21	0,08%	0,02%	71	3,55%	1,75%
22	0,09%	0,02%	72	3,78%	1,92%
23	0,09%	0,02%	73	4,03%	2,11%
24	0,10%	0,02%	74	4,31%	2,31%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
25	0,10%	0,03%	75	4,63%	2,54%
26	0,10%	0,03%	76	4,98%	2,78%
27	0,11%	0,03%	77	5,37%	3,04%
28	0,12%	0,03%	78	5,81%	3,34%
29	0,12%	0,03%	79	6,33%	3,71%
30	0,13%	0,03%	80	6,95%	4,19%
31	0,14%	0,04%	81	7,67%	4,79%
32	0,15%	0,04%	82	8,54%	5,56%
33	0,16%	0,04%	83	9,51%	6,46%
34	0,17%	0,05%	84	10,52%	7,44%
35	0,18%	0,05%	85	11,53%	8,45%
36	0,19%	0,06%	86	12,52%	9,47%
37	0,20%	0,06%	87	13,50%	10,50%
38	0,21%	0,07%	88	14,52%	11,56%
39	0,23%	0,07%	89	15,62%	12,71%
40	0,25%	0,08%	90	16,84%	13,96%
41	0,27%	0,09%	91	18,22%	15,39%
42	0,29%	0,10%	92	19,68%	16,91%
43	0,32%	0,11%	93	21,23%	18,53%
44	0,35%	0,13%	94	22,86%	20,25%
45	0,39%	0,14%	95	24,58%	22,07%
46	0,43%	0,16%	96	26,38%	23,98%
47	0,48%	0,18%	97	28,27%	25,99%
48	0,53%	0,20%	98	30,23%	28,09%
49	0,58%	0,22%	99	32,27%	30,28%
			100	34,38%	32,55%

W celu zbadania wpływu powyższego podejścia na wyniki analizy, w ramach scenariusza Gen_M przyjęto dane GUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 roku [13] (Tabela 12).

Tabela 13.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2021) – scenariusz Gen_M

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,42%	0,35%	50	0,75%	0,28%
1	0,03%	0,02%	51	0,82%	0,31%
2	0,02%	0,02%	52	0,90%	0,34%
3	0,02%	0,01%	53	0,99%	0,37%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
4	0,02%	0,01%	54	1,08%	0,41%
5	0,01%	0,01%	55	1,19%	0,46%
6	0,01%	0,01%	56	1,30%	0,51%
7	0,01%	0,01%	57	1,42%	0,56%
8	0,01%	0,01%	58	1,55%	0,63%
9	0,01%	0,01%	59	1,70%	0,70%
10	0,01%	0,01%	60	1,87%	0,78%
11	0,01%	0,01%	61	2,05%	0,87%
12	0,01%	0,01%	62	2,25%	0,97%
13	0,02%	0,01%	63	2,47%	1,07%
14	0,02%	0,01%	64	2,70%	1,19%
15	0,03%	0,02%	65	2,94%	1,31%
16	0,03%	0,02%	66	3,20%	1,43%
17	0,04%	0,02%	67	3,46%	1,57%
18	0,05%	0,03%	68	3,72%	1,73%
19	0,06%	0,03%	69	4,00%	1,89%
20	0,07%	0,03%	70	4,28%	2,07%
21	0,08%	0,03%	71	4,58%	2,27%
22	0,09%	0,03%	72	4,91%	2,50%
23	0,09%	0,03%	73	5,28%	2,74%
24	0,10%	0,03%	74	5,68%	3,02%
25	0,11%	0,03%	75	6,12%	3,32%
26	0,11%	0,03%	76	6,61%	3,66%
27	0,12%	0,03%	77	7,14%	4,04%
28	0,13%	0,04%	78	7,71%	4,47%
29	0,13%	0,04%	79	8,34%	4,95%
30	0,14%	0,04%	80	9,03%	5,51%
31	0,15%	0,05%	81	9,82%	6,15%
32	0,16%	0,05%	82	10,71%	6,91%
33	0,18%	0,06%	83	11,71%	7,79%
34	0,19%	0,06%	84	12,82%	8,79%
35	0,21%	0,06%	85	14,03%	9,91%
36	0,22%	0,07%	86	15,30%	11,14%
37	0,24%	0,08%	87	16,61%	12,46%
38	0,26%	0,08%	88	17,95%	13,84%
39	0,28%	0,09%	89	19,31%	15,29%
40	0,30%	0,10%	90	20,69%	16,80%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
41	0,33%	0,11%	91	22,10%	18,38%
42	0,36%	0,12%	92	23,54%	20,02%
43	0,39%	0,14%	93	25,00%	21,73%
44	0,43%	0,15%	94	26,49%	23,48%
45	0,47%	0,17%	95	28,00%	25,28%
46	0,51%	0,19%	96	29,51%	27,10%
47	0,56%	0,21%	97	31,03%	28,93%
48	0,62%	0,23%	98	32,54%	30,76%
49	0,68%	0,26%	99	34,03%	32,57%
			100	35,50%	34,35%

3.2.6. Podsumowanie

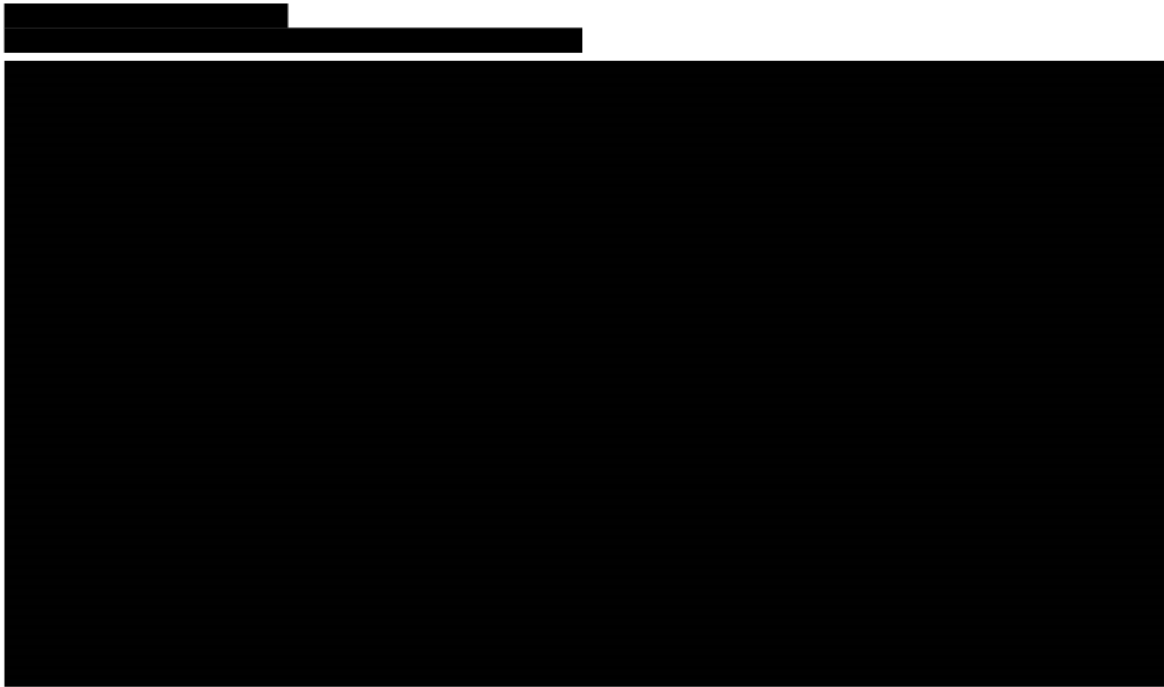
Na poniższych wykresach (Wykres 17, Wykres 18, Wykres 19) przedstawiono wykresy krzywych OS, PFS i TTD przyjętych w analizie podstawowej dla NIV + REL, NIV oraz PEMBR na podstawie założeń opisanych w poprzednich rozdziałach. W przypadku NIV + IPI przyjęto dokładnie takie same krzywe jak dla NIV + REL ze względu na przyjęte podejście analityczne minimalizacji kosztów (por rozdz. 1.2).

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentów w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

1. prawdopodobieństwo zgonu dla modelowanej populacji w danym cyklu modelu nie może być niższe niż prawdopodobieństwo zgonu dla populacji ogólnej wyznaczona na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;
2. PFS i TTD są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS i liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów.
3. Ze względu na konstrukcję aktualnego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla NIV + REL, zgodnie z którymi leczenie pacjentów odbywa się maksymalnie do progresji, TTD jest ograniczone przez PFS w taki sposób, że liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć liczby pacjentów, którzy są w stanie PFS.

[Redacted content]

[Redacted content]



3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia ciężkości, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którymkolwiek z rozważanych ramion (NIV + REL, NIV, PEMBR). W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (TRAE, ang. *treatment related adverse event*). Częstość zdarzeń niepożądanych w ramionach NIV + REL oraz NIV określono na podstawie danych z badania RELATIVITY-047 uwzględnionych w modelu globalnym [8]. W przypadku PEMBR uwzględniono dane z badania KEYNOTE-006 przedstawione w analizie klinicznej [2]. Ze względu na przyjętą metodykę analizy minimalizacji kosztów dla porównania NIV + REL z NIV + IPI, w ramieniu NIV + IPI założono taką samą częstość zdarzeń niepożądanych jak dla NIV + REL. Jest to założenie konserwatywne za względu na potencjalnie wyższą toksyczność schematu NIV + IPI w porównaniu z NIV + REL [2].

Finalnie jedynie anemia spełniała zdefiniowane powyżej kryteria i została uwzględniona w analizie (Tabela 14).

Tabela 14.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	NIV + REL	NIV	PEMBR	NIV + IPI
Anemia	████	3,06%	0,00%	████
Źródło	████████████████	RELATIVITY-047	KEYNOTE-006	████████████████

3.4. Zużycie zasobów

3.4.1. Kolejna linia leczenia

W ramach modelu całkowite koszty kolejnych linii leczenia naliczane są jednorazowo w cyklu, w którym następuje progresja choroby u pacjenta, zgodnie z krzywą PFS (por. rozdz. 3.2.6). Założono, że 100% pacjentów stosuje kolejną linię leczenia [8].

Rozkład częstość stosowania poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia określono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu NIV + REL – [REDACTED]

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

Tabela 16.
Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii – [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z kryteriami aktualnego programu lekowego [16], immunoterapia nie może być zastosowana w kolejnej linii, jeżeli była już stosowana na wcześniejszych etapach leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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

W celu skompilowania powyższych odsetków konieczne było uwzględnienie odsetka pacjentów z mutacją BRAF w populacji docelowej. Odsetek ten został przyjęty zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [15] (Tabela 19). W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono również te same warianty analizy wrażliwości, co w analizie BIA [15].

Tabela 19. Odsetek pacjentów z obecnością mutacji BRAF

Scenariusz analizy	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	Źródło
Analiza podstawowa	[Redacted]	[Redacted]
Scenariusz BRAF_MIN	38,5%	Tawbi 2022 [9]
Scenariusz BRAF_MAX	54,7%	Cybulska-Stopa 2020 [17]

[Redacted content]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli [Redacted] przedstawiono przyjęte na podstawie powyższych danych średnie częstości stosowania poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted] W przypadku schematu NIV + IPI ze względu na przyjęte podejście analityczne minimalizacji kosztów (por rozdz. 1.2) przyjęto dokładnie taki sam rozkład terapii w kolejnych liniach jak dla NIV + REL.

[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 text block]

Średni czas stosowania kolejnej linii leczenia przyjęto zgodnie z modelem oryginalnym [8] jako równy średniej długości przeżycia wolnego od progresji dla terapii II linii po leczeniu anty-PD1 wyznaczonej na podstawie badania Zimmer 2017 [18] (Tabela 22).

Tabela 22.
Średni czas trwania terapii kolejnej linii

Terapia stosowana w I linii leczenia	Średni czas trwania terapii kolejnej linii (miesiące)	Źródło
NIV + REL	4,85	Zimmer 2017 [18]
NIV	4,85	
NIV + IPI	4,85	
PEMBR	4,85	

3.4.2. Dawkowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu

Dawkowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu przyjęto zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3]. Zalecana dawka dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i starszej wynosi 480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu co 4 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Dawkę tę ustalono dla młodzieży o masie ciała co najmniej 30 kg.

3.4.3. Dawkowanie komparatorów / kolejnej linii leczenia

W tabeli poniżej (Tabela 23) zestawiono przyjęte w obliczeniach dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów stosowanych w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia. Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie treści programu lekowego B.59 *Leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43)* [16] i odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL).

Dla pacjentów z czerniakiem zalecana dawka niwolumabu na podstawie ChPL [19] dla niwolumabu w monoterapii lub dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w fazie monoterapii (po pierwszych 4 dawkach w fazie leczenia skojarzonego) wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie lub 480 mg podawane co 4 tygodnie. W analizie przyjęto konserwatywnie dawkę 480 mg co 4 tygodnie – rzadsze podanie leku wiąże się z niższym całkowitym kosztem podania w ramieniu komparatora.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla dakarbazyny [20] w leczeniu czerniaka złośliwego dakarbazynę w monoterapii stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200-250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Można również podać dakarbazynę w dawce 850 mg/m² pc./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej. W analizie podstawowej założono, że dakarbazyna jest podawana w dawce 850 mg/m² pc. raz na 3 tygodnie. W celu zbadania tego założenia na wyniki w ramach scenariusza Sub_CTH_D analizy wrażliwości założono dawkowanie dakarbazyny jako 250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych.

