

ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W TERAPII ADIUWANTOWEJ CZERNIAKA W STADIUM ZAAWANSOWANIA IIB I IIC

Wersja 1.0



HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 22.04.2024

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa.....	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty.....	18
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu.....	19
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości.....	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	24
3.3. Bezpieczeństwo.....	43
3.4. Użyteczności stanów zdrowia.....	44
3.5. Zużycie zasobów	48
3.6. Koszty.....	69
4. WYNIKI	109
4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	109
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	109
5. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	113
5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS	113
5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS	116
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	119

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	119
6.2. Wyniki.....	121
7. WALIDACJA	129
7.1. Walidacja wewnętrzna.....	129
7.2. Walidacja konwergencji.....	129
7.3. Walidacja zewnętrzna.....	129
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	133
9. OGRANICZENIA	135
10. DYSKUSJA	136
11. BIBLIOGRAFIA	139
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW.....	150
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	155
ANEKS A.	158
A.1. Strategie wyszukiwania	158

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Współczynnik zgodności dopasowania (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Współczynnik zgodności dopasowania (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
BRAF	Białko B-Raf
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (<i>Best Supportive Care</i>)
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
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DR	Nawrót odległy (<i>Distant Recurrence</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

LR	Nawrót lokoregionalny (<i>Locoregional Recurrence</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIV	Niwolumab
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network Meta-Analysis</i>)
OBS	Obserwacja pacjenta
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RF	Brak nawrotu (<i>Recurrence-Free</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu (<i>Recurrence-Free Survival</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie rentgenowskie

RWD	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real-World Data</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard error</i>)
SMM	Model semi-Markowa (<i>Semi-Markov model</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TTD	Czas trwania leczenia (<i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u takich pacjentów.

- **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 pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej, kwalifikujący się do terapii adiuwantowej i spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego (PL). Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest niwolumab (NIV, produkt leczniczy Opdivo®), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [3]. Rozważanym komparatorem dla terapii adiuwantowej niwolumabem jest obserwacja pacjenta (OBS).

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z komparatorem analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone z wykorzystaniem modelu semi-Markowa (SMM, ang. *semi-Markov model*). Model umożliwia śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 40-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywnością) przy uwzględnieniu cykli 1-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 i progów opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych, o zużyciu zasobów oraz o jakości życia, a także uzupełnienia arkusza wyników (m.in. ceny progowe).

Dane dotyczące efektywności NIV oraz komparatora określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania CheckMate 76K. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia wolnego od nawrotu, a bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3+. Dodatkowo wykorzystano dane dotyczące czasu do pierwszego zdarzenia (nawrotu odległego lub zgonu) po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego określone na podstawie amerykańskiej bazy danych Flatiron Health. Ponadto prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z nawrotem odległym wyznaczono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej dla terapii stosowanych w I linii leczenia przerzutowego czerniaka przeprowadzonej w ramach modelu oryginalnego.

Cenę preparatu Opdivo® uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla tego leku. W analizie uwzględniono wyłącznie

bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania stanów zdrowia, koszty monitorowania leczenia, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

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 łącznej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

W przypadku porównania NIV z OBS 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 względem rozważanych współczynników.

Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 190 380 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

Wyniki oceny klinicznej

[REDACTED]

Wyniki oceny ekonomicznej (z uwzględnieniem RSS)

W przyjętym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem NIV wynosi [REDACTED], zaś średni koszt dla OBS wynosi [REDACTED]. Terapia NIV jest więc droższa od OBS. Różnica w całkowitych kosztach terapii między NIV a OBS wynosi [REDACTED].

Współczynnik ICUR określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [REDACTED], a zatem znajduje się poniżej aktualnej wartości progu opłacalności w Polsce (190 380 zł/QALY). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Opdivo® 40 mg i 100 mg, przy których ICUR w przypadku stosowania NIV zamiast OBS jest równy założonemu progowi opłacalności, wynoszą odpowiednio [REDACTED].

Współczynnik ICER określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [REDACTED], a zatem znajduje się poniżej aktualnej wartości progu opłacalności w Polsce. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Opdivo® 40 mg i 100 mg, przy których ICER w przypadku stosowania NIV zamiast OBS jest równy założonemu progowi opłacalności, wynoszą odpowiednio [REDACTED].

- **Wnioski końcowe**

W porównaniu z obserwacją pacjenta zastosowanie terapii adiuwantowej NIV wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii adiuwantowej niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu umożliwi pacjentom w stadium IIB/IIC po resekcji czerniaka stosowanie aktywnego leczenia uzupełniającego, dając pacjentom szansę poprawy rokowania – obecnie u pacjentów w stadium IIB i IIC po resekcji stosuje się jedynie obserwację.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u takich pacjentów.

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

POPULACJA

Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej, kwalifikujący się do terapii adiuwantowej i spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Niwolumab (NIV, produkt leczniczy Opdivo®) w monoterapii w leczeniu adiuwantowym, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [3].

KOMPARATORY

Obserwacja pacjenta (OBS).

PUNKTY KOŃCOWE

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

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 [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej [2] odnaleziono 1 badanie – CheckMate 76K, które stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT), której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV z obserwacją pacjenta (czyli placebo w badaniu, OBS/PLC) w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji. Kryteria włączenia do badania spełniło 790 pacjentów przydzielonych do dwóch grup w stosunku 2:1, tj. 526 pacjentów do ramienia NIV oraz 264 pacjentów do ramienia OBS/PLC.

W badaniu klinicznym CheckMate 76K wykazano istotną statystycznie przewagę NIV nad OBS/PLC, odpowiadającym aktualnej praktyce klinicznej polegającej na podejściu „*watch and wait*”, odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Redukcja ryzyka nawrotu choroby spowodowana stosowaniem NIV w porównaniu z OBS/PLC wynosiła 47% (HR 0,53 [0,40; 0,71]). Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wśród osób leczonych NIV nie została osiągnięta, a w przypadku stosowania OBS/PLC wynosiła 36 mies. O wysokiej skuteczności działania niwolumabu we wnioskowanej populacji świadczy także wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów odległych w grupie badanej. Stosowanie terapii adiuwantowej niwolumabem wiązało się z istotną statystycznie 38-procentową (HR 0,62 [0,43; 0,89]) redukcją ryzyka przerzutów odległych w porównaniu z OBS/PLC [2].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] 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 NIV w porównaniu z OBS/PLC, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną 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 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5], 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 zidentyfikowano badanie randomizowane CheckMate 76K porównujące bezpośrednio NIV i OBS/PLC oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej nad technologiami alternatywnymi. 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 [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 jakość i jednocześnie długość 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.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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 [5], 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.

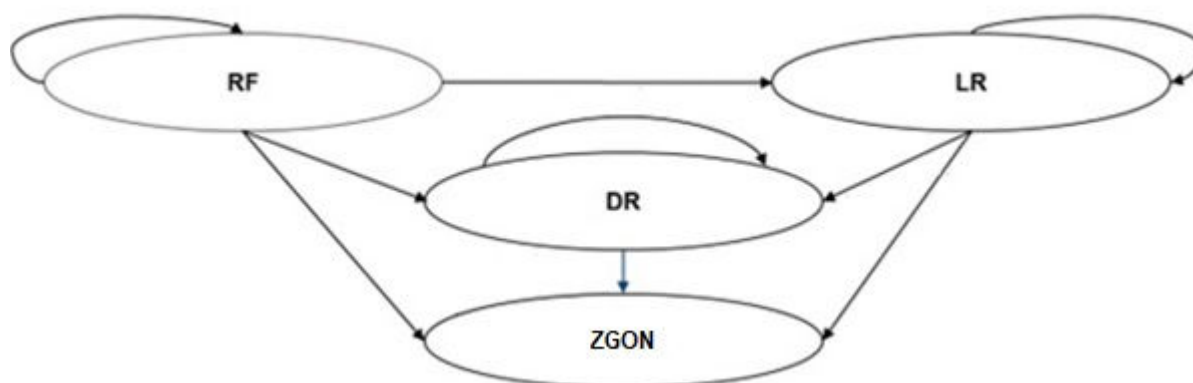
2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [7], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Model ekonomiczny [7] został opracowany w programie Microsoft Excel. Dla rozważanego problemu zdrowotnego wykorzystano model semi-Markowa (SMM, ang. *semi-Markov model*). Ilustrację struktury modelu SMM przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1). Model porównuje terapię adiuwantową niwolumabem z obserwacją pacjenta (w modelu oznaczona jako *routine surveillance*) i obejmuje 4 stany zdrowia:

- brak nawrotu (RF, ang. *recurrence-free*),
- nawrót lokoregionalny (LR, ang. *locoregional recurrence*),
- nawrót odległy (DR, ang. *distant recurrence*),
- zgon (ang. *death*) [7].

Rysunek 1.
Struktura modelu



Model SMM uznano za najbardziej odpowiedni dla rozważanego problemu decyzyjnego, ze względu na brak danych OS z badania CheckMate 76K (do tej pory nie opublikowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów [2]). Struktura 4 stanów zdrowia w modelu pozwoliła również na uchwycenie różnic prognostycznych LR i DR w przeżyciu całkowitym [7].

Istnieją opublikowane dowody na to, że poprawa przeżycia bez nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*) obserwowana w przypadku terapii adiuwantowych w czerniaku w stadium II/III przekłada się na poprawę OS [8–11]. W związku z tym uzasadnione jest stwierdzenie, że podobną zależność można zaobserwować w przypadku stadium IIB/C [7].

W przeciwieństwie do podejścia opartego na modelu typu czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*), model semi-Markowa pozwala na testowanie różnych źródeł i założeń związanych z przejściem pacjentów ze stanów LR i DR oraz na odzwierciedlenie efektów leczenia kolejnymi terapiami podawanymi w momencie nawrotu. LR i DR są uważane za zasadniczo różne pod względem efektów zdrowotnych i kosztów. Populacje pacjentów z LR i DR mają również dostępne w praktyce klinicznej różne opcje dalszego leczenia. Pacjenci doświadczający LR są zwykle leczeni chirurgicznie lub radioterapią, a następnie adiuwantową terapią systemową, podczas gdy pacjenci doświadczający DR są leczeni głównie terapią systemową [12, 13]. W związku z tym struktura modelu z 4 stanami zdrowia w została uznana za preferowane podejście, ponieważ pozwoliła na modelowanie różnych kosztów i wyników zdrowotnych w zależności od rodzaju nawrotu choroby (LR i DR). Taka struktura została zatwierdzona przez ekonomistów zdrowia i ekspertów klinicznych na etapie konstrukcji oryginalnego modelu [7].

Wykorzystanie struktury SMM jest szeroko akceptowane w adiuwantowych wskazaniach onkologicznych, w tym czerniaku w stadium IIB/C przez agencje oceny technologii medycznych na całym świecie [7].

W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 tydzień, aby uwzględnić wszystkie istotne koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem adiuwantowym NIV i OBS [7].

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC po całkowitej resekcji zmiany nowotworowej, kwalifikujący się do terapii adiuwantowej i spełniający kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) w monoterapii w leczeniu adiuwantowym, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [3].

Rozważanym komparatorem dla terapii adiuwantowej niwolumabem jest obserwacja pacjenta (OBS).

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [5], 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 (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (obserwacja pacjenta) 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 [REDACTED] 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 [4], 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 nawrotu (RFS, ang. *recurrence-free survival*),
- czas do pierwszego zdarzenia po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego (ang. *time-to-first subsequent event from locoregional recurrence*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) u pacjentów z nawrotem odległym (DR, ang. *distant recurrence*),
- czas trwania leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

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 CheckMate 76K oraz odnalezionych źródeł danych. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie danych z doniesień naukowych odnalezionych w sposób systematyczny.

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania stanów zdrowia RF, LR i DR,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.4.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted content]

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 [4] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, 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 długość cyklu wynosi 1 tydzień. Struktura modelu uwzględnia 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 190 380 zł [14].

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-żyteczności 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 (190 380 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. odsetek kobiet oraz odsetków pacjentów leczonych operacyjnie, radioterapią lub terapią systemową w stanach LR i DR w obu ramionach), 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 odsetków stosowania poszczególnych schematów kolejnej linii – adiuwantowego leczenia systemowego w stanie LR i I linii leczenia systemowego DR w obu ramionach przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]. Wartości w ten sposób uzyskane następnie normalizowano tak, aby suma rozkładu terapii wynosiła 100%; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale;
- dla masy ciała, powierzchni ciała, liczby wizyt i badań monitorujących stan zdrowia pacjenta oraz 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 wolnego od nawrotu, czasu do pierwszego zdarzenia po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego oraz przeżycia całkowitego zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami krzywych; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla średniego wejściowego wieku pacjentów przyjęto rozkład normalny [15].

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,
- założenia dotyczącego redukcji ryzyka nawrotu,
- rozkładu krzywych określających przeżycie wolne od nawrotu w ramieniu NIV oraz OBS,
- metodyki ekstrapolacji krzywych RFS,
- rozkładu zdarzeń RFS na LR, DR i zgon,
- rozkładu krzywej czasu do pierwszego zdarzenia po LR,
- rozkładu krzywych przeżycia całkowitego po DR,
- podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji”,
- użyteczności stanów zdrowia,
- odsetków i rozkładów terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia,
- dawkowania immunoterapii,
- dawkowanie dakarbazyny,
- uwzględnienia kosztów badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 oraz BRAF.

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 modelu uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

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

W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na określenie charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. Z tego powodu wartości wejściowe dla wieku, odsetka kobiet oraz masy ciała przyjęto, jak w modelu oryginalnym, zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania CheckMate 76K [7]. W celu wyznaczenia średniej powierzchni ciała wykorzystano dane z badania CheckMate 76K [7] dotyczące średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej (84,7 kg) oraz dane dotyczące średniego wzrostu populacji Polski opublikowane przez GUS w raporcie na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2009 roku [16] (Tabela 1 – najnowsze opublikowane dane przez GUS dotyczące średniego wzrostu, w publikacjach na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2014 i 2019 roku dla populacji dorosłej raportowano indeks masy ciała, natomiast nie prezentowano danych dotyczących wzrostu populacji powyżej 18. roku życia).

Tabela 1.
Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009

Grupa wiekowa (lata)	Średni wzrost (cm)	
	Mężczyźni	Kobiety
12	155	155
13	161	159
14	168	162
15-19	176	163
20-29	177	166
30-39	180	166
40-49	178	165
50-59	176	164
60-69	175	162
70-79	173	162
80 lat i więcej	172	161

W celu oszacowania średniego wzrostu w populacji Polski na podstawie powyższych danych, przyjęto, że wiek populacji chorych na czerniaka ma rozkład normalny ze średnią wynoszącą 59,7 lat i odchyleniem standardowym równym 13,8 lat oraz uwzględniono odsetek kobiet na poziomie 38,9% zgodnie z charakterystyką pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate 76K [7].

Średnią powierzchnię ciała w podgrupach w zależności od płci wyznaczono, korzystając ze wzoru Mostellera danego formułą:

$$P = \sqrt{\frac{W \cdot M}{3600}}$$

gdzie:

- P – powierzchnia ciała w m²,
- W – średni wzrost w cm,
- M – średnia masa ciała w kg w podgrupach.

Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Wiek [lata]	████████	
Odsetek kobiet [%]	38,9% (1,7%)	Badanie CheckMate 76K [7]
Masa ciała [kg]	████████	
Powierzchnia ciała [m ²]	████████	Badanie CheckMate 76K [4], dane GUS [16]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)
a) przyjęto na poziomie 10%

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność interwencji ocenianej oraz komparatora przyjęto na podstawie danych zawartych w modelu globalnym [7]. Skuteczność została określona przez krzywe:

- przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, ang. *recurrence-free survival*),
- czasu do pierwszego zdarzenia po LR (ang. *time-to-first subsequent event from LR*),
- przeżycia całkowitego po DR (ang. *survival-from-DR*),
- czasu trwania terapii (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*).

Przeżycie wolne od nawrotu dla ramion NIV oraz OBS może być określone w modelu ekonomicznym na 3 sposoby:

1. na podstawie wyników 2-krokowej metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) uwzględniającej zmienne w czasie efekty leczenia (ang. *time-varying*) oraz wykorzystującej sieć złożoną z danych dla NIV z badania CheckMate 76K, danych dla OBS/PLC z badania CheckMate 76K, danych dla OBS/PLC z badania KEYNOTE-716 oraz danych dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-716 [17];
2. na podstawie niezależnego modelowania krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K dla ramion NIV i OBS/PLC;
3. dla ramienia OBS/PLC – na podstawie ekstrapolowanej krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K, a dla NIV – na podstawie uwzględnienia stałej wartości współczynnika hazardu (HR, ang. *hazard ratio*) określonego na podstawie NMA wskazanego w punkcie 1 oraz zastosowania go do prognozowanej krzywej dla OBS/PLC.

W modelu globalnym metoda oparta na wynikach przeprowadzonego NMA z uwzględnieniem danych dla OBS/PLC z badania KEYNOTE-716 jako punktu odniesienia została wskazana jako preferowana i uwzględniona w analizie podstawowej przez autorów modelu [7]. Jednakże konieczność zastosowania takiej metodyki w modelu globalnym wynikała z dodatkowego uwzględnienia terapii adiuwantowej pembrolizumabem jako komparatora (oprócz obserwacji pacjenta) dla terapii adiuwantowej niwolumabem. Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak refundacji terapii pembrolizumabem w rozważanej populacji docelowej w warunkach polskich [18], terapia ta nie stanowi komparatora dla NIV niniejszej analizie. W konsekwencji uznano metodykę NMA za niewłaściwą do zastosowania w niniejszej analizie ze względu na uwzględnienie w sieci pembrolizumabu, podczas gdy dostępne badanie kliniczne CheckMate 76K zawiera porównanie bezpośrednie wszystkich interwencji rozważanych w niniejszej analizie, tj. NIV z OBS/PLC (obserwacją pacjenta), a jego dane są wystarczające do określenia RFS w analizie. Przeżycie wolne od nawrotu choroby stanowiło pierwszorzędowny punkt końcowy w badaniu CheckMate 76K. Zgodnie ze stanem danych na kwiecień 2023 r., mediana czasu obserwacji w tym badaniu wyniosła 23,49 msc w ramieniu NIV i 23,05 msc w ramieniu OBS/PLC. Ostatecznie w ramach analizie podstawowej uwzględniono niezależne modelowania krzywych Kaplana-Meiera dla ramion NIV i OBS/PLC z badania CheckMate 76K. W celu przetestowania alternatywnej metodyki ekstrapolacji RFS, w ramach analizie wrażliwości (scenariusz RFS_M) krzywą w ramieniu NIV określono poprzez zastosowanie stałego HR wyznaczonego na podstawie NMA do krzywej OBS/PLC.

Na podstawie krzywej RFS określone jest prawdopodobieństwo opuszczenia stanu RF w danym cyklu. W celu określenia, do którego stanu trafi pacjent po opuszczeniu stanu RF (LR, DR czy „zgon”) wykorzystano dane o całkowitej liczbie pierwszych zdarzeń RFS raportowanych w badaniu CheckMate 76K [7].

Biorąc pod uwagę dostępny okres obserwacji oraz stosunkowo niewielką liczbę dotychczasowych nawrotów w badaniu CheckMate 76K uznano, że dane te nie są wystarczające do określenia przejść pacjentów ze stanu LR w modelu ekonomicznym [7]. Wartości prawdopodobieństw przejść dla stanu LR w modelu wyznaczono na podstawie danych od pacjentów z czerniakiem w stadium IIB/IIC

zidentyfikowanych w amerykańskiej bazie danych Flatiron Health, tworząc punkt złożony punkt końcowy obejmujący nawrót odległy (DR) i zgon – „czas do pierwszego zdarzenia po LR”. Został on zdefiniowany jako czas od LR do DR lub do zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej [7]. Założono, że prawdopodobieństwa przejść ze stanu zdrowia LR są niezależne od leczenia adiuwantowego oraz że są takie same dla pacjentów leczonych NIV oraz dla OBS. Skumulowane dane z bazy Flatiron Health zostały w kolejnym kroku wykorzystane do określenia do którego stanu trafi pacjent po opuszczeniu stanu RF (DR czy „zgon”).

Stan zdrowia DR został dodatkowo podzielony na podstany „przed progresją” i „po progresji”. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu [7] w analizie podstawowej średni czas spędzony przez pacjenta w stanie „przed progresją” utożsamiono ze średnim czasem trwania terapii I linii leczenia systemowego w stanie DR wyznaczonym na podstawie przyjętego rozkładu terapii stosowanych w I linii leczenia (por. rozdz. 3.5.1) oraz średnich czasów trwania leczenia dla poszczególnych schematów (rozdz. 3.5.4).

Parametryczne krzywe RFS dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla NIV oraz OBS/PLC z badania CheckMate 76K oraz danych z bazy danych Flatiron Health dotyczących czasu do pierwszego zdarzenia po LR przy użyciu siedmiu modeli parametrycznych (szczegóły w dalszej części rozdziału). Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych dokonano na podstawie statystyk zgodności 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. Szczegóły przeprowadzonych ekstrapolacji przedstawiono w rozdziałach 3.2.1 i 3.2.2.

W modelu założono, że pacjenci, którzy pozostają w stanie zdrowia RF lub LR przez co najmniej 5 lat są uznawani za wyleczonych. Założono, że po 5 latach pozostawania w stanie zdrowia RF / LR bez zdarzeń, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu zaczyna liniowo się zmniejszać aż do osiągnięcia 95% względnej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu po kolejnych 5 latach (po 10 latach pozostawania w stanie RF lub LR) [7]. Zgodnie z modelem oryginalnym [7] w ramach analizy wrażliwości uwzględniono natychmiastową redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu o 95% po 10 latach przebywania w stanie RF lub LR (scenariusz FC_1) oraz brak uwzględnienia jakiegokolwiek redukcji ryzyka nawrotu (brak założenia o wyleczeniu pacjentów) przez cały okres przebywania w stanach RF i LR (scenariusz FC_2).