Tabela 23.
Dawkowanie komparatorów / kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie

Schemat	Lek	Dawka	Dni podania	Źródło	
Niwolumab	Niwolumab	480 mg, dożylnie	Dzień 1. co 28 dni	ChPL [19]	
Pembrolizumab	Pembrolizumab	2 mg/kg m.c. (max do 200 mg), dożylnie	Dzień 1. co 21 dni	ChPL [21]	
Niwolumab + ipilimumab	Niwolumab	1 mg/kg m.c., dożylnie dla pierwszych 4 dawek, następnie 480 mg, dożylnie w monoterapii	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych czterech dawek, następnie dzień 1. co 28 dni	ChPL [19]	
	Ipilimumab	3 mg/kg m.c., dożylnie dla pierwszych 4 dawek	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych 4 dawek		
Wemurafenib + kobimetynib	Wemurafenib	1920 mg (960 mg dwa razy na dobę), doustnie	Codziennie	ChPL [22, 23]	
	Kobimetyn b	60 mg, doustnie, raz na dobę	Dzień 1.-21. w cyklu 28 dniowym (dni 22 do 28 - przerwa w leczeniu)		
Dabrafenib + trametynib	Dabrafenib	300 mg (150 mg dwa razy na dobę), doustnie	Codziennie	ChPL [24]	
	Trametyn b	2 mg, doustnie, raz na dobę			
Enkorafenib + binimetynib	Enkorafenib	450 mg, doustnie, raz na dobę	Codziennie	ChPL [25, 26]	
	Binimetynib	90 mg (45 mg dwa razy na dobę), doustnie			
Dakarbazyna w monoterapii	Analiza podstawowa	Dakarbazyna	850 mg/m ² pc./dobę, dożylnie	Dzień 1. co 21 dni	ChPL [20]
	Scenariusz Sub_CTH_D	Dakarbazyna	250 mg/m ² pc./dobę, dożylnie	Dzień 1.-5. w cyklu 21-dniowym	
Karboplatyna + paklitaksel	Karboplatyna	400 mg/m ² pc./dobę, dożylnie	Dzień 1. co 21 dni	ChPL [27, 28] Chang 2013 [29]	
	Paklitaksel	175 mg/m ² pc./dobę, dożylnie	Dzień 1. co 21 dni		

3.5. Użyteczności

3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1.1. UŻYTECZNOŚCI W MODELU ORYGINALNYM

Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu globalnym dostarczonym przez Klienta określone zostały na podstawie badania klinicznego RELATIVITY-047 [8, 9].

W ramach badania klinicznego RELATIVITY-047 zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L. W niniejszej analizie, podobnie jak w modelu oryginalnym [8], w celu oceny jakości życia pacjentów z populacji docelowej leczonych NIV + REL oraz komparatorami wykorzystano dane z tego badania. W obliczeniach wykorzystano otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności w zależności od wystąpienia progresji choroby wyznaczone na podstawie danych EQ-5D-3L z badania RELATIVITY-047 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [30].

W poniższej tabeli przedstawiono przewidywane wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia dla subpopulacji PD-L1<1%, RELATIVITY-047, normy polskie

SD – odchylenie standardowe

3.5.1.2. DONIESIENIA NAUKOWE DOTYCZĄCE JAKOŚCI ŻYCIA

Celem odnalezienia danych dotyczących jakości życia u pacjentów z czerniakiem dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia publikacji przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). Ostatecznie do analizy włączono 11 opracowań. Poniżej przedstawiono opis zidentyfikowanych publikacji (Tabela 25).

Tabela 25.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem

Publikacja	Państwo	Cel badania i populacja	Wartości użyteczności	Metoda pomiaru użyteczności	Źródło użyteczności
Tolstrup 2022 [31]	Dania	Określenie różnic pomiędzy pacjentami z czerniakiem przerzutowym przyjmującymi chemioterapię oraz immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych	<p>Chemioterapia Zmiana wartości bazowej do 24 tygodnia: 0,01 (zakres: -0,03; 0,05) Zmiana wartości bazowej do 48 tygodnia: -0,05 (zakres: -0,09; -0,01)</p> <p>Immunoterapia Zmiana wartości bazowej do 24 tygodnia: 0,00 (zakres: -0,04; 0,04) Zmiana wartości bazowej do 48 tygodnia: 0,01 (zakres: -0,04; 0,05)</p>	EQ-5D-5L	Dane użyteczności uzyskane na podstawie randomizowanego badania klinicznego PROMelanoma [32]
Boutros 2021 [33]	Włochy	Ocena poprawy jakości życia pacjentów z nowotworami (w tym z czerniakiem) przyjmujących chemioterapię i immunoterapię (artykuł przeglądowy i metaanaliza)	Średnia użyteczność do pogorszenia stanu zdrowia: 0,55 (zakres: 0,38; 0,80)	EQ-5D-3L	Dane użyteczności uzyskane na podstawie badania klinicznego CheckMate 066 [34]
Kim 2021 [35]	Australia	Porównanie jakości życia pacjentów w opublikowanej analizie kosztów użyteczności immunoterapii w leczeniu przerzutowego czerniaka	<p>Wszyscy pacjenci <u>Stan bez progresji</u> Wartość średnia: 0,828 (zakres: -0,217; 1) <u>Stan progresji</u> Wartość średnia: 0,798 (zakres: -0,158; 1)</p> <hr/> <p>Pacjenci leczenia dakarbazyną <u>Stan bez progresji</u> Wartość średnia: 0,784 (zakres: -0,217; 1) <u>Stan progresji</u> Wartość średnia: 0,703 (zakres: -0,158; 1)</p> <hr/> <p>Pacjenci leczenia niwolumabem <u>Stan bez progresji</u> Wartość średnia: 0,841 (zakres: -0,217; 1) <u>Stan progresji</u> Wartość średnia: 0,829 (zakres: -0,073; 1)</p>	EQ-5D-3L TTO	Dane użyteczności uzyskane na podstawie badania klinicznego CheckMate 066 [34]

Publikacja	Państwo	Cel badania i populacja	Wartości użyteczności	Metoda pomiaru użyteczności	Źródło użyteczności
Bensimon 2020 [36] Bensimon 2019 [37]	USA	Ocena ekonomiczna pembrolizumabu w porównaniu z innymi strategiami leczenia adiuwantowego w przypadku leczenia III stadium czerniaka	<u>Stan przed progresją</u> średnia (SE) 0,828 (0,009) <hr/> <u>Stan po progresji</u> średnia (SE) 0,590 (0,020) <hr/> <u>Spadek użyteczności</u> <u>związany z AE, średnia</u> (SE) -0,074 (0,013)	bd	Dane użyteczności uzyskane na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-054 [38] oraz publikacji Beusterien 2009 [39]
Kandel 2020 [40]	Francja	Opisanie jakości życia pacjentów z przerzutowym czerniakiem od momentu rozpoznania choroby do śmierci	I linia leczenia Średnia: 0,830 (zakres: 0,818; 0,843) <hr/> Kolejne linie leczenia Średnia: 0,803 (zakres: 0,791; 0,815)	EQ-5D-3L	Dane użyteczności uzyskane na podstawie francuskiej bazy MelBase [41]
Gerbasi 2019 [42]	USA	Ocena ekonomiczna dabrafenibu i trametynibu w leczeniu adiuwantowym pacjentów z czerniakiem z pozytywną mutacją BRAF V600E/K	Przeżycie wolne od nawrotu choroby podczas leczenia / bez leczenia Średnia wartość: 0,8845 / 0,8966 <hr/> Nawrót miejscowy Średnia wartość: 0,8720 <hr/> I linia leczenia średnia (SE) 0,732 (0,0075) <hr/> II linia leczenia średnia (SE) 0,658 (0,0075) <hr/> <u>Stan po progresji</u> średnia (SE) 0,590 (0,020) <hr/> <u>Spadek użyteczności</u> <u>związany z AE, średnia</u> (SE) -0,074 (0,013)	EQ-5D-3L	Dane użyteczności uzyskane na podstawie badań klinicznych COMBI-AD [43], COMBI-v [44] i Checkmate 066 [34]
Tran 2018 [45]	Australia	Określenie użyteczności dla pacjentów z czerniakiem w stadium I/II, III lub IV do wykorzystania w ocenach ekonomicznych (artykuł przeglądowy i metaanaliza)	<u>Stadium III/IV czerniaka</u> średnia: 0,79 (zakres: 0,78; 0,81) <hr/> <u>Stadium IV czerniaka</u> średnia: 0,83 (zakres: 0,81; 0,84)	EQ-5D	bd
Long 2016 [43]	Europa, Izrael, Australia, Kanada, Ameryka Południowa	Określenie jakości życia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem	<u>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej</u> średnia (SE) niwolumab: 0,040 (0,021) dakarbazyne: 0,027 (0,038)	EQ-5D	Dane użyteczności uzyskane na podstawie badania klinicznego CheckMate 066 [34]

Publikacja	Państwo	Cel badania i populacja	Wartości użyteczności	Metoda pomiaru użyteczności	Źródło użyteczności
Tromme 2014 [46]	Belgia	Określenie jakości życia pacjentów z czerniakiem	Stadium III czerniaka leczenie, średnia (SD) 0,535 (0,278) remisja, średnia (SD) 0,703 (0,156) <hr/> Stadium IV czerniaka leczenie, średnia (SD) 0,583 (0,192) remisja, średnia (SD) 0,796 (0,167)	EQ-5D-5L	Badanie przeprowadzone wśród pacjentów w klinice czerniaka w Belgii

bd – brak danych
 SD – odchylenie standardowe

Publikacja Tolstrup 2022 [31] dotyczy jakości życia pacjentów z czerniakiem przerzutowym podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych. W badaniu populacja składająca się z 138 pacjentów z czerniakiem przerzutowym wypełniła kwestionariusze EQ-5D-5L przed leczeniem, jak i w tygodniach 24. i 48. po zakończonym leczeniu. Stany zdrowia w niej uwzględnione nie pozwalają jednak na określenie użyteczności w dwóch stanach zdrowia niniejszej analizy (brak progresji oraz progresja choroby). Biorąc pod uwagę wymienione rozbieżności publikacja Tolstrup 2022 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Celem przeglądu Boutros 2021 [33] było porównanie danych dotyczących jakości życia pacjentów z nowotworami (w tym z czerniakiem) leczonych z wykorzystaniem standardowej chemioterapii oraz immunoterapii, uzyskanych w ramach różnych badań klinicznych. Wartości użyteczności dla pacjentów z czerniakiem została uzyskana na podstawie podwójnie zaślepionego badania klinicznego CheckMate 066 [34], w którym przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L oceniono jakość życia na podstawie odpowiedzi 147 pacjentów. Stany zdrowia w przeglądzie Boutros 2021 uniemożliwiają określenie użyteczności w dwóch stanach zdrowia opracowanej analizy (brak progresji, progresja choroby). Ze względu na powyższą rozbieżność publikacja Boutros 2021 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Celem opracowania Kim 2021 [35] było porównanie jakości życia pacjentów z przerzutowym czerniakiem w opublikowanej analizie ekonomicznej kosztów użyteczności pacjentów leczonych dakarbazyną oraz niwolumabem. Wartości użyteczności bazowej, jak i użyteczności w stanie bez progresji, jak i w stanie progresji choroby zostały określone na podstawie badania klinicznego CheckMate 066 [34] uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L metodą TTO. Populacja pacjentów w publikacji Kim 2021 nie odbiega znacząco od populacji docelowej niniejszej analizy, a ponadto stany zdrowia w niej uwzględnione są takie same, jak stany zdrowia w niniejszej analizie (brak progresji, progresja choroby). W związku z tym, w ramach scenariusza U analizy wrażliwości uwzględniono wartości użyteczności z publikacji Kim 2021 [35].

Analiza ekonomiczna Bensimon 2020 [36] oraz Bensimon 2019 [37] dotyczy oceny ekonomicznej pembrolizumabu w porównaniu z innymi strategiami leczenia adiuwantowego w przypadku leczenia pacjentów z III stadium czerniaka. Dane użyteczności w publikacji Bensimon 2020 oraz publikacji

Bensimon 2019 uzyskane zostały na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-054 [38] oraz publikacji Beusterien 2009 [39]. W publikacjach Bensimon 2020 oraz Bensimon 2019 wyznaczono użyteczności dla stanów: „przed progresją” i „po progresji”, jednakże populacja w niej opisana (leczenia adiuwantowego III stadium czerniaka) odbiega od populacji docelowej niniejszej analizy, dlatego wartości z tego badania nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

Celem publikacji Kandel 2020 [40] było opisanie jakości życia pacjentów z przerzutowym czerniakiem od momentu rozpoznania choroby do zgonu. Wartości użyteczności uwzględnione w tym badaniu uzyskane zostały na podstawie francuskiej bazy MelBase [41]. W publikacji Kandel 2020 populacja pacjentów jest zbieżna z populacją docelową niniejszej analizy (czerniak przerzutowy), jednakże stany zdrowia w niej uwzględnione odbiegają od stanów zdrowia opracowanej analizy. Biorąc pod uwagę powyższą rozbieżność publikacja Kandel 2020 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Analiza ekonomiczna Gerbasi 2019 [42] dotyczy oceny ekonomicznej dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu adiuwantowym pacjentów z czerniakiem z pozytywną mutacją BRAF. Dane użyteczności w tej publikacji zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L i zaczerpnięte z badań klinicznych COMBI-AD [43], COMBI-v [44] i Checkmate 066 [34]. W publikacji Gebrasi 2019 wyznaczono użyteczności stanów zdrowia w stanach innych niż stany w opracowywanej analizie, dlatego publikacja ta nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Celem publikacji Tran 2018 [45] było określenie użyteczności stanów zdrowia w leczeniu pacjentów z czerniakiem w stadium I/II, III lub IV do wykorzystania w ocenach ekonomicznych. W publikacji tej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D określone zostały użyteczności dla stanów zdrowia rozbieżnych ze stanami zdrowia uwzględnianymi w niniejszej analizie. Z tego powodu publikacja Tran 2018 nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

Publikacja Long 2016 [47] dotyczy określenia jakości życia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Ocenę użyteczności stanów zdrowia pacjentów przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. W publikacji tej zaprezentowano zmianę użyteczności wyjściowej dla pacjentów stosujących niwolumab oraz dakarbazynę. Jednakże w badaniu tym nie przedstawiono użyteczności pacjentów w stanach występujących w niniejszej analizie, dlatego nie zostało ono uwzględnione w analizie.