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DR do zgonu wyznaczono w oryginalnym modelu na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA) dla I linii leczenia przerzutowego czerniaka [7]. Podejście to pozwoliło na zróżnicowanie prawdopodobieństwa przejścia w zależności od rozkładu kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka dla każdego z ramion leczenia. Szczegóły oszacowań przedstawiono w rozdziale 3.2.3.

3.2.1. Przeżycie wolne od nawrotu (RFS)

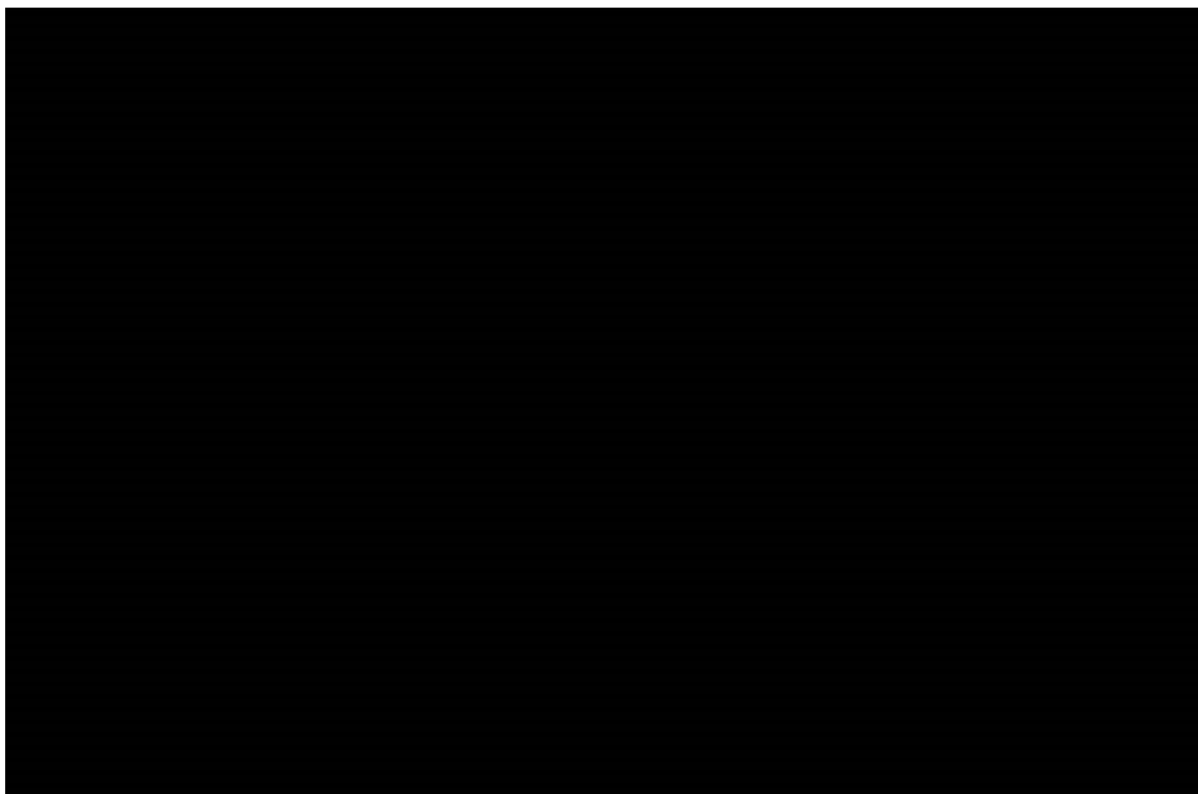
Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do RFS dla NIV, OBS/PLC oraz sumę parametrów AIC i BIC dla obu ramion (Tabela 3).

Tabela 3.
Parametry AIC i BIC modelowania RFS z badania CheckMate 76K

Rozkład	AIC	BIC
NIV		
Wykładniczy	1 138,16	1 142,43
Weibulla	1 138,22	1 146,76
Gompertza	1 138,51	1 147,05
Gamma	1 138,28	1 146,81
Log-logistyczny	1 138,60	1 147,13
Log-normalny	1 143,35	1 151,88
Uogólniony gamma	1 139,76	1 148,29
OBS/PLC (Obserwacja pacjenta)		
Wykładniczy	833,74	837,31
Weibulla	834,32	841,47
Gompertza	835,69	842,84
Gamma	833,82	840,97
Log-logistyczny	832,51	839,66
Log-normalny	828,69	835,84
Uogólniony gamma	830,70	837,85
Suma wartości dla obu ramion		
Wykładniczy	1 971,90	1 979,74
Weibulla	1 972,54	1 988,22
Gompertza	1 974,20	1 989,88
Gamma	1 972,10	1 987,78
Log-logistyczny	1 971,11	1 986,79
Log-normalny	1 972,04	1 987,72
Uogólniony gamma	1 970,46	1 986,14

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od nawrotu w ramionach NIV oraz OBS/PLC oraz dopasowane do nich krzywe parametryczne ([REDACTED], [REDACTED] [REDACTED]).

Wykres 1.
Przeżycie wolne od nawrotu pacjentów w ramieniu NIV – ekstrapolacja



Najlepiej dopasowanym rozkładem do danym z badania CheckMate 76K biorąc pod uwagę sumę wartości AIC w obu ramionach jest rozkład uogólniony gamma. W celu uwzględnienia jak najbardziej realistycznej ekstrapolacji RFS dane prognozowane dla OBS/PLC w poszczególnych rozkładach parametrycznych porównano z dostępnymi danymi obserwacyjnymi RWD (ang. *real-world data*):

- United States Oncology Network (USON) [19] – w badaniu tym dostępne były 5-letnie i 10-letnie dane RFS dla 567 pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu IIB lub IIC leczonych w latach 2008–2017 w klinikach onkologicznych w USA. Mediana okresu obserwacji pacjentów od resekcji czerniaka do zgonu, ostatniej wizyty lub momentu zakończenia zbierania danych wyniosła 38,8 miesiąca (data *cut-off*: 31 grudnia 2020 r.);
- Cancer Registry Norway (CRN) [20] – retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 4 339 dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu zaawansowania \geq IIB, z wyłączeniem pacjentów z czerniakiem w stopniu IV bez konieczności leczenia operacyjnego, zdiagnozowanych w Norwegii od stycznia 2008 r. do grudnia 2018 r. W badaniu dostępne były 5-letnie i 10-letnie dane RFS dla pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu IIB lub IIC;
- New York University Langone Health Interdisciplinary Melanoma Cooperative Group (IMCG) [21] – w ramach tego prospektywnego badania dostępne były 5-letnie dane RFS dla 1 315 pacjentów z USA z czerniakiem w stadium I-III, w tym pacjentów w stadium IIB i IIC. Celem tego badania było porównanie klasyfikacji pacjentów do stadiów według kryteriów AJCC7 i AJCC8 w chwili rozpoznania czerniaka (Tabela 4).

Tabela 4.
Porównanie ekstrapolowanych danych RFS dla OBS/PLC z badania CheckMate 76K z wynikami badań RWD

Źródło danych RFS	Wartość krzywej RFS w punkcie czasowym						
	6 msc	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat
Badanie RWD – USON [19]	95,2%	85,1%	70,3%	59,1%	52,0%	45,4%	28,8%
Badanie RWD – CRN [20]	94,3%	84,3%	72,1%	62,3%	57,5%	52,4%	42,2%
Badanie RWD – IMCG [21]	96,6%	89,4%	67,0%	59,5%	50,9%	46,7%	-
Ekstrapolacja danych RFS dla ramienia OBS/PLC z badania CheckMate 76K	Wykładniczy	■	■	■	■	■	■
	Weibulla	■	■	■	■	■	■
	Gompertza	■	■	■	■	■	■
	Gamma	■	■	■	■	■	■
	Log-logistyczny	■	■	■	■	■	■
	Log-normalny	■	■	■	■	■	■
	Uogólniony gamma	■	■	■	■	■	■

Wartości przeżycia wolnego od nawrotu wynikające z ekstrapolowanych krzywych parametrycznych znajdują się poniżej odsetków raportowanych w badaniach RWD. Z tego powodu w celu uwzględnienia jak najbardziej wiarygodnych klinicznie danych w analizie podstawowej zastosowano

rozkład generujący najwyższe wartości RFS w ramieniu OBS/PLC, tj. rozkład log-normalny. W ramieniu NIV uwzględniono taki sam rozkład, jak dla OBS/PLC. W ramach scenariusza RFS_D analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie najlepiej dopasowanego rozkładu pod względem sumy AIC, tj. uogólnionego gamma (Tabela 5).

W ramach scenariusza RFS_M w celu wygenerowania krzywej RFS dla NIV, do ekstrapolowanej krzywej w ramieniu OBS/PLC został zastosowany współczynnik hazardu (HR) dla RFS wyznaczony na podstawie przeprowadzonego na potrzeby oryginalnego modelu NMA, który wyniósł [17] (Tabela 5).

Tabela 5.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – RFS dla NIV oraz OBS

Scenariusz	NIV	OBS/PLC (obserwacja pacjenta)
Analiza podstawowa	Ekstrapolacja krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K – rozkład log-normalny	Ekstrapolacja krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K – rozkład log-normalny
Scenariusz RFS_D	Ekstrapolacja krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K – rozkład uogólniony gamma	Ekstrapolacja krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K – rozkład uogólniony gamma
Scenariusz RFS_M	Na podstawie RFS OBS/PLC skorygowanego przez HR [17]	Ekstrapolacja krzywej Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K – rozkład log-normalny

W celu określenia, czy zdarzenie występujące zgodnie z krzywą przeżycia wolnego od nawrotu choroby jest nawrotem lokoregionalnym, nawrotem odległym, czy zgonem, wykorzystano dane o rozkładzie pacjentów ze względu na te stany wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót w badaniu CheckMate 76K [7] (Tabela 6). W analizie podstawowej, zgodnie z modelem oryginalnym [7], wykorzystano skumulowane dane dla obu ramion w badaniu CheckMate 76K. W analizie wrażliwości (scenariusz RFS_TP) dla NIV i OBS uwzględniono odrębne odsetki na podstawie danych z odpowiednich ramion z badania CheckMate 76K (Tabela 7).

Tabela 6.
Rozkład zdarzeń RFS w badaniu CheckMate 76K

Parametr	NIV	OBS/PLC	Łącznie w obu ramionach
Wielkość próby pacjentów w badaniu CheckMate 76K	[17]	[17]	[17]
Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny, nawrót odległy lub zgon	[17]	[17]	[17]
Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny	[17]	[17]	[17]
Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy	[17]	[17]	[17]
Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon	[17]	[17]	[17]
Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny	[17]	[17]	[17]
Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy	[17]	[17]	[17]
Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon	[17]	[17]	[17]

Tabela 7.
Rozkład zdarzeń RFS na LR, DR i zgon – wartości przyjęte w analizie

Parametr	NIV	OBS
Analiza podstawowa (skumulowane dane z obu ramion badania CheckMate 76K)		
Odsetek pacjentów, u których wystąpi nawrót lokoregionalny	████	████
Odsetek pacjentów, u których wystąpi nawrót odległy	████	████
Odsetek pacjentów, u których wystąpi zgon	████	████
Scenariusz RFS_TP (dane dla poszczególnych ramion z badania CheckMate 76K)		
Odsetek pacjentów, u których wystąpi nawrót lokoregionalny	████	████
Odsetek pacjentów, u których wystąpi nawrót odległy	████	████
Odsetek pacjentów, u których wystąpi zgon	████	████

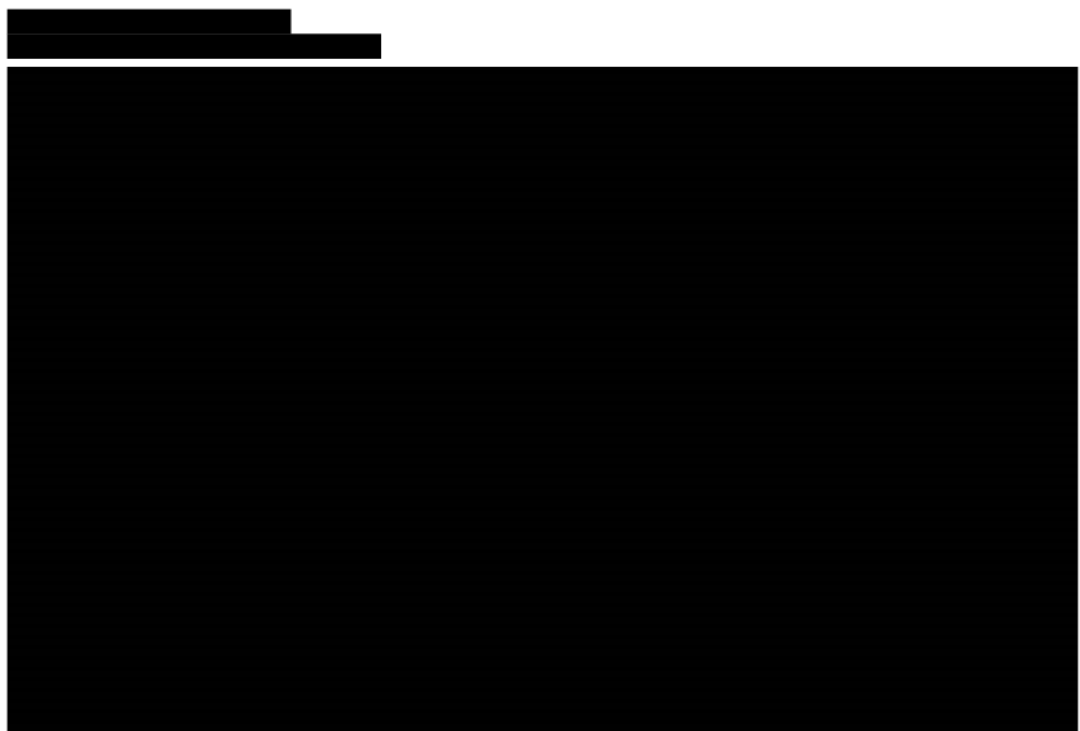
3.2.2. Czas do pierwszego zdarzenia po LR

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do krzywej Kaplana-Meiera czasu do pierwszego zdarzenia po LR określonej na podstawie danych Flatiron Health (Tabela 8).

Tabela 8.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu do pierwszego zdarzenia po LR

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1 198,90	1 202,40
Weibulla	1 200,90	1 207,90
Gompertza	1 197,70	1 204,70
Gamma	1 200,70	1 207,70
Log-logistyczny	1 190,40	1 197,40
Log-normalny	1 184,60	1 191,70
Uogólniony gamma	1 185,20	1 195,70

Ekstrapolacje otrzymane na podstawie powyższych rozkładów i obserwowaną krzywą Kaplana-Meiera z danych Flatiron Health przedstawiono na poniższym wykresie (██████████).



Najlepiej dopasowanym modelem parametrycznym jest rozkład log-normalny i został uwzględniony w ramach analizy podstawowej. W ramach scenariusza FSE_LR analizy wrażliwości uwzględniono drugi w kolejności pod względem dopasowania rozkład uogólniony gamma.

Tabela 9.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do pierwszego zdarzenia po LR

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Log-normalny
Scenariusz FSE_LR	Uogólniony gamma

W celu określenia, czy pacjent po osiągnięciu punktu końcowego „czas do pierwszego zdarzenia po LR” trafia do stanu DR czy „zgon”, wykorzystano rozkład tych zdarzeń wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy lub zgon po LR z bazy danych Flatiron Health [7] (Tabela 10).

Tabela 10.
Rozkład zdarzeń "czas do pierwszego zdarzenia po LR", baza danych Flatiron Health

Parametr	Wartość	Źródło
Wielkość próby pacjentów LR	█	
Liczba pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy lub zgon po LR	███	Na podstawie danych Flatiron Health [7]
Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót odległy po nawrocie lokoregionalnym	██████████	
Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego	██████████	

3.2.3. Przeżycie całkowite (OS) po DR

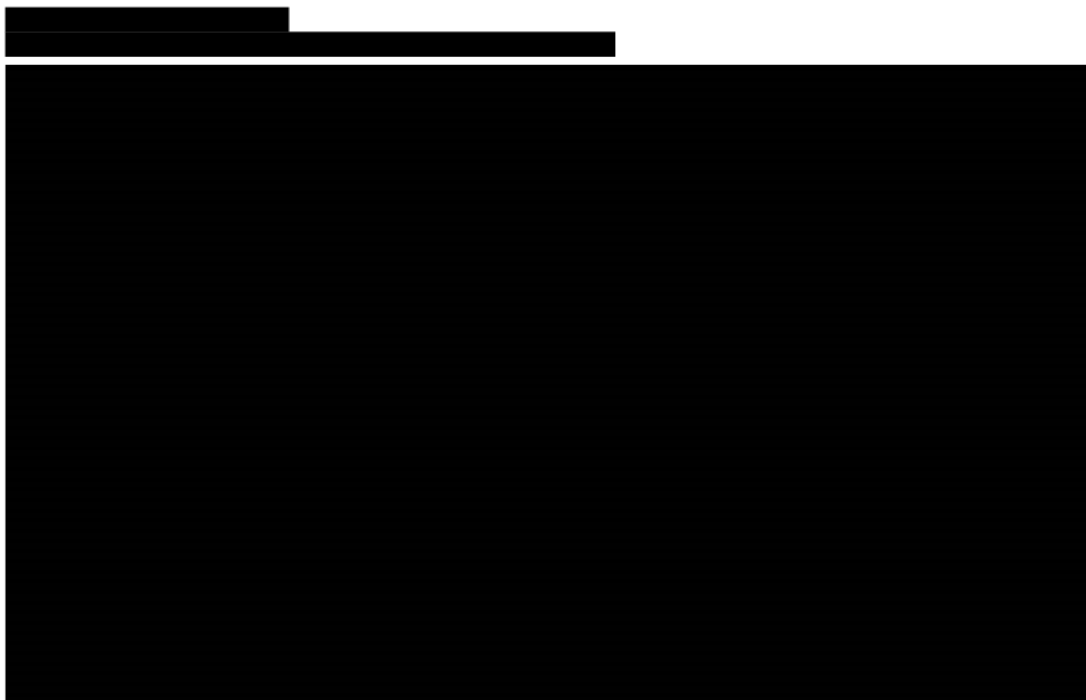
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DR do zgonu wyznaczono w oryginalnym modelu na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) dla I linii leczenia przerzutowego czerniaka [7]. Podejście to pozwoliło na zróżnicowanie prawdopodobieństwa przejścia w zależności od rozkładu kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka dla każdego z ramion leczenia. W modelu oryginalnym rozkład kolejnych linii leczenia zaczerpnięto z badania CheckMate 76K [22], w ramach dostosowania modelu do warunków polskich w analizie podstawowej wykorzystano [redacted] (por. rozdz. 3.5.1.1.2).

W modelu oryginalnym uwzględniono następujące terapie I linii leczenia czerniaka przerzutowego:

- niwolumab,
- ipilimumab,
- pembrolizumab,
- niwolumab + ipilimumab,
- niwolumab + relatlimab,
- dabrafenib + trametynib,
- enkorafenib + binimetynib,
- wemurafenib + kobimetynib,
- dabrafenib,
- wemurafenib,
- dakarbazyna.

Ipilimumab w monoterapii, dabrafenib w monoterapii oraz wemurafenib w monoterapii nie są obecnie refundowane w Polsce w leczeniu I linii czerniaka zaawansowanego [18], w związku z tym nie uwzględniono ich w obliczeniach obejmujących warunki polskie.

Zbudowaną na potrzeby modelu sieć NMA dla terapii pierwszej linii czerniaka przerzutowego przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2).



BIN – binimetynib 45 mg dwa razy dziennie; COB – kobimetynib; DAB – dabrafenib 150 mg dwa razy dziennie; DTIC – dakarbazyna 1000 mg/m²; ENC 300 – enkorafenib 300 mg raz dziennie; ENC 450 – enkorafenib 450 mg raz dziennie; IPI 3 – ipilimumab 3 mg/kg ; NIVO 1 – niwolumab 1 mg/kg; NIVO 3 – niwolumab 3 mg/kg; PEM – pembrolizumab 200 mg lub 10 mg/kg; TRAM – trametynib 2 mg raz dziennie; VEM – wemurafenib 960 mg

W analizie NMA wykorzystano metody przedstawione w publikacji Cope 2020 [24]. Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do krzywych Kaplana-Meiera dla każdego ramienia w sieci przy użyciu siedmiu modeli parametrycznych, a następnie określono różnice w parametrach krzywych wykorzystując krzywą dla dakarbazyny jako punkt odniesienia dla pozostałych krzywych. Wyboru najlepszej metody ekstrapolacji danych dla wszystkich terapii dokonano na podstawie statystyk zgodności dopasowania – współczynnika AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz wizualnej oceny poprawności przeprowadzonego dopasowania pod względem klinicznym rozważanych rozkładów. W celu oszacowania bezwzględnego przeżycia całkowitego w czasie dla każdej terapii, wykorzystano zmienne w czasie efekty leczenia (ang. *time-varying*) zastosowane w odniesieniu do ekstrapolowanej referencyjnej krzywej OS dla dakarbazyny.

Poniżej dla każdej z rozważanych funkcji parametrycznych zestawiono wartości sum wartości AIC dla wszystkich terapii z sieci NMA (Tabela 11).

Tabela 11.
Suma parametrów AIC modelowania przeżycia całkowitego we wszystkich ramionach

Rozkład	Suma AIC
Wykładniczy	35 841,29
Weibulla	35 614,85
Gompertza	35 089,66
Gamma	35 689,94
Log-logistyczny	35 042,00
Log-normalny	34 900,92

Rozkład	Suma AIC
Uogólniony gamma	34 687,91

Najmniejszą wartością sumy AIC charakteryzuje się rozkład uogólniony gamma i został wybrany jako najlepiej dopasowany (analiza podstawowa). W analizie wrażliwości testowano drugi najlepiej dopasowany rozkład – log-normalny (OS1) oraz rozkład wybrany do analizy wrażliwości w modelu globalnym [7] – wykładniczy (OS2) (Tabela 12).