W ramach publikacji Tromme 2014 [46] określono jakość życia pacjentów z czerniakiem z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w różnych stadiach zaawansowania, w tym u pacjentów w stadium III i IV. Jednakże stany uwzględnione w niniejszej analizie są inne niż stany zdrowia przedstawione w publikacji Tromme 2014, dlatego nie została ona uwzględniona w obliczeniach.

3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym uwzględniono skorygowanie wartości użyteczności na podstawie danych o jakości życia populacji ogólnej. Przyjęto, że wartość użyteczności pacjenta w danym wieku w modelu

nie może być wyższa niż odpowiadająca mu wartość użyteczności dla populacji ogólnej. W analizie uwzględniono najnowsze wartości użyteczności dla populacji ogólnej z publikacji Golicki 2021 [48] ważone rozkładem płci z badania RELATIVITY-047 [8, 9] (por. rozdz. 3.1) (Tabela 26).

Tabela 26.
Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021

Wiek [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce		Średnia ^a
	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,985	0,981	0,983
25-34	0,978	0,973	0,976
35-44	0,969	0,966	0,968
45-54	0,947	0,924	0,937
55-64	0,890	0,908	0,898
65-74	0,880	0,845	0,865
75 i więcej	0,780	0,749	0,767

a) średnia ważona rozkładem płci z badania RELATIVITY-047 [8, 9]

W ramach scenariusza U_GP analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia korekty użyteczności na podstawie danych dla populacji ogólnej.

3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Dla uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przyjęto takie same spadki użyteczności, jak w modelu globalnym [8] (Tabela 27).

Tabela 27.
Spadki użyteczności związane z AE

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Anemia	-0,125	Lloyd 2008 [49]

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

KOSZT PREPARATU OPDUALAG®

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 28.
Koszt preparatu Opdualag®

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

KOSZT KOMPARATORÓW

W celu wyznaczenia kosztów terapii komparatorów, uwzględniono ceny jednostkowe następujących leków:

- pembrolizumab,
- niwolumab,
- ipilimumab.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [16], a także na podstawie przetargów oraz danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [50]. Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach oraz w załączonym aneksie (rozdz. A.2).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [16] (Tabela 29)

Tabela 29.
Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Pembrolizumab	Keytruda	5901549325126	25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	14 786,77 zł	147,87 zł
Niwolumab	Opdivo	5909991220501	10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2 683,32 zł	67,08 zł
Niwolumab	Opdivo	5909991220518	10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	6 708,30 zł	67,08 zł
Ipilimumab	Yervoy	5909990872442	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	14 304,05 zł	286,08 zł
Ipilimumab	Yervoy	5909990872459	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	57 216,19 zł	286,08 zł

Koszty leków oszacowano również na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro [50] (Tabela 30). Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych dla danego leku w tym raporcie została określona na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ, natomiast wydatki na dany lek w programie lekowym B.59 oszacowano w oparciu o dane z raportu refundacyjnego (komunikat DGL) i rozkładu liczby rozliczonych jednostek z uchwały pomiędzy programami (jeśli substancja jest refundowana w kilku programach).

Tabela 30.
Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Rok 2022				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 385 240	96 095 153,00	69,37 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 667 677	135 004 057,81	36,81 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	305 092	46 457 655,61	152,27 zł
I półrocze 2022				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	672 450	46 650 281,57	69,37 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 602 388	58 869 607,97	36,74 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	129 529	19 606 435,77	151,37 zł
Rok 2021				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 258 408	94 516 210,50	75,11 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 022 430	115 234 676,40	38,13 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	153 735	32 851 292,91	213,69 zł
I półrocze 2021				
Pembrolizumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	523 750	36 322 413,76	69,35 zł
Niwolumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 219 992	44 769 762,92	36,70 zł
Ipilimumab - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	91 769	18 628 430,75	202,99 zł

Koszty leków określono także na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2022 roku – dane zamieszczone w aneksie (rozdz. A.2, Tabela 97).

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków na podstawie wszystkich dostępnych źródeł danych (Tabela 31).

Tabela 31.
Podsumowane średnie koszty leków za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL - dane NFZ				Przetargi (2022)
		2022 rok	I półrocze 2022	2021 rok	I półrocze 2021	
Pembrolizumab	147,87 zł	69,37 zł	69,37 zł	75,11 zł	69,35 zł	143,64 zł
Niwolumab	67,08 zł	36,81 zł	36,74 zł	38,13 zł	36,70 zł	67,08 zł
Ipilimumab	286,08 zł	152,27 zł	151,37 zł	213,69 zł	202,99 zł	286,08 zł

Stosując podejście konserwatywne ostatecznie przyjęto najniższe koszty leków określone na podstawie raportów o realizacji programów lekowych (dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowane na stronie Ikar Pro). Jednocześnie przyjęto najbardziej aktualne dane z tego źródła, tj. koszty z 2022 roku (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Pembrolizumab	69,37 zł	Dane ze sprawozdań z działalności NFZ [50]
Niwolumab	36,81 zł	

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Ipilimumab	152,27 zł	

Kompilując wyżej ustalone ceny poszczególnych substancji czynnych z przyjętym dawkowaniem (rozdz. 3.4.3) oszacowano średni koszt każdego ze schematów na pojedynczą dawkę schematu (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszty komparatorów / dawkę uwzględnione w analizie

Schemat	Leki	Koszt / dawkę	
NIV	Niwolumab	17 668 zł	
NIV + IPI	Indukcja	Niwolumab + ipilimumab	35 788 zł
	Terapia podtrzymująca	Niwolumab	17 668 zł
PEMBR	Pembrolizumab	10 059 zł	

Poniżej zestawiono 4-tygodniowe koszty interwencji ocenianej oraz komparatorów (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty podania interwencji ocenianej i komparatorów / 4 tygodnie uwzględnione w analizie

Schemat	Leki	Koszt / 4 tygodnie	
NIV + REL			
NIV	Niwolumab	17 668 zł	
NIV + IPI	Indukcja	Niwolumab + ipilimumab	47 718 zł
	Terapia podtrzymująca	Niwolumab	17 668 zł
PEMBR	Pembrolizumab	13 412 zł	

3.6.2. Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [3, 19, 21, 51] podanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu, niwolumabu w monoterapii, pembrolizumabu w monoterapii oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem ma formę wlewu dożylnego. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [52]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania interwencji ocenianej i komparatorów prezentowane w zarządzeniu (Tabela 35). W analizie w związku ze sposobem podania rozważanych leków, koszt podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003). Wycena punktu została

określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ dla wybranego programu lekowego z zakresu nowotworów skóry: B.59 *Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych* (kod świadczenia 03.0000.359.02) [53].

Tabela 35.
Koszt podania leku – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,36 zł	663,94 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,36 zł	663,94 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,36 zł	147,54 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2023

W poniższej tabeli zestawiono uwzględnione w analizie koszty podania interwencji ocenianej oraz rozważanych komparatorów (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszt podania interwencji ocenianej i komparatorów uwzględniony w analizie

Interwencja	Koszt podania	Źródło
NIV + REL	663,94 zł	Koszt świadczenia: 5.08.07.0000003 <i>Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i>
NIV	663,94 zł	
NIV + IPI	663,94 zł	
PEMBR	663,94 zł	

Poniżej zestawiono 4-tygodniowe koszty podania interwencji ocenianej oraz komparatorów (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty podania interwencji ocenianej i komparatorów / 4 tygodnie uwzględnione w analizie

Schemat	Leki	Koszt podania / 4 tygodnie
NIV + REL	Niwolumab + relatlimab	663,94 zł
NIV	Niwolumab	663,94 zł
NIV + IPI	Indukcja Niwolumab + ipilimumab	885,26 zł
	Terapia podtrzymująca Niwolumab	663,94 zł
PEMBR	Pembrolizumab	885,26 zł

3.6.3. Koszt badań diagnostycznych mające na celu ocenę ekspresji PD-L1

Podczas kwalifikacji pacjentów do terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w ramach proponowanego programu lekowego wykonywane będą badania mające na celu ocenę ekspresji PD-L1. W analizie podstawowej przyjęto, że badania genetyczne będą wykonywane dodatkowo w ramieniu ocenianej interwencji u każdego pacjenta kwalifikowanego do leczenia NIV + REL. W przypadku komparatorów nie ma wymogu wykonania badania oceniającego ekspresję PD-L1 [16], zatem dla NIV, NIV + IPI i PEMBR koszt ten nie został uwzględniony.

Zgodnie Zarządzeniem Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (wraz z aktami zmieniającymi 21/2023/DSOZ, 10/2023/DSOZ, 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ, 81/2022/DSOZ, 41/2022/DSOZ oraz 36/2022/DSOZ) [54, 55] istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania). Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
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	1,45 zł	939,05 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 298,00	1,45 zł	1 878,11 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2 434,00	1,45 zł	3 521,81 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 za rok 2023

Przyjęto, że badanie wykonywane będzie jako produkt dosumowany do hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: J33 – Średnie zabiegi skórne w trybie „leczenie jednego dnia” [54, 55] (Tabela 39).

Tabela 39.
Wartość punktowa hospitalizacji dla hospitalizacji J33 – Średnie zabiegi skórne

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja punktowa	Wartość punktowa – „leczenie jednego dnia”
J33	5.51.01.0009033	Średnie zabiegi skórne	2 067	1 901	708

Łączny koszt badania diagnostycznego w kierunku oceny ekspresji PD-L1 zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [54, 55] jest sumą świadczenia oraz hospitalizacji i wynosi 2 064,77 zł (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt badania diagnostycznego mającego na celu ocenę ekspresji PD-L1 przyjęty w analizie

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	1,45 zł	939,05 zł
Hospitalizacja	708,00	1,59 zł	1 125,72 zł
Suma			2 064,77 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210 053.02 i 03.4540.030.02 za rok 2023

Zgodnie z analizą wpływu na budżet [15], u 59% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem zostaje potwierdzona ekspresja PD-L1<1% [9]. W celu uwzględnienia pełnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na badania diagnostyczne oceniające ekspresję PD-L1 w przypadku refundacji preparatu Opdualag®, w ramieniu NIV + REL naliczono koszt badań diagnostycznych w kierunku oceny ekspresji PD-L1 obejmujący również koszt płatnika poniesiony na pacjentów, u których badanie takie wykaże ekspresję PD-L1>1% i którzy nie zostali włączeni do populacji docelowej. W związku z powyższym w analizie w ramieniu NIV + REL został naliczony jednorazowy koszt wynoszący 3 502 zł (= 2 064,77 zł / 59%) (Tabela 41).

Tabela 41.
Średni koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 / pacjenta z populacji docelowej

Kategoria	NIV, NIV + IPI, PEMBR	NIV + REL
Średni koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 / pacjenta testowanego		2 064,77 zł
Średni koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 / pacjenta z populacji docelowej	Nie uwzględniono	3 502 zł (= 2 064,77 zł / 59%)

3.6.4. Koszt badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600

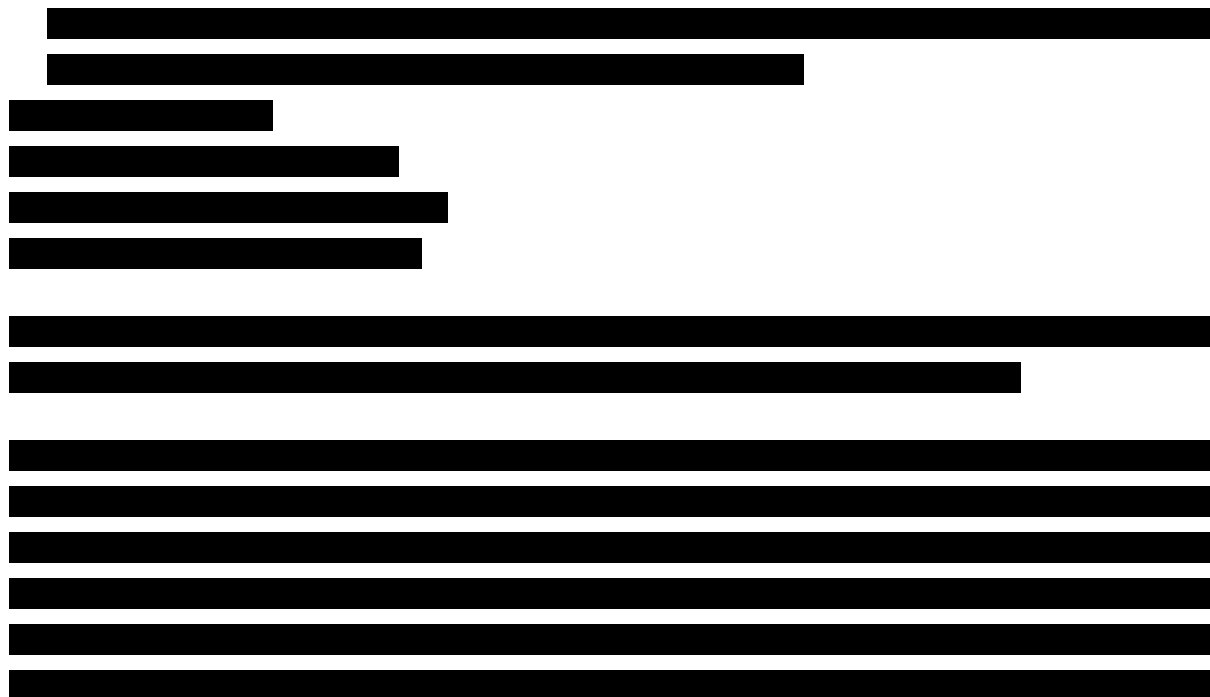
[REDACTED]

[REDACTED] koszt badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 nie został uwzględniony w analizie.