Tabela 12.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite po DR

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Uogólniony gamma
Scenariusz OS1	Log-normalny
Scenariusz OS2	Wykładniczy

Ogólne przeżycie całkowite po nawrocie odległym w ramieniu NIV i OBS uwzględnione w modelu obliczone jest jako średnia z krzywych przeżycia związanego z każdą opcją terapeutyczną leczenia przerzutowego czerniaka ważonej rozkładem tych terapii w I linii leczenia w stanie DR. Krzywą przeżycia całkowitego przy uwzględnieniu rozkładu uogólnionego gamma dla każdej opcji terapeutycznej przedstawiono na wykresie poniżej (██████████).

Zagregowane przeżycie całkowite po DR dla NIV i OBS przy uwzględnieniu rozkładu uogólnionego gamma przedstawiono na kolejnym wykresie (Wykres 5). Rozkład kolejnych linii w scenariuszu podstawowym określono na podstawie ██████████ (por. rozdz. 3.5.1.1.2).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Stan zdrowia DR został dodatkowo podzielony na podstany „przed progresją” i „po progresji”. Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu [7] w analizie podstawowej średni czas spędzony przez pacjenta w stanie „przed progresją” utożsamiono ze średnim czasem trwania terapii I linii leczenia systemowego w stanie DR w ramieniu NIV (█, Tabela 13, wyznaczony na podstawie przyjętego rozkładu terapii stosowanych w I linii leczenia – rozdz. 3.5.1 oraz średnich czasów trwania leczenia dla poszczególnych schematów – rozdz. 3.5.4), który następnie odniesiono do całkowitego czasu spędzonego przez pacjentów w stanie DR w ramieniu NIV wynikającego z modelu (█). Na tej podstawie przyjęto, że pacjenci w stanie DR spędzają █ czasu w stanie „bez progresji” i █ – w stanie „po progresji”. Wartości te przyjęto zarówno dla interwencji ocenianej, jak i komparatora rozważanego w analizie. █
 █ pacjentów trafiających do stanu DR w ramieniu NIV jest poddawanych I linii leczenia systemowego (por. rozdz. 3.5.1). Brak uwzględnienia tego odsetka do wyznaczenia średniego czasu „bez progresji” w stanie DR jest równoznaczne z założeniem, że pacjenci niestosujący leczenia systemowego przebywają w stanie „bez progresji” tak samo długo, jak pacjenci stosujący leczenie systemowe.

Tabela 13.
Średni czas trwania leczenia 1 linii w stanie DR

Schemat	Odsetek pacjentów stosujących terapię w I linii leczenia DR ^a	Średni czas trwania leczenia I linii w stanie DR (msc)
I linia DR po NIV		
Niwolumab w monoterapii	█	6,50
Pembrolizumab w monoterapii	█	4,96
Niwolumab + ipilimumab	█	2,76
Relatlimab + niwolumab	█	8,30
Dabrafenib + trametynib	█	11,00
Enkorafenib + binimetynib	█	11,77
Wemurafenib + kobimetynib	█	9,20
Dakarbazyyna w monoterapii	█	2,10
Średni czas leczenia 1 linii w stanie DR		█
I linia DR po OBS		
Niwolumab w monoterapii	█	6,50
Pembrolizumab w monoterapii	█	4,96
Niwolumab + ipilimumab	█	2,76
Relatlimab + niwolumab	█	8,30
Dabrafenib + trametynib	█	11,00
Enkorafenib + binimetynib	█	11,77
Wemurafenib + kobimetynib	█	9,20
Dakarbazyyna w monoterapii	█	2,10
Średni czas leczenia 1 linii w stanie DR		█

a) uwzględniono rozkład po 6 miesiącach od zakończenia leczenia adiuwantowego

Dodatkowo w ramach scenariusza DR_pp1 analizy wrażliwości do wyznaczania podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji” na średni czas trwania leczenia I linii w stanie DR po NIV dodatkowo nałożono odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia systemowego w stanie DR (■, por. rozdz. 3.5.1). Jest to scenariusz skrajny, ponieważ zakłada, że pacjenci niestosujący I linii leczenia systemowego w stanie DR od razu po wystąpieniu nawrotu odległego trafiają do podstanu „po progresji”, co najprawdopodobniej odbiega od rzeczywistego przebiegu choroby. Ze względu na brak odpowiednich danych niemożliwe jest określenie właściwego czasu trwania przeżycia bez progresji u pacjentów nieleczonych systemowo po wystąpieniu nawrotu odległego, a scenariusz DR_pp1 ma na celu zbadanie wpływu tej niepewności na wyniki analizy.

Dodatkowo w ramach scenariusza DR_pp2 odsetki podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji” w ramieniu OBS wyznaczono w sposób odrębny do odsetków dla NIV, w sposób analogiczny, przy wykorzystaniu odpowiednich danych dla OBS (średni czas leczenia 1 linii w stanie DR po OBS: ■ – Tabela 13; całkowity czas spędzony przez pacjentów po OBS w stanie DR wynikający z modelu: ■).

W tabeli poniżej zestawiono odsetki podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji” wynikające z przyjętych danych i założeń opisanych powyżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji”

Interwencja	Odsetek czasu spędzonego w stanie DR	
	Przed progresją	Po progresji
Analiza podstawowa		
NIV	■	■
OBS	■	■
Scenariusz DR_pp1		
NIV	■	■
OBS	■	■
Scenariusz DR_pp2		
NIV	■	■
OBS	■	■

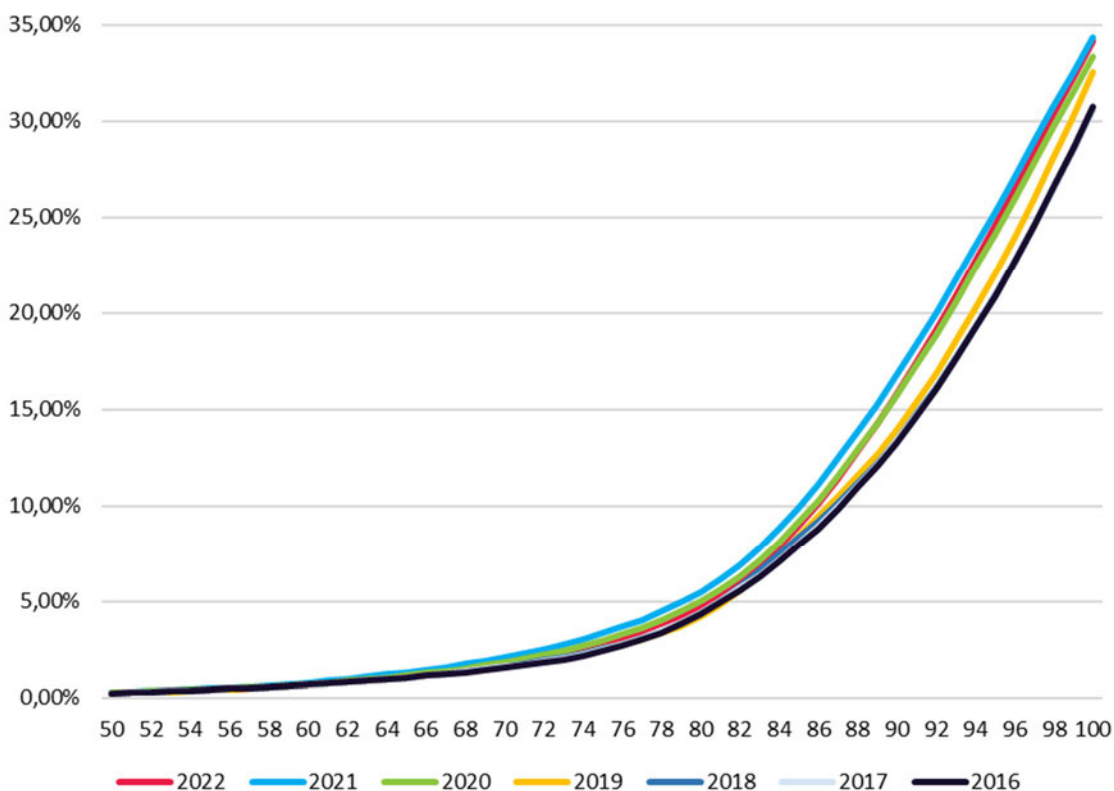
3.2.4. Śmiertelność w populacji ogólnej

Biorąc pod uwagę wiek pacjentów populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy analizy (por. rozdz. 3.1, 2.5) w analizie przeprowadzono dostosowanie parametrycznych krzywych RFS, czasu do pierwszego zdarzenia po LR i przeżycia całkowitego po DR wyznaczonych w rozdz. 3.2.1, 3.2.2 i

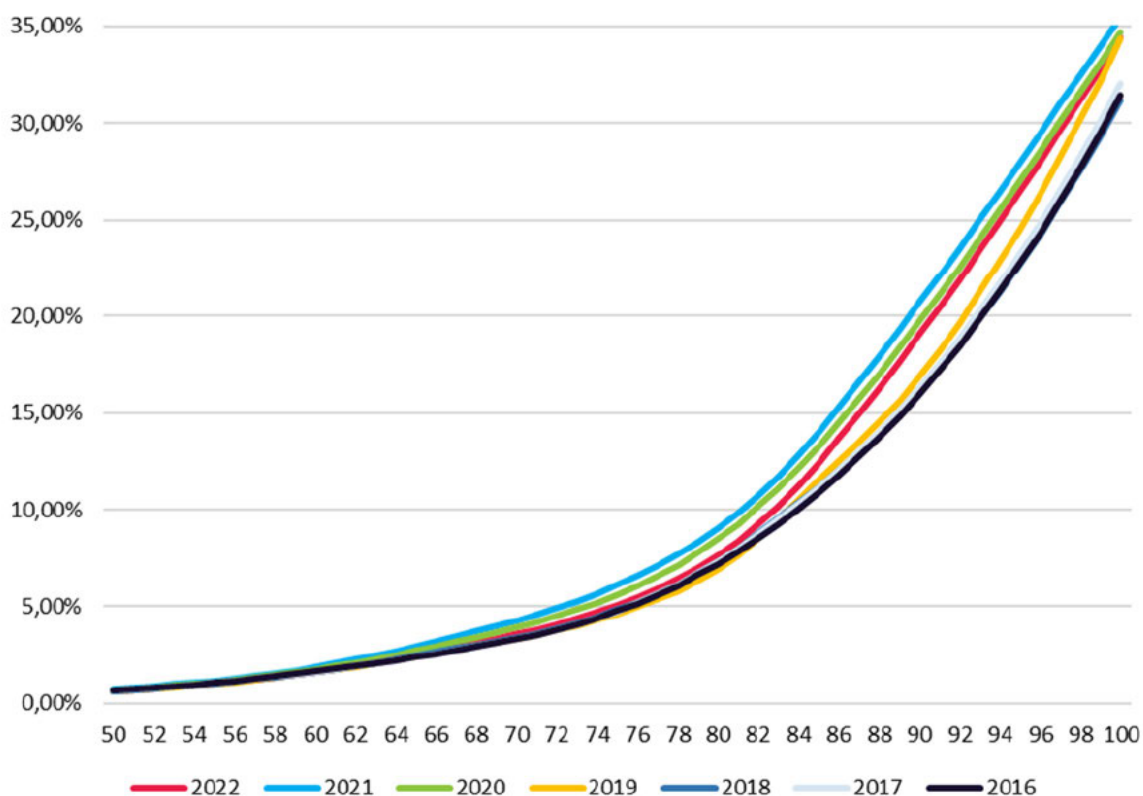
3.2.3. W tym celu założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym z rozważanych stanów zdrowia jest nie mniejsze niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy. W celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z populacji ogólnej skorzystano z najnowszych danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [25].

Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2021 dla populacji w wieku 50-100 lat [25] (średni wiek pacjentów w analizie to ████████ – por. rozdz.3.1) wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w latach 2020-2021 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej), co najprawdopodobniej jest wynikiem sytuacji związanej z pandemią COVID-19 oraz wzrostu zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Dane z 2022 roku już coraz bardziej upodabniają się do sytuacji sprzed pandemii, dlatego ich wybór w analizie wydaje się być uzasadniony.

Wykres 6.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS



Wykres 7.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS



W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęte w analizie, tj. dane GUS dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski w 2022 roku [25] (Tabela 15).

Tabela 15.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2022) – dane przyjęte w analizie podstawowej

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,41%	0,33%	50	0,65%	0,24%
1	0,03%	0,03%	51	0,71%	0,26%
2	0,02%	0,02%	52	0,78%	0,29%
3	0,02%	0,02%	53	0,86%	0,32%
4	0,02%	0,01%	54	0,94%	0,36%
5	0,01%	0,01%	55	1,03%	0,39%
6	0,01%	0,01%	56	1,13%	0,43%
7	0,01%	0,01%	57	1,23%	0,48%
8	0,01%	0,01%	58	1,34%	0,53%
9	0,01%	0,01%	59	1,47%	0,59%
10	0,01%	0,01%	60	1,60%	0,65%
11	0,01%	0,01%	61	1,75%	0,73%
12	0,01%	0,01%	62	1,92%	0,81%

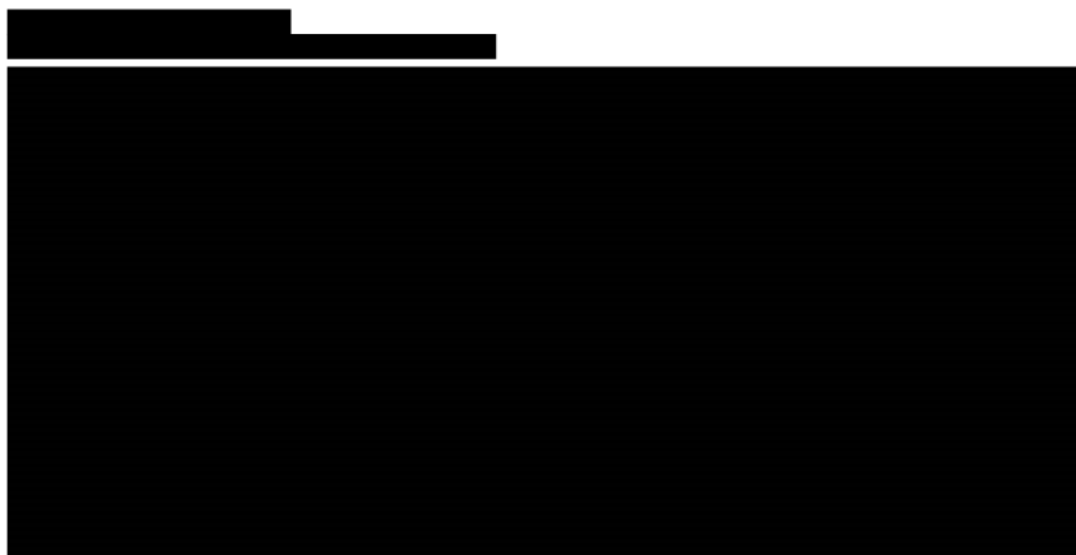
Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
13	0,02%	0,02%	63	2,10%	0,89%
14	0,02%	0,02%	64	2,29%	0,98%
15	0,03%	0,02%	65	2,50%	1,08%
16	0,03%	0,02%	66	2,71%	1,18%
17	0,04%	0,03%	67	2,92%	1,29%
18	0,05%	0,03%	68	3,14%	1,41%
19	0,06%	0,03%	69	3,36%	1,54%
20	0,07%	0,03%	70	3,59%	1,69%
21	0,08%	0,03%	71	3,84%	1,86%
22	0,09%	0,03%	72	4,10%	2,05%
23	0,09%	0,03%	73	4,39%	2,27%
24	0,10%	0,03%	74	4,72%	2,50%
25	0,10%	0,03%	75	5,08%	2,77%
26	0,11%	0,03%	76	5,48%	3,07%
27	0,11%	0,03%	77	5,93%	3,40%
28	0,12%	0,04%	78	6,44%	3,79%
29	0,13%	0,04%	79	7,01%	4,23%
30	0,14%	0,04%	80	7,66%	4,75%
31	0,15%	0,04%	81	8,40%	5,36%
32	0,16%	0,05%	82	9,24%	6,07%
33	0,17%	0,05%	83	10,20%	6,91%
34	0,19%	0,06%	84	11,26%	7,87%
35	0,20%	0,06%	85	12,42%	8,95%
36	0,21%	0,07%	86	13,65%	10,15%
37	0,23%	0,07%	87	14,95%	11,45%
38	0,24%	0,08%	88	16,27%	12,83%
39	0,25%	0,08%	89	17,63%	14,29%
40	0,27%	0,09%	90	19,03%	15,83%
41	0,29%	0,10%	91	20,45%	17,44%
42	0,31%	0,11%	92	21,91%	19,13%
43	0,34%	0,12%	93	23,42%	20,89%
44	0,37%	0,13%	94	24,95%	22,72%
45	0,40%	0,14%	95	26,52%	24,60%
46	0,44%	0,16%	96	28,10%	26,51%
47	0,49%	0,18%	97	29,69%	28,43%
48	0,54%	0,19%	98	31,28%	30,36%
49	0,59%	0,21%	99	32,86%	32,26%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
			100	34,42%	34,13%

3.2.5. Czas trwania leczenia (TTD)

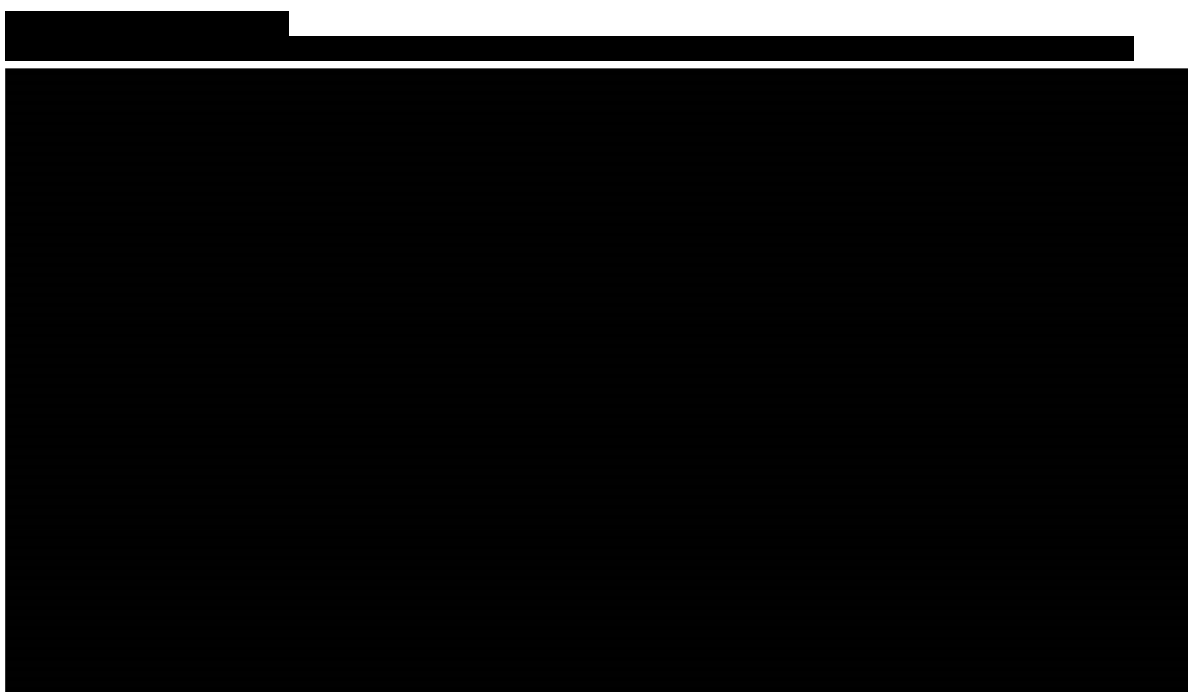
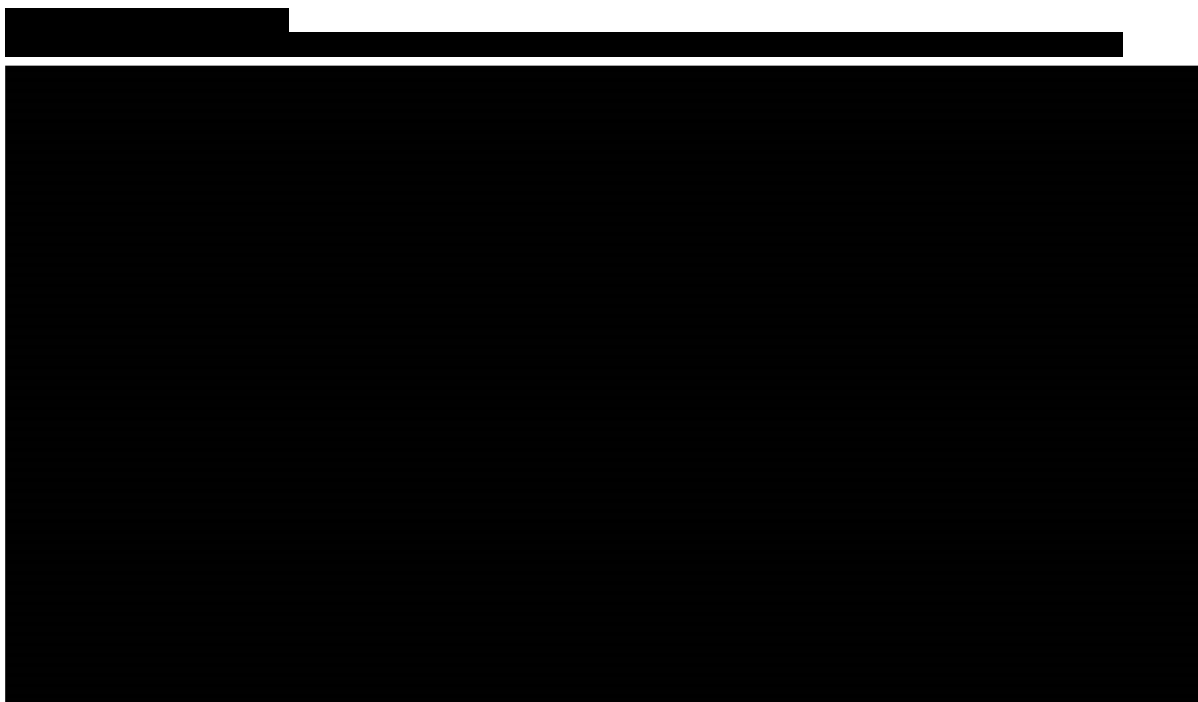
Czas trwania leczenia NIV przyjęto na podstawie krzywej Kaplana-Meiera TTD (ang. *time to treatment discontinuation*) z badania CheckMate 76K w ramieniu niwolumabu [22]. Zgodnie z projektem proponowanego programu lekowego uwzględniono, że maksymalny czas trwania leczenia adiuwantowego niwolumabem nie może przekraczać 12 miesięcy. Ze względu na dojrzałość danych TTD w badaniu CheckMate 76K nie było konieczności ekstrapolacji danych poza okres obserwacji.