3.6.5. Koszty monitorowania przed progresją

Monitorowanie terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu rozliczane zostanie w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, jak i monitorowania terapii NIV + REL.

[REDACTED]



roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem i relatlimabem będzie równy wycenie *Diagnostyki w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem* zgodnej z Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [52].

Konstrukcja modelu globalnego nie pozwala na wyodrębnienie kosztów monitorowania leczenia poszczególnymi schematami leczenia od kosztów monitorowania przed progresją. Osobne naliczenie kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów monitorowania choroby przed wystąpieniem progresji doprowadziłoby do podwójnego naliczania kosztów u pacjentów leczonych w programie lekowym. Biorąc dodatkowo pod uwagę przewidywany jednakowy ryczałt roczny dla diagnostyki w ramach programu lekowego dla interwencji oraz wszystkich komparatorów, w analizie zdecydowano o przyjęciu stałego kosztu monitorowania u wszystkich pacjentów w modelu przed progresją choroby na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyki w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem* zgodnej z obowiązującym Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [52] (Tabela 42). Koszt taki obejmuje już monitorowanie leczenia w ramach programu lekowego dla NIV + REL, NIV, NIV + IPI oraz PEMBR. W analizie nie naliczono zatem dodatkowo żadnych kosztów w kategorii „monitorowania leczenia” uwzględnionych w modelu globalnym w celu uniknięcia duplikowania się kosztów na pacjenta.

Tabela 42.
Koszt monitorowania przed progresją przyjęty w analizie

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)	Koszt monitorowania przed progresją / 4 tygodnie
Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem	5.08.08.0000088	3 656,96	1,36 zł	4 988,51 zł	382,42 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2023

3.6.6. Koszty kolejnych linii leczenia

Zgodnie z rozkładem terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.6), w analizie uwzględniono następujące substancje czynne stosowane w kolejnych liniach leczenia:

- dabrafenib,
- trametynib,
- enkorafenib,
- binimetynib,
- wemurafenib,
- kobimetynib,
- karboplatyna,
- paklitaksel,
- dakarbazyna.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [16]. Uwzględniono również dane z przetargów, komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r [56] i na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [50]. Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 46) oraz w aneksie (rozdz. A.2).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego B.59 wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. [16] (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Dabrafenib	Tafinlar	5909991078645	75 mg	120 kaps.	28 025,68 zł	3,11 zł
Dabrafenib	Tafinlar	5909991078607	75 mg	28 kaps.	6 539,33 zł	3,11 zł
Dabrafenib	Tafinlar	5909991078591	50 mg	120 kaps.	18 683,78 zł	3,11 zł
Dabrafenib	Tafinlar	5909991078584	50 mg	28 kaps.	4 359,55 zł	3,11 zł
Trametynyb	Mekinist	5909991141813	0,5 mg	30 tab. (but.)	5 992,06 zł	399,47 zł
Trametynyb	Mekinist	5909991141851	2 mg	30 tab. (but.)	23 968,22 zł	399,47 zł
Enkorafenib	Braftovi	3573994003946	75 mg	42 szt.	6 629,81 zł	2,10 zł
Enkorafenib	Braftovi	3573994003939	50 mg	28 szt.	2 946,58 zł	2,10 zł
Binimetynib	Mektovi	3573994003922	15 mg	84 szt.	11 291,61 zł	8,96 zł
Wemurafenib	Zelboraf	5909990935581	240 mg	56 tabl. powl.	5 324,98 zł	0,40 zł
Kobimetynib	Cotellic	5902768001136	20 mg	63 szt.	22 680,00 zł	18,00 zł

Koszty leków refundowanych w ramach programu lekowego oszacowano również na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro [50] (Tabela 44). Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych dla danego leku w tym raporcie została określona na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ, natomiast wydatki na dany lek w programie lekowym B.59 oszacowano w oparciu o dane z raportu refundacyjnego (komunikat DGL) i rozkładu liczby rozliczonych jednostek z uchwały pomiędzy programami (jeśli substancja jest refundowana w kilku programach).

Tabela 44.
Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Rok 2022				
Dabrafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	38 069 300	62 045 410,84	1,63 zł
Trametinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	256 816	7 717 486,19	30,05 zł
Encorafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	21 403 925	24 009 028,06	1,12 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	4 325 640	7 707 937,43	1,78 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	31 280 540	5 677 418,01	0,18 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	474 340	3 211 945,88	6,77 zł
I półrocze 2022				
Dabrafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	18 835 650	30 851 592,28	1,64 zł
Trametinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	128 464	3 859 541,11	30,04 zł
Encorafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	9 260 475,00	10 402 351,91	1,12 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	1 900 620	3 563 817,89	1,88 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	16 507 200	2 996 067,55	0,18 zł
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	247 820	1 678 088,35	6,77 zł
Rok 2021				
Dabrafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	34 848 800	66 280 975,03	1,90 zł
Trametinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	232 203	7 404 916,71	31,89 zł
Encorafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	12 795 700,00	16 300 035,04	1,27 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	2 632 229	5 480 534,42	2,08 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	41 343 120	7 858 233,41	0,19 zł
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	651 140	4 772 913,42	7,33 zł
I półrocze 2021				
Dabrafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	15 533 300	27 905 957,04	1,80 zł
Trametinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	105 114	3 138 764,60	29,86 zł
Encorafenib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	4 554 050,00	5 346 743,64	1,17 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Koszty świadczeń [zł]	Średni koszt leku za jednostkę rozliczeniową (1 mg)
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	918 240	1 727 484,91	1,88 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	19 692 960	3 582 149,42	0,18 zł
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	329 900	2 283 987,56	6,92 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 na podstawie wszystkich dostępnych źródeł danych (Tabela 45).

Tabela 45.
Podsumowane średnie koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL - dane NFZ				Przetargi (2022)
		2022 rok	I półrocze 2022	2021 rok	I półrocze 2021	
Dabrafenib	3,11 zł	1,63 zł	1,64 zł	1,90 zł	1,80 zł	1,06 zł
Trametynib	399,47 zł	30,05 zł	30,04 zł	31,89 zł	29,86 zł	30,10 zł
Enkorafenib	2,10 zł	1,12 zł	1,12 zł	1,27 zł	1,17 zł	2,19 zł
Binimetynib	8,96 zł	1,78 zł	1,88 zł	2,08 zł	1,88 zł	9,74 zł
Wemurafenib	0,40 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,19 zł	0,18 zł	0,27 zł
Kobimetynib	18,00 zł	6,77 zł	6,77 zł	7,33 zł	6,92 zł	6,77 zł

Koszty jednostkowe leków stosowanych w ramach chemioterapii (dakarbazyne, paklitaksel, karboplatyna) w pierwszej kolejności szacowano na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. [56] zamieszczonego przez Centralę NFZ, o ile były raportowane. W przypadku dakarbazyny nie raportowano odpowiednich danych w komunikacie DGL, dlatego na potrzeby niniejszej analizy szukano przetargów na zakup tej substancji czynnej.

Średni koszt substancji czynnych w grudniu 2022 r. zgodnie z komunikatem DGL przedstawiono poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ

Substancja czynna	Kod świadczenia	Cena za mg
Karboplatyna	5.08.10.0000007	0,21 zł

Substancja czynna	Kod świadczenia	Cena za mg
Paklitaksel	5.08.10.0000050	0,33 zł

Koszty dakarbazyny określone na podstawie najnowszych odnalezionych przetargów z 2022 roku umieszczono w tabeli w załączonym aneksie (rozd. A.2, Tabela 98). Koszt ten porównano z kosztem wyznaczonym na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 1 marca 2023 r. [16] (Tabela 47) i zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 47.
Koszt dakarbazyny na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania (mg)	Koszt leku za mg
Dakarbazyna	Detimedac 1000 mg	5909991029807	1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	158,76 zł	0,16 zł
	Detimedac 100 mg	5909991029500	100 mg	10 fiol. po 100 mg	158,76 zł	0,16 zł
	Detimedac 200 mg	5909991029609	200 mg	10 fiol. po 200 mg	317,52 zł	0,16 zł
	Detimedac 500 mg	5909991029708	500 mg	1 fiol. po 500 mg	79,38 zł	0,16 zł

Tabela 48.
Podsumowane średnie koszty dakarbazyny za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Przetargi (2022)
Dakarbazyna	0,16 zł	0,16 zł

Podobnie jak w przypadku kosztów komparatorów (por. rozdz. 3.6.1) dla pozostałych leków uwzględnionych w kolejnej linii leczenia przyjęto źródło danych raportujące najniższe koszty jednostkowe spośród dostępnych, jednocześnie uwzględniając najbardziej aktualne wartości z tego źródła. Ostatecznie koszty leków finansowane w ramach programu lekowego określono na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro z 2022 roku dla leków z programu lekowego (dane ze sprawozdań z działalności NFZ). Koszty karboplatyny i paklitakselu przyjęto na podstawie komunikatu DGL dla chemioterapii, natomiast koszty dakarbazyny na podstawie przetargów (Tabela 49).

Tabela 49.
Podsumowane – przyjęte koszty za mg

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Dabrafenib	1,63 zł	Dane ze sprawozdań z działalności NFZ [50]
Trametynib	30,05 zł	
Enkorafenib	1,12 zł	
Binimetynib	1,78 zł	
Wemurafenib	0,18 zł	

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Kobimetynib	6,77 zł	
Karboplatyna ^a	0,21 zł	Komunikat DGL – dane za grudzień 2022 [56]
Paklitaksel ^a	0,33 zł	
Dakarbazyne	0,16 zł	Dane z przetargów (rozdz. A.2)

a) schemat karboplatyna + paklitaksel rozważany w ramach scenariusza Sub_CTH analizy wrażliwości

Na koszt kolejnej linii składają się koszty leków oraz ich podania. Ze względu na doustny sposób podania schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib (por. rozdz. 3.4.3), nie naliczono dla nich kosztu podania.

Schematy dakarbazyne oraz karboplatyna + paklitaksel stosowane są w chemioterapii, zatem ich koszt podania został ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [57, 58]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390,00	1,38 zł	538,15 zł
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322,00	1,38 zł	444,32 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181,00	1,38 zł	249,07 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 1-3)	5.08.05.0000171	557,00	1,39 zł	772,31 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejny)	5.08.05.0000171	501,32	1,39 zł	695,10 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.113.02, 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2023

Ponieważ w analizie podstawowej założono, że dakarbazyne jest podawana w dawce 850 mg/m² pc. raz na 3 tygodnie (por. rozdz. 3.4.3), jako koszt jej podania przyjęto koszt świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175). Taki sam koszt przyjęto jako koszt podania schematu karboplatyna + paklitaksel (schemat rozważany w ramach scenariusza Sub_CTH analizy wrażliwości). W ramach scenariusza Sub_CTH_D założono, że dakarbazyne 250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych (por. rozdz. 3.4.3), niemożliwe jest zatem w tym przypadku rozliczania podania tego schematu w ramach hospitalizacji jednego dnia. Przyjęto zatem, podanie dakarbazyne w tym scenariuszu rozliczane jest w ramach procedury *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie* (kod 5.08.05.0000171) – przez

pierwsze 3 dni hospitalizacji zgodnie z wyceną dla dni 1-3., a przez pozostałe dwa dni – zgodnie z wyceną dla dnia 4. i kolejnych (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt podania chemioterapii przyjęty w analizie

Schemat	Koszt podania	Źródło
Karboplatyna + Paklitaksel ^a	538,15 zł	Koszt świadczenia: 5.08.05.0000175 Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków
Dakarbazyna – analiza podstawowa	538,15 zł	
Dakarbazyna – scenariusz Sub_CTH_D	3 707,13 zł	5 dni hospitalizacji w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych

a) schemat rozważany w ramach scenariusza Sub_CTH analizy wrażliwości

Uwzględniając wyżej ustalone ceny poszczególnych substancji czynnych, koszty podania oraz dawkowanie poszczególnych schematów przyjęte w analizie (rozd. 3.4.3) oszacowano koszt każdego ze schematów na jedno jego podanie (Tabela 52).

Tabela 52.
Koszty schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia / 1 podanie

Schemat	Koszt leków / podanie	Koszt podania	Łączny koszt / podanie
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████

a) schemat rozważany w ramach scenariusza Sub_CTH analizy wrażliwości

b) ponieważ wemurafenib podawany jest codziennie, a kobimetynib w dniach 1.-21. w cyklu 28-dniowym, ze względów obliczeniowych jako koszt kobimetynibu / podanie przyjęto koszt pełnej dawki 60 mg przemnożony przez 21/28

Całkowity koszt poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia wyznaczono kompilując koszty jednostkowe substancji czynnych, przyjęte dawkowanie terapii (rozd. 3.4.3) oraz średni czas trwania kolejnej linii (4,85 miesięcy – por. rozdz. 3.4.1) (Tabela 53). Koszt leczenia objawowego przyjęto na poziomie 0 zł.

Tabela 53.
Całkowite koszty terapii stosowanych w kolejnej linii

Schemat	Koszt leków	Koszt podania
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

Schemat	Koszt leków	Koszt podania
██████████ ██████████	██████	██████
██████████	██	██

a) schemat rozważany w ramach scenariusza Sub_CTH analizy wrażliwości

Poniżej zaprezentowano średni całkowity koszt kolejnych linii po leczeniu danym schematem (Tabela 54), który wyznaczono uwzględniając częstości stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnej linii oraz koszty poszczególnych terapii z powyższej tabeli.

Tabela 54.
Koszt terapii kolejnej linii po leczeniu danym schematem

Kategoria	NIV + REL	NIV	NIV + IPI	PEMBR
Analiza podstawowa				
Koszt leków	36 375 zł	37 353 zł	36 375 zł	37 353 zł
Koszt podania	2 055 zł	2 012 zł	2 055 zł	2 012 zł
Scenariusz Sub_CTH				
Koszt leków	36 411 zł	37 388 zł	36 411 zł	37 388 zł
Koszt podania	2 055 zł	2 012 zł	2 055 zł	2 012 zł
Scenariusz Sub_CTH D				
Koszt leków	36 816 zł	37 784 zł	36 816 zł	37 784 zł
Koszt podania	14 160 zł	13 859 zł	14 160 zł	13 859 zł
Scenariusz BRAF MIN				
Koszt leków	31 439 zł	32 253 zł	31 439 zł	32 253 zł
Koszt podania	2 224 zł	2 187 zł	2 224 zł	2 187 zł
Scenariusz BRAF MAX				
Koszt leków	41 754 zł	42 909 zł	41 754 zł	42 909 zł
Koszt podania	1 872 zł	1 821 zł	1 872 zł	1 821 zł

3.6.7. Koszty monitorowania po progresji

Koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby przyjęto w analizie na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – Okresowa ocena skuteczności chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktami zmieniającymi 19/2023/DGL, 157/2022/DGL, 112/2022/DGL, 97/2022/DGL, 90/2022/DGL, 72/2022/DGL, 44/2022/DGL oraz 42/2022/DGL) [57, 58]. Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na

trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt monitorowania po progresji choroby

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt / 4 tygodnie
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,38 zł	372,10 zł	171,15 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2023

W ramach powyższego kosztu zawiera się w szczególności monitorowanie terapii chemioterapią stosowaną w kolejnej linii leczenia, dlatego w analizie nie doliczono dodatkowego kosztu monitorowania terapii dla schematów dakarbazyna oraz karboplatyna + paklitaksel.

Część pacjentów po progresji w kolejnej linii stosuje schematy dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib lub wemurafenib + kobimetynib. Koszt monitorowania tych terapii w ramach programu lekowego określony na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000139 *Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną wemurafenibem z kobimetynibem albo dabrafenibem z trametynibem albo enkorafenibem z binimetynibem* zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [52] przedstawiono poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt monitorowania schematów terapii BRAF+ w programie lekowym

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)	Koszt monitorowania / 4 tygodnie
Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną wemurafenibem z kobimetynibem albo dabrafenibem z trametynibem albo enkorafenibem z binimetynibem	5.08.08.0000139	5 757,00	1,36 zł	7 853,20 zł	602,03 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2023

Powyższy koszt monitorowania leczenia schematami dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib jest wyższy niż przyjęty koszt monitorowania pacjentów po progresji choroby. W celu zniwelowania ryzyka niedoszacowania kosztu monitorowania kolejnej linii leczenia, a równocześnie w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, w analizie doliczono dodatkowy koszt monitorowania dla schematów dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib oraz wemurafenib + kobimetynib stosowanych w kolejnej linii leczenia (Tabela 57), wyznaczony jako różnica pomiędzy wyznaczonym powyżej kosztem monitorowania terapii BRAF+ w ramach programu lekowego (por. Tabela 56) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania po progresji (por. Tabela

55). Koszt ten został naliczony przez przyjęty czas trwania kolejnej linii, tj. 4,85 miesiąca (por. rozdz. 3.4.1).

Tabela 57.
Dodatkowy koszt związany z monitorowaniem kolejnej linii leczenia uwzględniony w analizie

Terapia stosowane w kolejnej linii	Dodatkowy koszt związany z monitorowaniem kolejnej linii leczenia / 4 tygodnie	Źródło
Dabrafenib + trametynib, Enkorafenib + binimetynib, Wemurafenib + kobimetynib	430,88 zł	Różnica pomiędzy kosztem monitorowania terapii BRAF+ w ramach programu lekowego (por. Tabela 56) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania po progresji (por. Tabela 55) (= 602,03 zł - 171,15 zł)
Chemioterapia, Wyłącznie leczenie objawowe	–	Brak uwzględnienia dodatkowego kosztu, koszt monitorowania terapii kolejnej linii zawiera się w koszcie monitorowania po progresji (por. Tabela 55)

Poniżej zaprezentowano średnie całkowite dodatkowe koszty związane z monitorowaniem kolejnej linii leczenia po leczeniu danym schematem (Tabela 58), który wyznaczono uwzględniając częstość stosowania poszczególnych schematów w ramach kolejnych linii, czas trwania terapii kolejnej linii (por. rozdz. 3.4.1) oraz koszty z powyższej tabeli.

Tabela 58.
Dodatkowe koszty związane z monitorowaniem kolejnej linii leczenia po leczeniu danym schematem

Kategoria	NIV + REL	NIV	NIV + IPI	PEMBR
Analiza podstawowa / Scenariusz Sub_CTH / Scenariusz Sub_CTH_D				
Dodatkowe koszty monitorowania	915 zł	941 zł	915 zł	941 zł
Scenariusz BRAF MIN				
Dodatkowe koszty monitorowania	786 zł	807 zł	786 zł	807 zł
Scenariusz BRAF MAX				
Dodatkowe koszty monitorowania	1 056 zł	1 087 zł	1 056 zł	1 087 zł

3.6.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane:

- anemia.

Koszt leczenia anemii wyznaczono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji dla trzech Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) raportowanych w ramach statystyk JGP (dane za rok 2020) [59]. Podane wartości ważono liczbą hospitalizacji w 2020 roku oraz odpowiednio przeskalowano przez aktualną wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] za rok 2023. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt leczenia anemii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2020 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
S05 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225	5 866,41	1,38 zł	8 080,74 zł
S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094	1 908,92	1,38 zł	2 629,46 zł
S07 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967	592,37	1,38 zł	815,96 zł
Średnia ważona				3 201,29 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [53] za rok 2023 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030 02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

3.6.9. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 4 tygodnie (28 dni).

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [53] oraz Zarządzenia Nr 196/2021/DSOZ Prezesa NFZ [60] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2023 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszty jednostkowe 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	85,80 zł	6,10
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	83,43 zł	1,00

W poniższej tabeli (Tabela 61) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 61.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	523,38 zł	12 838 823	58,3%	28	14 654,60 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	83,43 zł	9 180 376	41,7%	28	2 335,92 zł
Średni koszt				9 518,62 zł	

4. Wyniki

4.1. Wyniki dla porównania NIV + REL vs komparator

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania terapii NIV + REL vs alternatywny produkt leczniczy.

4.1.1. NIV + REL vs NIV

4.1.1.1. WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.1.2. NIV + REL vs PEMBR

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

4.1.3. NIV + REL vs NIV + IPI

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.1. NIV + REL vs NIV

[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 text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. NIV + REL vs PEMBR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

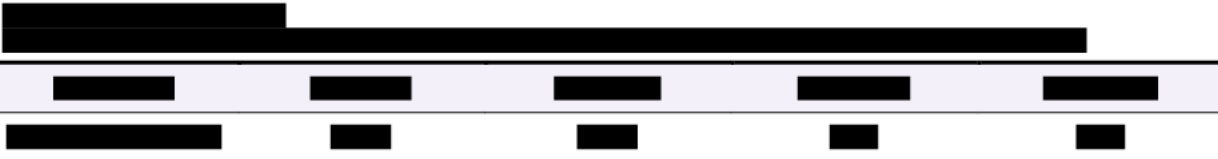
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



A table with a white header row and a white body row. The content is almost entirely redacted with black bars. Only small black rectangular shapes are visible within the cells.

[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 text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



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 84.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horizont czasowy (40 lat)	10 lat	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
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 (rozdz. 2.10)
OS_D	Rozkład krzywych określających przeżycie całkowite u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1)
PFS_D	Rozkład krzywych określających przeżycie wolne od progresji u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2)
TTD_D	Rozkład krzywych określających czas trwania terapii u pacjentów w ramieniu NIV + REL oraz NIV		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3)
Gen_M	Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej (Dane GUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 r.)	Dane GUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 r.	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.2.5)
BRAF_MIN	Odsetek pacjentów z mutacją BRAF	38,5% (Tawbi 2022)	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.4.1)
BRAF_MAX		54,7% (Cybulska-Stopa 2020)	
Sub_CTH	Rodzaj chemioterapii stosowanej w kolejnej linii leczenia (dakarbazyjna w monoterapii)	Schemat karboplatyna + paklitaksel	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.1)
Sub_CTH_D	Dawkowanie dakarbazyzny w monoterapii w kolejnej linii leczenia (850 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1. co 21 dni)	250 mg/m ² pc./dobę, w dniach 1.-5. w cyklu 21-dniowym	Alternatywne dawkowanie (Rozdz. 3.4.3)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
U	Użyteczności stanów zdrowia (Na podstawie danych z badania RELATIVITY-047 – normy polskie)	Na podstawie badania CheckMate 066 (publikacja Kim 2021)	Alternatywne źródło danych (Rozdz. 3.5.1)
U_GP	Zmiana jakości życia związana z wiekiem (Uwzględnienie korekty użyteczności na podstawie danych dla populacji ogólnej)	Brak uwzględnienia korekty użyteczności na podstawie danych dla populacji ogólnej	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5.2)

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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 Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table Content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wyjściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na dokonaniu porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach ekonomicznych dotyczących tego samego problemu i – w przypadku wystąpienia różnic – wyjaśnieniach ich przyczyny.

W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego analiz ekonomicznych (rozd. A.1.1) nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, których wyniki byłyby już dostępne. W związku z brakiem innych wyników do porównania z wynikami niniejszej analizy przeprowadzenie walidacji konwergencji było niemożliwe

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.

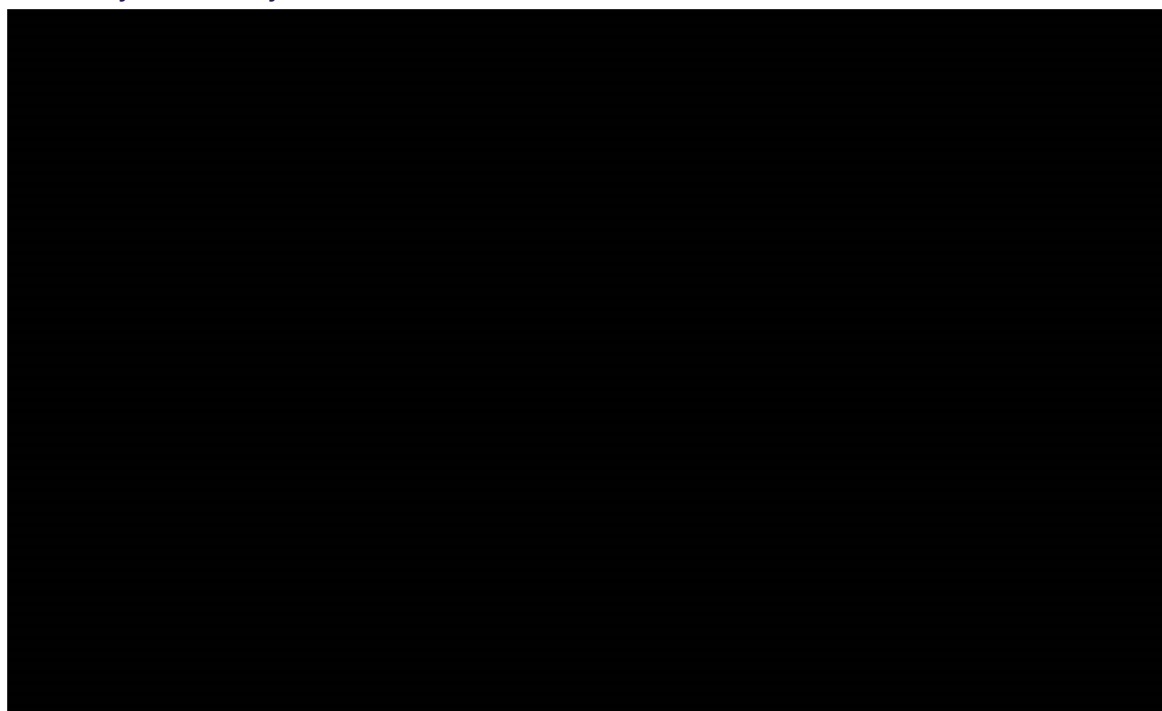
Nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na porównanie wyników przeprowadzonego modelowania z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentów z czerniakiem z ekspresją PD-L1 < 1%.

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikację Wolchok 2021 [12] opisującą najbardziej aktualne wyniki długoletniego badania CheckMate 067. Badanie CheckMate 067 to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych. Badanie to porównuje skuteczność i bezpieczeństwo NIV + IPI vs IPI vs NIV w terapii zaawansowanego nieoperacyjnego (III) lub przerzutowego (IV) czerniaka skóry u pacjentów wcześniej

nieleczonych [12]. Subpopulacja z ekspresją PD-L1<1% z badania CheckMate 067 odpowiada zatem populacji docelowej niniejszej analizy. W celu dokonania walidacji zewnętrznej porównano krzywą przeżycia całkowitego dla NIV uzyskaną w wyniku modelowania przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy (por. rozdz. 3.2.6) z krzywą Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów z badania CheckMate 067 dla ramienia NIV w subpopulacja z ekspresją PD-L1<1% (Wykres 36).