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramieniu NIV (Wykres 8).



3.2.6. Podsumowanie

Na wykresach poniżej (Wykres 9, Wykres 10) przedstawiono rozkłady pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w horyzoncie czasowym analizy w ramieniu NIV i OBS wynikające z przyjętych krzywych i założeń opisanych w rozdziałach 3.2.1–3.2.5.



3.3. Bezpieczeństwo

W celu wyodrębnienia zdarzeń niepożądanych do uwzględnienia w analizie, w pierwszym kroku zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wybrano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w badaniu CheckMate 76K, bez względu na ciężkość oraz stosowane postępowanie terapeutyczne (NIV lub OBS/PLC). Dla tak określonej listy zdarzeń niepożądanych do modelu zaimplementowano częstość ich występowania w stopniu co najmniej 3 [7]. Częstości zdarzeń

niepożądanych z badania CheckMate 76K dla NIV i OBS/PLC uwzględnione finalnie w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab	OBS/PLC
Ból stawów	0,19%	0,00%
Astenia	0,00%	0,00%
Biegunka	0,95%	0,00%
Suchość w ustach	0,00%	0,00%
Zmęczenie	0,00%	0,38%
Nadczynność tarczycy	0,19%	0,00%
Niedoczynność tarczycy	0,00%	0,00%
Zwiększenie ALT	0,76%	0,00%
Zwiększenie AST	1,15%	0,38%
Zwiększenie CPK	1,15%	0,00%
Reakcja związana z infuzją	0,00%	0,00%
Ból mięśni	0,00%	0,00%
Nudności	0,00%	0,00%
Świąd	0,19%	0,00%
Wysypka	0,76%	0,00%

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; CPK - fosfokinaza kreatynowa

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

3.4.1. Użyteczności stanów zdrowia

W ramach badania klinicznego CheckMate 76K zebrane zostały dane dotyczące jakości życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-5L [22]. W niniejszej analizie, podobnie jak w modelu oryginalnym [7], w celu oceny jakości życia pacjentów z populacji docelowej w ramieniu NIV oraz OBS wykorzystano dane z tego badania.

W obliczeniach wykorzystano otrzymane od Zamawiającego wartości użyteczności dla trzech stanów zdrowia: RF (brak nawrotu), LR (nawrót lokoregionalny) i DR (nawrót odległy), wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów na podstawie danych EQ-5D-5L z badania CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [26] (Tabela 17).

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia – badanie CheckMate 76K, normy polskie

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (SE)
RF	██████████
LR	██████████
DR	██████████

SE – błąd standardowy

Ponieważ liczba obserwacji w badaniu dla pacjentów z DR była niska, nie było wystarczających danych do oszacowania użyteczności dla DR przed progresją i po progresji. W celu zidentyfikowania wartości dla DR po progresji autorzy oryginalnego modelu wykorzystali dane z badania Beusterien 2009 [27], odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego danych o jakości życia [28] (szczegółowe informacje na temat tego przeglądu przedstawiono w aneksie – rozdz. A.1.2). W badaniu Beusterien 2009 [27] zostały określone użyteczności dla stanów zdrowia związanych z zaawansowanym czerniakiem w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii – wartość użyteczności po progresji oszacowano na 0,59. Wartość ta została wykorzystana w modelu oryginalnym jako wartość użyteczności stanu zdrowia DR po progresji [7].

Równocześnie otrzymano od Zamawiającego wartości użyteczności w zależności od wystąpienia progresji choroby wyznaczone na podstawie danych EQ-5D-3L z uwzględnieniem polskich norm użyteczności z badania RELATIVITY-047 – randomizowanego badania II/III fazy porównujące bezpośrednio terapię złożoną z niwolumabu i relatlimabu z monoterapią niwolumabem w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry lub błon śluzowych z ekspresją PD-L1 na mniej niż 1% komórek (PD-L1 <1%) [29]. W badaniu RELATIVITY-047 wartość użyteczności przed progresją wyniosła █████, co jest zgodne z danymi CheckMate 76K (████ – Tabela 17). Wartość użyteczności stanu po progresji z badania klinicznego RELATIVITY-047 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności wyniosła █████. Ze względu na uwzględnienie polskich norm użyteczności wartość ta została wykorzystana w niniejszej analizie jako wartość użyteczności stanu zdrowia DR po progresji. Wartość 0,59 z badania Beusterien 2009 [27] została wykorzystana w niniejszej analizie jako wartość użyteczności stanu zdrowia DR po progresji w analizie wrażliwości (scenariusz U-1).

W ramach scenariusza U-2 przetestowano uwzględnienie dla wartości użyteczności stanu DR po progresji tej samej wartości co dla stanu DR przed progresją, wyznaczonej z badania CheckMate 76K (████).

W ramach scenariuszy U-3 i U-4 uwzględniono odpowiednio wartości użyteczności przyjęte w analizach ekonomicznych Favre-Bulle 2023 [30] i Zhang 2023 [31] zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu baz danych dotyczącego użyteczności u pacjentów z czerniakiem otrzymanego od Zamawiającego [28] – szczegółowe informacje na temat tego przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2).

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie (Tabela 18).

Tabela 18.
Wartości użyteczności uwzględnione analizie

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (SE)				
	Analiza podstawowa	Scenariusz U-1	Scenariusz U-2	Scenariusz U-3	Scenariusz U-4
RF	████████	████████	████████	0,940 (0,003)	0,910 (0,005)
LR	████████	████████	████████	0,930 (0,012)	0,890 (0,014)
DR przed progresją	████████	████████	████████	0,890 (0,011)	0,850 (0,013)
DR po progresji	████████	0,590 (0,020)	████████	0,890 (0,011)	0,720 (0,010)
Źródło	CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [26] dla RF, LR oraz DR przed progresją, RELATIVITY-047 [29] dla DR po progresji	CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [26] dla RF, LR oraz DR przed progresją, Beusterien 2009 [27] dla DR po progresji	CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności [26], wartość dla DR po progresji taka sama jak dla DR przed progresją	Favre-Bulle 2023 [30]	Zhang 2023 [31]

SE – błąd standardowy

3.4.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym [7] uwzględniono skorygowanie o wiek wartości użyteczności na podstawie danych o jakości życia populacji ogólnej. Wraz z wiekiem rośnie częstość występowania chorób towarzyszących wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku ██████ lat (por. rozdz. 3.1). W kolejnych cyklach modelu bazowe użyteczności stanów zdrowia zostały skorygowane o mnożnik wyznaczony jako stosunek wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej będącej w wieku aktualnym w danym cyklu do wartości użyteczności dla pacjenta z populacji ogólnej w wieku ██████ lat. Dodatkowo przyjęto, że wartość użyteczności pacjenta w danym wieku w modelu nie może być wyższa niż odpowiadająca mu wartość użyteczności dla populacji ogólnej.

W modelu globalnym [7] współczynnik korygujący uzyskano na podstawie norm brytyjskich zmierzonych w populacji ogólnej w badaniu Hernández 2023 [32]. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono najnowszymi wartościami użyteczności dla populacji ogólnej Polski z publikacji Golicki 2021 [33] ważonymi rozkładem płci z badania CheckMate 76K [22] (por. rozdz.3.1) (Tabela 19). Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 dla populacji ogólnej w Polsce oraz mnożniki użyteczności związane z wiekiem wyznaczone na ich podstawie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19.
Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021 [33]

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	0,938
55-64	0,890	0,908	0,897
65-74	0,880	0,845	0,866
75 i więcej	0,780	0,749	0,768

a) średnia ważona rozkładem płci z badania CheckMate 76K [22]

Tabela 20.
Mnożniki użyteczności związane z wiekiem uwzględnione w analizie

Wiek pacjenta w modelu ekonomicznym [lata]	Użyteczność dla populacji ogólnej	Użyteczność dla pacjenta w wieku [lat]	Mnożniki użyteczności uwzględnione w modelu
63-64	0,897		1,000
65-74	0,866	0,897	0,966
75 i więcej	0,768		0,856

W ramach scenariusza U_GP analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia korekty użyteczności na podstawie mnożników użyteczności związanych z wiekiem przy równoczesnym zachowaniu założenia, że wartość użyteczności pacjenta w danym wieku w modelu nie może być wyższa niż odpowiadająca mu wartość użyteczności dla populacji ogólnej.

3.4.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Dla uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przyjęto takie same spadki użyteczności, jak w modelu globalnym [7] (Tabela 21). Spadki użyteczności naliczono jednorazowo odpowiednio dla każdego z ramion leczenia w pierwszym cyklu modelu, zgodnie z częstością występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.3). Nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi w kolejnej linii leczenia.

Tabela 21.
Spadki użyteczności związane z AE

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Astenia	-0,073	Nafees 2008 [34]
Biegunka	-0,047	
Zmęczenie	-0,073	
Nudności	-0,048	

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło
Ból stawów	0,000	Założenie
Suchość w ustach	0,000	
Nadczynność tarczycy	0,000	
Niedoczynność tarczycy	0,000	
Zwiększenie ALT	0,000	
Zwiększenie AST	0,000	
Zwiększenie CPK	0,000	
Ból mięśni	0,000	
Świąd	0,000	
Wysypka	0,000	

3.5. Zużycie zasobów

3.5.1. Rozkład terapii w kolejnych liniach leczenia

Dostosowywany model ekonomiczny wymaga zaimplementowania następujących danych dotyczących kolejnych linii leczenia ramieniu NIV oraz OBS:

- w stanie LR:
 - odsetek pacjentów, u których stosowane jest leczenie operacyjne,
 - odsetek pacjentów, u których stosowana jest radioterapia,
 - odsetek pacjentów, u których stosowane jest adiuwantowe leczenie systemowe,
 - rozkład adiuwantowych terapii systemowych wśród pacjentów leczonych systemowo,
- w stanie DR:
 - odsetek pacjentów, u których stosowana jest I linia leczenia systemowego,
 - rozkład terapii systemowych wśród pacjentów stosujących I linię leczenia,
 - odsetek pacjentów, u których stosowana jest II linia leczenia systemowego wśród pacjentów stosujących poszczególne terapie I linii leczenia systemowego,
 - rozkład terapii systemowych wśród pacjentów stosujących II linię leczenia w zależności od terapii stosowanej w I linii [7].