Wykres 36.

Walidacja zewnętrzna – porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z populacji docelowej na podstawie odnalezionych źródeł danych



Analiza przebiegu krzywych przeżycia całkowitego wskazuje na zbliżone wartości dla wyników przeprowadzonego modelowania oraz badania CheckMate 067. Przeprowadzona walidacja zewnętrzna wskazuje zatem na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej stosujących NIV w porównaniu z dostępnymi danymi długoletnimi. Jednocześnie ze względu na brak danych nie jest możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej dla NIV + REL.

8. Podsumowanie i wnioski

NIV + REL vs NIV

[Redacted content]

[Redacted text block]

NIV + REL vs PEMBR

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

NIV + REL vs NIV + IPI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

9. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania RELATIVITY-047. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, nie odnaleziono jednak polskich danych właściwych do wykorzystania w obliczeniach analizy.
- Parametry modelowane przez krzywe przeżycia dla NIV + REL oraz NIV (PFS, OS i długość terapii) dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym badania RELATIVITY-047. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. W przypadku porównania schematu NIV + REL z terapią PEMBR efektywności OS i PFS dla komparatora wyznaczono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA). Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Udziały leków stosowanych w kolejnej linii leczenia (po progresji choroby) ustalono w oparciu o [REDACTED].
- 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 niwolumabu i relatlimabu (produkt leczniczy Opdualag®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż jednym 1% komórek (PD-L1 $< 1\%$), spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

W analizie wykorzystano model uzyskany od podmiotu odpowiedzialnego, który zaadaptowano odpowiednio do warunków polskich. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie najlepszych dostępnych danych.

W ramach analizy klinicznej [2] odnaleziono 1 randomizowane badanie II/III fazy (RELATIVITY-047) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV + REL z monoterapią NIV. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że leczenie NIV + REL w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ wiązało się z istotną statystycznie przewagą nad monoterapią NIV w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie BIRC oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą metaanalizy sieciowej (NMA). Zgodnie z przeprowadzonym porównaniem pośrednim, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ terapia skojarzona NIV + REL wykazała istotną statystycznie przewagę odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby, wyrażoną HR (hazard względny, ang. hazard ratio) zmiennym w czasie, w porównaniu z monoterapią NIV (w 3. mies. i 6. mies.) oraz monoterapią PEMBR (od 3. mies. do 42. mies.). W odniesieniu do przeżycia całkowitego w populacji PD-L1 $< 1\%$ wykazano istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej NIV + REL nad monoterapią NIV, dla HR zmiennego w czasie w 3. mies. W świetle potwierdzonej wyższej skuteczności terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w porównaniu z niwolumabem w monoterapii oraz z pembrolizumabem w monoterapii, analizę ekonomiczną dla porównania NIV + REL z NIV oraz PEMBR przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Odnalezione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [2] dowody naukowe wskazują, iż terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu nie różni się pod względem skuteczności od terapii niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego dla porównania NIV + REL vs NIV + IPI wśród chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$. Zarówno wyniki dla HR stałego, jak i wyniki dla HR zmiennego w czasie wykazały istotną statystycznie przewagę terapii NIV + REL nad monoterapią NIV i PEMBR oraz brak znamienych statystycznie

różnic pomiędzy pacjentami leczonymi NIV + REL i NIV + IPI. W związku z powyższym dla porównania NIV + REL z NIV + IPI zdecydowano o wykonaniu analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Przyjęta w analizie metodyka CUA dla porównania NIV + REL z NIV i PEMBR oraz CMA dla porównania NIV + REL z NIV + IPI są zgodne z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

Efektywności NIV + REL oraz NIV w analizie została określona na podstawie danych z badania RELATIVITY-047. Ze względu na względnie krótki okres obserwacji w badaniu, ekstrapolacja krzywych parametrycznych OS, PFS i TTD związana jest z niepewnością. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnego wyniku modelowania, w analizie odpowiednie rozkłady krzywych parametrycznych wybrano na podstawie statystyk dobroci dopasowania (współczynniki AIC i BIC), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, a ponadto przeprowadzono porównanie otrzymanych krzywych dla NIV z wieloletnimi krzywymi Kaplana-Meiera z badania CheckMate 067 [12] dla ramienia NIV w populacji PD-L1<1%, o ile były dostępne. W celu zbadania wpływu poszczególnych założeń dotyczących wyboru krzywych OS, PFS i TTD na wyniki analizy, przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.

W przypadku porównania schematu NIV + REL z terapią PEMBR efektywności OS i PFS dla komparatora wyznaczono w oryginalnym modelu [8] na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA), a dokładniej – metaanalizy wielowymiarowego efektu terapeutycznego (FPNMA, ang. *fractional polynomial network meta-analysis*). Na podstawie metody FPNMA wyznaczono zmienne w czasie współczynniki hazardu (HR). Ze względu na niespełnienie założenia o proporcjonalności hazardu wyniki HR zmiennego w czasie są uznawane za bardziej właściwe niż stała wartość HR.

W analizie przyjęto, że w każdym cyklu ryzyko zgonu w populacji docelowej będzie nie niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2019 roku [13]. W analizie podstawowej nie uwzględniono danych z 2020 r. i 2021 r. ze względu na niestandardową sytuację związaną z pandemią COVID-19 i jej wpływem na wskaźniki śmiertelności ogólnej w populacji. Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2021 dla populacji w wieku 50-100 lat [13] (średni wiek pacjentów w analizie to 62 lata w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem) wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w roku 2020 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej). Na wzrost śmiertelności w latach 2020-2021 niewątpliwie wpłynęła sytuacja pandemiczna i wzrost zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Obecnie w związku z dostępnością szczepień i możliwością prowadzenia polityki ograniczającej występowanie zakażeń należy oczekiwać, że liczba zgonów (i co za tym idzie ich prawdopodobieństwo) powróci do stanu sprzed 2020 r. W związku z powyższym,

nieuzasadnionym byłoby przyjęcie w niniejszej analizie danych GUS za lata 2020-2021, gdyż prowadziłyby to do zawyżenia śmiertelności w populacji docelowej. W celu zbadania wpływu przyjętego podejścia dla śmiertelności ogólnej na wyniki, w ramach analizy wrażliwości przyjęto dane GUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2021 roku. Przyjęcie danych GUS za 2021 rok powoduje [REDACTED]

Terapia złożona z niwolumabu i relatlimabu (NIV + REL) to nowa i skuteczna opcja pierwszej linii leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$. [REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie schematu NIV + REL pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ w ramach I linii leczenia terapii systemowej, a tym samym znacząco wpłynie na poprawę ich rokowania.

11. Bibliografia

1. ██████████ Nivolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2023.
2. ██████████ Nivolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2023.
3. Charakterystyka produktu leczniczego. Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf (19.10.2022).
4. ██████████
5. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (1.3.2020).
6. 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> (2.2.2021).
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
8. ██████████
9. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E, Rutkowski P, Gogas HJ, Lao CD, De Menezes JJ, Dalle S, Arance A, Grob J-J, Srivastava S, Abaskharoun M, i in. (2022) Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 386(1):24–34.
10. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (9.2.2023).
11. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Butler MO, Hill A, Márquez-Rodas I, i in. (2022) Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 40(2):127–137.
13. GUS. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (20.12.2021).
14. ██████████
15. ██████████ Nivolumab i relatlimab (Opdualag®) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting 2023.
16. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-na-1-marca-2023-r> (7.2.2023).
17. Cybulska-Stopa B, Piejko K, Pacholczak R, Domagała-Haduch M, Drosik-Kwaśniewska A, Rolski J, Wiktor-Mucha P, Zemełka T. (2020) Real-world treatment practice in patients with advanced melanoma. *Contemp Oncol (Pozn)* 24(2):118–124.
18. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, Schlaak M, Heinzerling L, Krackhardt AM, Loquai C, Markovic SN, Joseph RW, Markey K, Utikal JS, Weishaupt C, i in. (2017) Ipilimumab alone or

- in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 75:47–55.
19. Charakterystyka produktu leczniczego. OPDIVO 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 20. Charakterystyka produktu leczniczego. DACARBAZIN TEVA, 100 /200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-11_DacarbazinTEVASPC2012.11.27.pdf (21.2.2023).
 21. Charakterystyka produktu leczniczego. KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 22. Charakterystyka produktu leczniczego. Zelboraf 240 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 23. Charakterystyka produktu leczniczego. Cotellic 20 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 24. Charakterystyka produktu leczniczego. Tafinlar 50 mg/75 mg kapsułki twarde. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 25. Charakterystyka produktu leczniczego. Braftovi 50 mg/75 mg kapsułki twarde. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 26. Charakterystyka produktu leczniczego. Mektovi 15 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf (21.2.2023).
 27. Charakterystyka produktu leczniczego. Carboplatin Accord, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf (21.2.2023).
 28. Charakterystyka produktu leczniczego. Paclitaxel-Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2012-08-27_2012-06-21_Paclitaxel-Ebewe_6mg_ml_conc._SmPC.pdf (21.2.2023).
 29. Chang W, Lee SJ, Park S, Choi MK, Hong JY, Kim YS, Maeng CH, Jung HA, Kim S, Lee J. (2013) Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. *Melanoma Research* 23(2):147.
 30. 
 31. Tolstrup LK, Pappot H, Bastholt L, Möller S, Dieperink KB. (2022) Impact of patient-reported outcomes on symptom monitoring during treatment with checkpoint inhibitors: health-related quality of life among melanoma patients in a randomized controlled trial. *J Patient Rep Outcomes* 6(1):8.
 32. Tolstrup LK, Pappot H, Bastholt L, Zwisler A-D, Dieperink KB. (2020) Patient-Reported Outcomes During Immunotherapy for Metastatic Melanoma: Mixed Methods Study of Patients' and Clinicians' Experiences. *J Med Internet Res* 22(4):e14896.
 33. Boutros A, Bruzzzone M, Tanda ET, Croce E, Arecco L, Cecchi F, Pronzato P, Ceppi M, Lambertini M, Spagnolo F. (2021) Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 159:154–166.
 34. Paly V, Colby C, Gilloteau I, Exuzides A, Briggs A. (2015) Predictors Of Utility Over Time Among Patients With Treatment-Naïve Advanced Melanoma From The Phase 3 Checkmate 066 Trial. *Value in Health* 18(7):A474.
 35. Kim H, Cook G, Goodall S, Liew D. (2021) Comparison of EQ-5D-3L with QLU-C10D in Metastatic Melanoma Using Cost-Utility Analysis. *Pharmacoecoon Open* 5(3):459–467.
 36. Bensimon AG, Zhou Z-Y, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, Krepler C, Scherrer E, Wang J, Aguiar-Ibáñez R. (2020) An Economic Evaluation of Pembrolizumab Versus Other Adjuvant Treatment Strategies for Resected High-Risk Stage III Melanoma in the USA. *Clin Drug Investig* 40(7):629–643.
 37. Bensimon AG, Zhou Z-Y, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, Krepler C, Liu FX, Wang J, Aguiar-Ibáñez R. (2019) Cost-effectiveness of pembrolizumab for the adjuvant treatment of resected high-risk stage III melanoma in the United States. *J Med Econ* 22(10):981–993.
 38. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 378(19):1789–1801.

39. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer* 101(3):387–389.
40. Kandel M, Dalle S, Bardet A, Allayous C, Mortier L, Dutriaux C, Guillot B, Leccia M-T, Dalac S, Legoupil D, Saiag P, Montaudie H, Arnault J-P, Brunet-Possenti F, Grob J-J, i in. (2020) Quality-of-life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life. *Cancer* 126(3):611–618.
41. Kandel M, Allayous C, Dalle S, Mortier L, Dalac S, Dutriaux C, Leccia MT, Guillot B, Saiag P, Lacour JP, Legoupil D, Lesimple T, Aubin F, Beylot-Barry M, Brunet-Possenti F, i in. (2018) Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *European Journal of Cancer* 105:33–40.
42. Gerbasi ME, Stellato D, Ghate SR, Ndife B, Moynahan A, Mishra D, Gunda P, Koruth R, Delea TE. (2019) Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US healthcare payer perspective. *J Med Econ* 22(12):1243–1252.
43. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, i in. (2017) Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 377(19):1813–1823.
44. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, i in. (2015) Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Oncology* 16(13):1389–1398.
45. Tran AD, Fogarty G, Nowak AK, Espinoza D, Rowbotham N, Stockler MR, Morton RL. (2018) A systematic review and meta-analysis of utility estimates in melanoma. *Br J Dermatol* 178(2):384–393.
46. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain J-F, Cornelis F, Bertrand C, Legrand N, Degueudre J, Thomas L, Legrand C, Lambert J, Haagsma J, Speybroeck N. (2014) Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol* 171(6):1443–1450.
47. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. (2016) Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Ann Oncol* 27(10):1940–1946.
48. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish archives of internal medicine* 131(5):.
49. Lloyd A, Hanswijck de Jonge P van, Doyle S, Cornes P. (2008) Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health* 11(7):1178–1185.
50. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (30.11.2022).
51. Charakterystyka produktu leczniczego. YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf.
52. Zarządzenie Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1692/Zarzadzenie-31_2023_DGL (23.2.2023).
53. NFZ. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
54. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/355/>.
55. Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1669/Zarzadzenie-21_2023_DSOZ.
56. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8351.html> (4.3.2023).
57. Zarządzenia Nr 17/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/> (25.4.2022).
58. Zarządzenie Nr 19/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1665/Zarzadzenie-19_2023_DGL.

59. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (4.3.2023).
60. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 196/2021/DSOZ z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/117/Zarz%C4%85dzenie-196_2021_DSOZ (20.5.2022).
61. Project information | Nivolumab-relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma [ID1688] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581> (13.10.2022).
62. IkarPro - Ceny przetargowe substancji w programach lekowych. Dostęp: <https://ikarpro.pl/api/report/drugProgramTenderPrices?auth=d737930c8e01b8ab43b461062b31eb10>.
63. Postępowanie ID 693512. Dostawa leków w ramach chemioterapii dla Apteki Szpitalnej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/693512> (1.3.2023).
64. Postępowanie ID 609279. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach programów lekowych dla potrzeb WCSKJ. Publikacja DUUE: 2022/S 089-240472 z dnia 06.05.2022 r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/609279> (1.3.2023).
65. Postępowanie: Zakup wraz z dostawą leków przeznaczonych do chemioterapii (67 pakietów) dla jednostek szpitala - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/558529> (12.4.2023).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane z RELATIVITY-047 uwzględnione w analizie	26
Tabela 2.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu NIV + REL	28
Tabela 3.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu NIV	29
Tabela 4.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite NIV + REL oraz NIV	31
Tabela 5.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu NIV + REL	31
■	■	33
Tabela 7.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji NIV + REL oraz NIV	34
Tabela 8.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu NIV + REL	35
Tabela 9.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu NIV	36
Tabela 10.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia NIV + REL oraz NIV	38
Tabela 11.	Parametry FPNMA dla porównań NIV vs NIV + REL oraz NIV vs PEMBR	39
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2019) – dane przyjęte w analizie podstawowej	43
Tabela 13.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2021) – scenariusz Gen_M	44
Tabela 14.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie	48
Tabela 15.	Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu NIV + REL – ■	49
Tabela 16.	Rozkład terapii stosowanych w II linii leczenia po niepowodzeniu immunoterapii – ■	50
■	■	50
■	■	50
■	■	51
Tabela 19.	Odsetek pacjentów z obecnością mutacji BRAF	51
■	■	52
■	■	53
Tabela 22.	Średni czas trwania terapii kolejnej linii	53
Tabela 23.	Dawkowanie komparatorów / kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie	54
Tabela 24.	Wartości użyteczności stanów zdrowia dla subpopulacji PD-L1<1%, RELATIVITY-047, normy polskie	55
Tabela 25.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem	56
Tabela 26.	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021	60
Tabela 27.	Spadki użyteczności związane z AE	60
Tabela 28.	Koszt preparatu Opdualag®	61
Tabela 29.	Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ	62
Tabela 30.	Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	62
Tabela 31.	Podsumowane średnie koszty leków za mg	63
Tabela 32.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie	63
Tabela 33.	Koszty komparatorów / dawkę uwzględnione w analizie	64

Tabela 34.	Koszty podania interwencji ocenianej i komparatorów / 4 tygodnie uwzględnione w analizie	64
Tabela 35.	Koszt podania leku – program lekowy	65
Tabela 36.	Koszt podania interwencji ocenianej i komparatorów uwzględniony w analizie	65
Tabela 37.	Koszty podania interwencji ocenianej i komparatorów / 4 tygodnie uwzględnione w analizie	65
Tabela 38.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	66
Tabela 39.	Wartość punktowa hospitalizacji dla hospitalizacji J33 – Średnie zabiegi skórne.....	66
Tabela 40.	Koszt badania diagnostycznego mającego na celu ocenę ekspresji PD-L1 przyjęty w analizie	67
Tabela 41.	Średni koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 / pacjenta z populacji docelowej	67
Tabela 42.	Koszt monitorowania przed progresją przyjęty w analizie	70
Tabela 43.	Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ	71
Tabela 44.	Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	71
Tabela 45.	Podsumowane średnie koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 za mg	73
Tabela 46.	Średnie koszty jednostkowe substancji czynnych – dane DGL NFZ	73
Tabela 47.	Koszt dakarbazyny na podstawie Obwieszczenia MZ	74
Tabela 48.	Podsumowane średnie koszty dakarbazyny za mg	74
Tabela 49.	Podsumowane – przyjęte koszty za mg	74
Tabela 50.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	75
Tabela 51.	Koszt podania chemioterapii przyjęty w analizie	76
Tabela 52.	Koszty schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia / 1 podanie	76
Tabela 53.	Całkowite koszty terapii stosowanych w kolejnej linii	76
Tabela 54.	Koszt terapii kolejnej linii po leczeniu danym schematem	77
Tabela 55.	Koszt monitorowania po progresji choroby.....	78
Tabela 56.	Koszt monitorowania schematów terapii BRAF+ w programie lekowym	78
Tabela 57.	Dodatkowy koszt związany z monitorowaniem kolejnej linii leczenia uwzględniony w analizie	79
Tabela 58.	Dodatkowe koszty związane z monitorowaniem kolejnej linii leczenia po leczeniu danym schematem.....	79
Tabela 59.	Koszt leczenia anemii.....	80
Tabela 60.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	80
Tabela 61.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	81
	82
	82
	83
	83
	84
	85
	85
	86
	86
	87
	87
	87
	88

[REDACTED]	[REDACTED]	88
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	93
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	98
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	101
Tabela 84.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	103
[REDACTED]	[REDACTED]	105
[REDACTED]	[REDACTED]	107
[REDACTED]	[REDACTED]	108
[REDACTED]	[REDACTED]	110
[REDACTED]	[REDACTED]	112
[REDACTED]	[REDACTED]	113
Tabela 91.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	133
Tabela 92.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	136
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	137
Tabela 94.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	137
Tabela 95.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	139
Tabela 96.	Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed	139
Tabela 97.	Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale – leki stosowane w ramach komparatorów	140
Tabela 98.	Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale – leki stosowane w kolejnej linii leczenia	145

SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	[REDACTED]	28
[REDACTED]	[REDACTED]	29
[REDACTED]	[REDACTED]	30
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	32

[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	40
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	41
Wykres 15. Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS	42
Wykres 16. Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2021 – dane GUS	42
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
[REDACTED]	48
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	91
[REDACTED]	92
[REDACTED]	93
[REDACTED]	94
[REDACTED]	95
[REDACTED]	95
[REDACTED]	96
[REDACTED]	97
[REDACTED]	98
[REDACTED]	98
[REDACTED]	99
[REDACTED]	100
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
Wykres 36. Walidacja zewnętrzna – porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z populacji docelowej na podstawie odnalezionych źródeł danych	115

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu <i>partitioned survival</i>	19
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych	138

Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia 139

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 91.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na marzec 2023
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 4
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, Rozdz. 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4
§ 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.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Rozdz. 4
§ 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. 3.5, Rozdz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <https://www.cadth.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Przeszukania dokonano 29 stycznia 2023 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 92). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 93, Tabela 94).

Tabela 92.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – niwolumab + relatlimab; • Jednostka chorobowa – czerniak; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż niwolumab + relatlimab; • Jednostka chorobowa inna niż czerniak; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 93.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	Opdualag OR (nivolumab AND relatlimab)	25	52
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 806 781	69 419
#3	#1 AND #2	1	1

Data przeszukania: 29 stycznia 2023 r.

Tabela 94.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Opdualag	-	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	0	0
NICE	Opdualag	-	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	2	1
	Łącznie niepowtarzające się	-	2	1
ISPOR	Opdualag	-	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	2	0
	Łącznie niepowtarzające się	-	2	0
CADTH	Opdualag	Result type: Reports	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	0	0
CRD	Opdualag	-	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	0	0
PBAC	nivolumab, relatlimab ^a	Public Summary Documents by Product	0	0
SMC	Opdualag	-	0	0
	nivolumab, relatlimab ^a	-	0	0
Łącznie (niepowtarzające się)			4	1

Data przeszukania: 29 stycznia 2023 r.

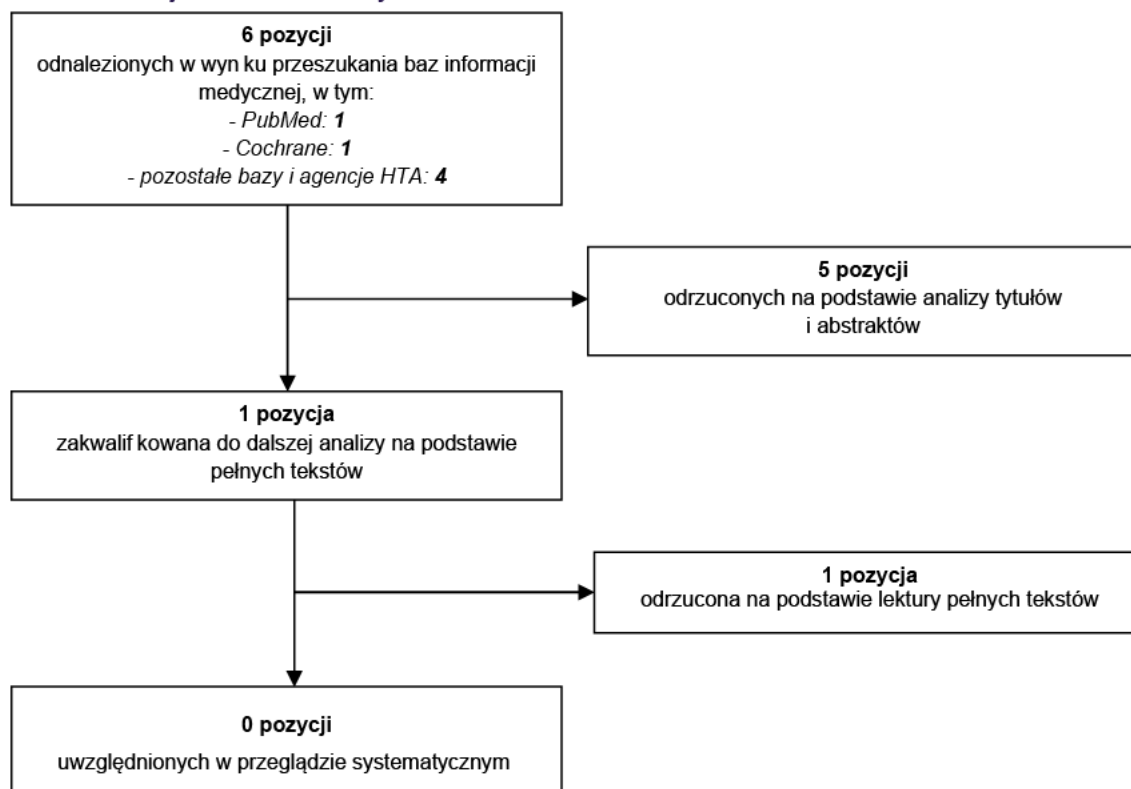
a) Słowa kluczowe nivolumab i relatlimab wpisywano osobno, w tabeli przedstawiono wspólny wynik – liczbę rekordów, które zawierały oba słowa kluczowe.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 pozycji. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 1 analizę ze strony NICE [61]. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Pozycja odszukana w bazie NICE (TA10581) dotyczy terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu w leczeniu wcześniej nie leczonego zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka [61]. Raport jest w trakcie opracowywania, spodziewana data publikacji dokumentów to 13 grudnia 2023 r.

W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

Celem odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem przeprowadzono przeszukanie systematyczne w bazie PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań oceniających jakość życia pacjentów oraz strategię wyszukiwania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 95, Tabela 96). Przeszukania użyteczności dokonano 13 lutego 2023 r.

Tabela 95.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z czerniakiem, • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu, • Użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych kwestionariuszy generycznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów, • Brak użyteczności zdrowia pacjentów z czerniakiem, • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariuszy specyficznych, np. FACT-O.

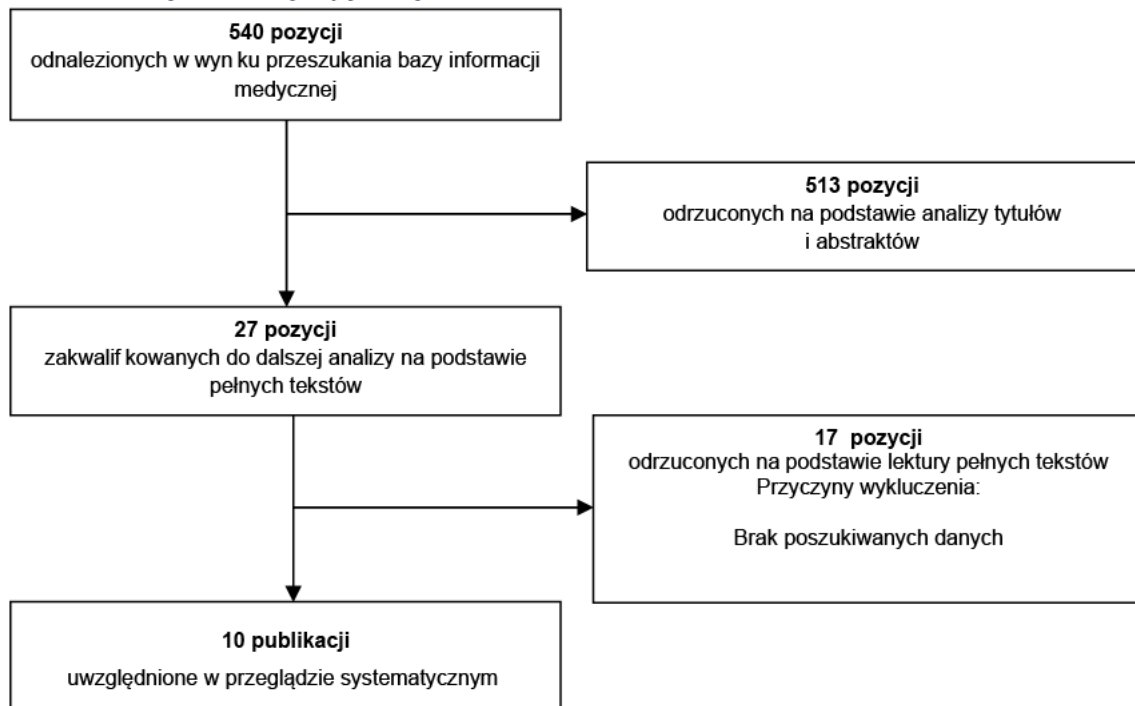
Tabela 96.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	Melanoma	156 723
#2	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	153 278
#3	#1 AND #2	540

Data przeszukania: 13.02.2023 r.

Proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu zamieszczono na schemacie poniżej (Rysunek 2/Rysunek 3). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 540 publikacji. Po wstępnej analizie tytułów i abstraktów odrzucono 513 z nich. Do analizy pełnych tekstów włączono 27 publikacji. Po przeczytaniu pełnych tekstów i przeanalizowaniu referencji odrzucono 17 pozycji. Ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.2. Dane z przetargów

Tabela 97.

Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale – leki stosowane w ramach komparatorów

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Pembrolizumab						
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.23	25mg/1ml x 4	900	12 927 862,44	143,64	
SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2022.08.19	25mg/1ml x 4	720	10 342 288,80	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.10	25mg/1ml x 4	69	991 136,12	143,64	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	25mg/1ml x 4	14000	201 100 082,40	143,64	
Zachodniopomorskie Centrum Onkologii	2022.07.26	25mg/1ml x 4	1500	21 546 437,40	143,64	
Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu Sp. z o.o.	2022.07.26	100mg	200	2 872 858,32	143,64	
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	100mg	1100	15 800 719,00	143,64	
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	2022.07.22	100mg	98	1 407 700,58	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.07.19	25mg/1ml x 4	1000	14 364 291,60	143,64	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	100mg	30	430 928,75	143,64	IkarPro [62]
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	100mg	150	2 154 643,74	143,64	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	25mg/1ml x 4	240	3 447 429,98	143,64	
Wojewódzki Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi	2022.06.06	100mg	130	1 867 357,91	143,64	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.05.18	100mg	120	1 723 714,99	143,64	
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2022.05.17	25mg/1ml x 4	295	4 237 466,02	143,64	
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	2022.05.05	25mg/1ml x 4	1435	20 612 758,45	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	2022.04.20	25mg/1ml x 4	80	1 149 143,33	143,64	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.04.20	25mg/1ml x 4	160	2 298 286,66	143,64	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.04.19	25mg/1ml x 4	350	5 027 502,06	143,64	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.04.13	25mg/1ml x 4	48	689 486,00	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	2022.04.11	25mg/1ml x 4	70	1 005 500,41	143,64	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. prof. S. Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2022.04.06	25mg/1ml x 4	180	2 585 572,49	143,64	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.03.23	25mg/1ml x 4	2	28 728,58	143,64	
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.03.23	25mg/1ml x 4	400	5 745 716,64	143,64	
4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej we Wrocławiu	2022.03.14	100mg	60	861 857,50	143,64	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	2022.03.09	100mg	590	8 474 932,04	143,64	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	100mg	350	5 027 502,06	143,64	
Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu	2022.02.21	25mg/1ml x 4	120	1 723 714,99	143,64	
Wojewódzki Szpital Zespolony	2022.02.17	100mg	135	1 939 179,37	143,64	
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ w Lublinie	2022.02.08	25mg/1ml x 4	100	1 436 429,16	143,64	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie	2022.01.31	100mg	350	5 027 502,06	143,64	
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie	2022.01.28	25mg/1ml x 4	69	991 136,12	143,64	
Średnia ważona					143,64	
Niwolumab						
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	2022.08.23	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	250 # 500	4 024 981,80	67,08	
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce	2022.08.05	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	195 # 390	3 139 485,81	67,08	IkarPro [62]
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	13000 # 26000	209 299 053,60	67,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"	2022.07.29	-	88500	5 936 473,80	67,08	
Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu Sp. z o.o.	2022.07.26	100mg # 40mg	200 # 100	1 609 992,72	67,08	
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	-	300000	20 124 903,00	67,08	
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	2022.07.22	40mg # 100mg	160 # 260	2 173 490,28	67,08	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	40mg # 100mg	60 # 100	831 829,61	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	2022.06.27	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	2000 # 1000	16 099 927,20	67,08	
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	-	99000	6 641 218,19	67,08	
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Świdnicy	2022.06.21	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	30 # 120	885 495,88	67,08	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	275 # 550	4 427 479,98	67,08	
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie	2022.06.03	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	100 # 10	697 663,37	67,08	
Wojewódzki Szpital im. św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.05.10	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	600 # 400	5 098 310,64	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2 PUM w Szczecinie	2022.05.06	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	100 # 200	1 609 992,72	67,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.04.22	10mg/1ml x 4	550	1 475 828,64	67,08	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	2022.04.20	-	36000	2 414 836,80	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.04.19	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	1600 # 800	12 879 941,76	67,08	
Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu	2022.04.15	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	200 # 100	1 609 992,72	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.04.13	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	160 # 80	1 287 994,17	67,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	2022.03.28	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	460 # 230	3 702 983,25	67,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	2022.03.23	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	15 # 36	197 224,21	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów	2022.03.17	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	180 # 90	1 448 993,40	67,08	
Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Perzyny w Kaliszu	2022.03.15	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	15 # 30	241 498,91	67,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej ZOZ Glucholazy	2022.03.03	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	80 # 40	643 997,09	67,08	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	700 # 700	6 574 138,20	67,08	
Wojewódzki Szpital Zespolony	2022.02.17	40mg	330	885 493,62	67,08	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.02.11	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	600 # 800	6 976 635,84	67,08	
Mazowiecki Szpital Specjalistyczny im. dr. Józefa Psarskiego w Ostrołęce	2022.02.07	10mg/1ml x 4 # 10mg/1ml x 10	195 # 390	3 139 485,81	67,08	
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu	2022.02.07	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	150 # 75	1 207 494,54	67,08	
Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej	2022.02.04	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	48 # 24	386 398,26	67,08	
Szpital Wojewódzki w Opolu sp. z o.o.	2022.01.31	100mg # 40mg	50 # 25	402 498,18	67,08	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2022.01.24	10mg/1ml x 10 # 10mg/1ml x 4	330 # 160	2 643 071,37	67,08	
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	2022.01.21	10mg/1ml x 4	60	160 999,20	67,08	
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	2022.01.21	10mg/1ml x 10	120	804 996,00	67,08	
Średnia ważona					67,08	
Ipilimumab						
Wojewódzki Szpital im. Św. Ojca Pio w Przemyślu.	2022.08.16	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	60 # 24	2 231 431,41	286,08	
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	2022.08.05	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	320 # 40	6 865 943,00	286,08	IkarPro [62]
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	900 # 600	47 203 355,88	286,08	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2022.08.02	-	38000	10 871 085,60	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów	2022.07.26	5mg/1ml x 10	20	286 080,98	286,08	
SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2022.07.12	-	120	-	-	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	50mg # 200mg	10 # 10	715 202,35	286,08	
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	2022.06.27	5mg/1ml x 10	120	1 716 485,90	286,08	
SP ZOZ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 4 w Bytomiu	2022.06.21	5mg/1ml x 10	8	114 432,39	286,08	
Wojewódzki Szpital Zespolony im. dr. Romana Ostrzyckiego w Koninie	2022.06.20	5mg/1ml x 10	25	357 601,23	286,08	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	100 # 50	4 291 214,22	286,08	
Katowickie Centrum Onkologii	2022.05.23	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	20 # 10	858 242,84	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.20	5mg/1ml x 40 # 5mg/1ml x 10	20 # 40	1 716 485,69	286,08	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	50mg	720	10 298 915,42	286,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.03.15	5mg/1ml x 10	50	715 202,46	286,08	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.03.15	5mg/1ml x 40	50	2 860 809,30	286,08	
Szpital Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	100 # 40	3 719 052,36	286,08	
Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie	2022.02.24	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	10 # 10	715 202,35	286,08	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.02.09	5mg/1ml x 10 # 5mg/1ml x 40	20 # 16	1 201 539,96	286,08	
Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku	2022.02.07	50mg # 200mg	60 # 70	4 863 376,30	286,08	
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2022.01.26	50mg	16	228 864,79	286,08	
Średnia ważona					286,08	

Tabela 98.
Dane dotyczące przetargów na zakup danych leków przez szpitale – leki stosowane w kolejnej linii leczenia

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Dabrafenib						
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	75mg # 50mg	300 # 6	4 447 915,20	1,63	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	75mg	3	43 893,84	1,63	
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie	2022.05.06	50mg # 75mg	120 # 360	53 648,10	1,63	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach	2022.05.04	-	840000	1 365 560,53	1,63	IkarPro [62]
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.04.22	75mg	90	1 316 810,20	1,63	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	75mg	1400	4 779 462,24	1,63	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.02.21	50mg # 75mg	12 # 192	682 793,32	1,63	
Średnia ważona					1,63	
Trametynib						
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.08.03	0,5mg # 2mg	1000 # 2200	4 424 699,52	30,10	
Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	2022.07.04	2mg	3	5 417,96	30,10	
Uniwersytecki Szpital Dziecięcý w Krakowie	2022.06.22	0,5mg	12	5 417,93	30,10	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	0,5mg # 2mg	1 # 5	9 481,49	30,10	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.05.25	2mg	100	180 596,52	30,10	
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2022.05.20	2mg	11	19 865,97	30,10	IkarPro [62]
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.05	2mg # 0,5mg	60 # 100	153 510,34	30,10	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach	2022.05.04	-	8400	252 833,01	30,10	
Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	2022.04.22	0,5mg	35	15 801,91	30,10	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	2mg	350	632 087,82	30,10	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Beskidzkie Centrum Onkologii - Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku - Białej	2022.03.25	2mg # 0,5mg	40 # 40	90 300,09	30,10	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.03.21	0,5mg # 2mg	10 # 80	148 994,86	30,10	
Instytut Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	2022.01.11	0,5mg	21	9 481,60	30,10	
Średnia ważona					30,10	
Enkorafenib						
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	75mg # 50mg	170 # 2	1 180 497,14	2,19	
Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza SP ZOZ w Tarnowie	2022.07.22	75mg	32	220 924,80	2,19	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	50mg # 75mg	1 # 12	85 904,93	2,19	
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	2022.06.07	50mg # 75mg	36 # 144	1 104 471,94	2,19	
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	2022.06.06	50mg	140	429 302,16	2,19	
SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2022.05.26	50mg # 75mg	20 # 80	613 618,60	2,19	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.05	50mg # 75mg	20 # 30	268 461,00	2,19	IkarPro [62]
Centrum Onkologii w Bydgoszczy im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	2022.04.20	50mg # 75mg	25 # 310	2 216 889,00	2,19	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	75mg	860	5 937 344,71	2,19	
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	2022.03.25	50mg # 75mg	40 # 500	3 575 124,00	2,19	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.03.04	50mg # 75mg	400 # 3600	26 088 264,00	2,19	
Szpitale Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	50mg # 75mg	20 # 192	1 387 079,04	2,19	
Średnia ważona					2,19	
Binimetynib						
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	2022.07.25	15mg	75	920 183,25	9,74	
Szpital Wojewódzki im. św. Łukasza SP ZOZ w Tarnowie	2022.07.22	15mg	16	196 340,37	9,74	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	15mg	1	12 273,14	9,74	IkarPro [62]
Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	2022.06.07	15mg	72	883 509,12	9,74	
Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola	2022.06.06	15mg	720	8 834 772,38	9,74	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Marcinkowskiego w Poznaniu						
SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	2022.05.26	15mg	30	368 132,10	9,74	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.05.10	15mg	30	368 138,52	9,74	
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	2022.05.05	15mg	20	245 425,46	9,74	
Centrum Onkologii w Bydgoszczy im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	2022.04.20	15mg	170	2 086 116,44	9,74	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	15mg	420	5 153 934,74	9,74	
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	2022.03.25	15mg	250	3 067 875,00	9,74	
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	2022.03.04	15mg	1700	20 864 285,64	9,74	
Szpitale Pomorskie sp. z o.o.	2022.03.02	15mg	96	1 178 064,00	9,74	
Średnia ważona					9,74	
Wemurafenib						
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego	2022.07.22	240mg	12	29 280,01	0,18	
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kottliny Jeleniogórskiej	2022.06.14	240mg	72	175 680,06	0,18	
Instytut Matki i Dziecka	2022.05.13	240mg	264	1 405 795,56	0,40	IkarPro [62]
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.04.20	240mg	200	488 000,16	0,18	
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	240mg	500	1 220 000,40	0,18	
Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego	2022.03.25	240mg	80	195 200,06	0,27	
Średnia ważona					0,27	
Kobimetynib						
Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	2022.04.12	20mg	12	29 280,01	6,77	
Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	2022.03.25	20mg	72	175 680,06	6,77	IkarPro [62]
Beskidzkie Centrum Onkologii Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej	2022.03.25	20mg	264	1 405 795,56	6,77	
Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	2022.02.21	20mg	200	488 000,16	6,77	
Średnia ważona					6,77	

Zamawiający	Data otwarcia ofert	Opakowanie	Liczba opakowań	Wartość oferty [zł]	Cena za mg [zł]	Źródło danych
Dakarbazyne						
Aoteka Szpitalna, Zespół Opieki Zdrowotnej, 34-200 Sucha Beskidzka, ul. Szpitalna 22	27.12.2022	100#200	10#15	6 347,37	0,16	[63]
Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	14.06.2022	100# 200#500#10 00	1#1#10#1	1 428,68	0,16	[64]
Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	10.02.2022	Liczba zamówionych jednostek: 340 000		53 875,58	0,16	[65]
Średnia ważona					0,16	