Dane dotyczące terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia określono w oparciu o



[REDACTED]

W ramach scenariusza Sub_CM76K analizy wrażliwości testowano odsetki przyjęte w modelu oryginalnym określone na podstawie badania CheckMate 76K oraz założeń autorów modelu [7] (por. rozdz. 3.5.1.2).

W badaniu CheckMate 76K pacjenci, którzy otrzymali niwolumab jako terapię adiuwantową, kwalifikowali się do ponownego leczenia immunoterapią, jeśli wystąpił u nich nawrót choroby co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia adiuwantowego NIV. W konsekwencji w modelu rozkład terapii stosowanych w ramach kolejnej linii po NIV (adiuwantowe leczenie systemowe w stanie LR oraz I linia leczenia systemowego w stanie DR) zróżnicowano w zależności od minionego czasu od zakończenia adiuwantowego leczenia NIV – nawrót w ciągu 6 miesięcy / po upływie 6 miesięcy. Ze względu na brak możliwości szczegółowego śledzenia przepływu pacjentów w modelu, w tym wyodrębnienia momentów przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz dla uproszczenia obliczeń w modelu, „nawrót w ciągu 6 miesięcy / po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia adiuwantowego NIV” utożsamiono z „nawrotem w ciągu 18 miesięcy / po upływie 18 miesięcy od rozpoczęcia leczenia adiuwantowego NIV” zakładając maksymalny 12-miesięczny okres stosowania terapii adiuwantowej NIV.

Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego B.59 [18], w Polsce dla kwalifikacji do immunoterapii nie występuje ograniczenie dotyczące minimalnego okresu od ostatniego stosowanego leczenia adiuwantowego NIV, jednakże ze względu na strukturę modelu oraz możliwe różnice w prognozowanej praktyce klinicznej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.5.1.2. BADANIE CHECKMATE 76K

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono dane dotyczące kolejnych linii leczenia z modelu oryginalnego [7] określone na podstawie badania CheckMate 76K oraz założeń autorów oryginalnego modelu. Wartości te zostały uwzględnione w ramach scenariusza Sub_CM76K analizy wrażliwości. Część schematów uwzględnionych w modelu oryginalnym jest nierefundowana w Polsce [18], dlatego w ramach niniejszej analizy uwzględniono dla nich koszt na poziomie 0 zł [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono odsetki dotyczące rodzaju terapii stosowanych u pacjentów po wystąpieniu LR po leczeniu operacyjnym stadium IIB/IIC czerniaka z badania CheckMate 76K (Tabela 38).

Tabela 42.

Odsetek pacjentów leczonych II linią leczenia systemowego po przebytej I linii leczenia systemowego w przypadku wystąpienia nawrotu odległego po leczeniu operacyjnym stadium IIB/IIC czerniaka – dane z modelu oryginalnego – scenariusz Sub_CM76K analizy wrażliwości

Rodzaj leczenia zastosowanego w I linii leczenia nawrotu odległego	Odsetek pacjentów stosujących II linię leczenia systemowego						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2. Dawkowanie terapii adiuwantowej niwolumabem w stadium IIB/IIC

Zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Opdivo® [3] zalecana dawki terapii adiuwantowej niwolumabem dla dorosłych oraz młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała co najmniej 50 kg wynosi 240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut lub w ciągu 30 minut. Dla młodzieży w wieku 12 lat i powyżej oraz o masie ciała poniżej 50 kg charakterystyka produktu leczniczego określa dawki 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 6 mg/kg mc. co 4 tygodnie w ciągu 60 minut. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie podstawowej przyjęto schemat dawkowania zgodny z badaniem CheckMate 76K [22], tj. 480 mg niwolumabu podawanego co 4 tygodnie. W ramach scenariusza Dos_Im analizy wrażliwości przetestowano uwzględnienie drugiego możliwego schematu dawkowania terapii adiuwantowej niwolumabem, tj. 240 mg podawanych co 2 tygodnie.

3.5.3. Dawkowanie kolejnych linii leczenia

W tabeli poniżej (Tabela 44) zestawiono przyjęte w obliczeniach dawkowanie uwzględnionych w analizie schematów stosowanych kolejnych liniach leczenia uwzględnionych w stanach LR (adiuwantowe leczenie systemowe) oraz DR (leczenie systemowe). Dawkowanie poszczególnych leków określono na podstawie treści programu lekowego B.59 [18] i odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla pacjentów z czerniakiem zalecana dawka niwolumabu na podstawie ChPL [3] 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 celu zachowania spójności z założeniem dla terapii adiuwantowej niwolumabu stosowanego w ramach interwencji ocenianej (por. rozdz. 3.5.2), w analizie podstawowej przyjęto dawkę 480 mg co 4 tygodnie, natomiast dawkę 240 mg co 2 tygodnie przetestowano w analizie wrażliwości w scenariuszu Dos_Im. W przypadku pembrolizumabu charakterystyka produktu leczniczego [36] podaje zalecane dawkowanie dla osób dorosłych 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. W analizie podstawowej przyjęto spójnie z założeniami dla niwolumabu rzadsze podanie pembrolizumabu – 400 mg co 6 tygodni, natomiast w ramach scenariusza Dos_Im uwzględniono częstsze podanie pembrolizumabu – 200 mg co 3 tygodnie.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla dakarbazyny [37] w leczeniu czerniaka złośliwego dakarbazynę w monoterapii stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 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 44.
Dawkowanie kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie

Schemat		Lek	Dawka	Dni podania	Źródło
Niwolumab	Analiza podstawowa	Niwolumab	480 mg, dożylnie	Dzień 1. co 4 tygodnie	ChPL [3]
	Scenariusz Dos_Im	Niwolumab	240 mg, dożylnie	Dzień 1. co 2 tygodnie	
Pembrolizumab	Analiza podstawowa	Pembrolizumab	400 mg, dożylnie	Dzień 1. co 6 tygodni	ChPL [36]
	Scenariusz Dos_Im	Pembrolizumab	200 mg dożylnie	Dzień 1. co 3 tygodnie	
Niwolumab + ipilimumab	Analiza podstawowa	Niwolumab – pierwsze 4 dawki	1 mg/kg m.c., dożylnie, następnie 480 mg, dożylnie w monoterapii	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych 4 dawek	ChPL [3]
		Ipilimumab – pierwsze 4 dawki	3 mg/kg m.c., dożylnie dla pierwszych 4 dawek	Dzień 1. co 21 dni w przypadku pierwszych 4 dawek	
	Analiza podstawowa	Niwolumab – kolejne dawki	480 mg, dożylnie	Dzień 1. co 4 tygodnie	
	Scenariusz Dos_Im		240 mg, dożylnie	Dzień 1. co 2 tygodnie	
Niwolumab + relatlimab		Niwolumab + relatlimab	480 mg niwolumabu i 160 mg relatlimabu, dożylnie	Dzień 1. co 4 tygodnie	ChPL [38]
Wemurafenib + kobimetynib		Wemurafenib	1920 mg (960 mg dwa razy na dobę), doustnie	Codziennie	ChPL [39, 40]
		Kobimetynib	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 [41]
		Trametynib	2 mg, doustnie, raz na dobę		
Enkorafenib + binimetynib		Enkorafenib	450 mg, doustnie, raz na dobę	Codziennie	ChPL [42, 43]
		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 [37]
	Scenariusz Sub_CTH_D	Dakarbazyna	250 mg/m ² pc./dobę, dożylnie	Dzień 1.-5. w cyklu 21- dniowym	

3.5.4. Średni czas leczenia schematami kolejnych linii

W tabeli poniżej (Tabela 44) przedstawiono średni czas leczenia dla każdego z przyjętych schematów kolejnej linii leczenia określone zgodnie ze źródłami danych przyjętymi w modelu globalnym [7]. W przypadku schematów stosowanych w ramach systemowego leczenia adiuwantowego w stanie LR dodatkowo uwzględniono ograniczenie czasu terapii do maksymalnie 12 miesięcy przez obowiązujący program lekowy B.59 [18]. W konsekwencji zamiast określanego w modelu globalnym czasu trwania leczenia 12,42 miesiące dla terapii uzupełniającej pembrolizumabem (na podstawie mediany z badania KEYNOTE-054), w niniejszej analizie przyjęto maksymalny czas trwania leczenia tym schematem w programie lekowym, tj. 12 miesięcy.

Tabela 45.
Średni czas leczenia poszczególnymi schematami

Schemat	Średni czas leczenia (miesiące)	Źródło
Adiuwantowe leczenie systemowe w stanie LR		
Niwolumab w monoterapii	11,04	Badanie CheckMate 238 (mediana liczby dawek – 24) [44]
Pembrolizumab w monoterapii	12,00	Maksymalny czas trwania leczenia uzupełniającego wskazanego w programie lekowym [18]
Dabrafenib + trametynib	11,00	Badanie COMBI-AD [45]
I linia leczenia systemowego w stanie DR		
Niwolumab w monoterapii	6,50	Badanie RELATIVITY-047 (mediana TTD) [46]
Pembrolizumab w monoterapii	4,96	Badanie KEYNOTE-006 (średni czas trwania leczenia – 7,19 cykli) [47]
Niwolumab + ipilimumab	2,76	Badanie CheckMate 067 (mediana liczby dawek – 4) [48]
Niwolumab + relatlimab	8,30	Badanie RELATIVITY-047 (mediana TTD) [46]
Wemurafenib + kobimetynib	9,20	Badanie coBRIM (mediana czasu trwania leczenia) [49]
Dabrafenib + trametynib	11,00	Badanie COMBI-v (mediana czasu trwania leczenia) [50]
Enkorafenib + binimetynib	11,77	Badanie COLUMBUS (mediana czasu trwania leczenia – 51,2 tygodnie) [51]
Dakarbazyne w monoterapii	2,10	Badanie CheckMate 066 [52]
II linia leczenia systemowego w stanie DR		
Wemurafenib + kobimetynib	4,85	Badanie CheckMate 067 (średni czas trwania PFS) [48]
Dabrafenib + trametynib	4,85	Badanie CheckMate 067 (średni czas trwania PFS) [48]
Enkorafenib + binimetynib	4,85	Badanie CheckMate 067 (średni czas trwania PFS) [48]
Dakarbazyne w monoterapii	4,85	Badanie CheckMate 067 (średni czas trwania PFS) [48]

Tabela 47.
Koszt podania niwolumabu w ramach terapii adiuwantowej w stadium IIB/IIC – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,64 zł	798,22 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,64 zł	798,22 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,64 zł	177,38 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2024

3.6.3. Koszty monitorowania stanu zdrowia

Poniżej (Tabela 49, Tabela 51, Tabela 53) zestawiono rekomendowane badania kontrolne w czerniaku skóry z podziałem na stan zdrowia pacjenta, które zaczerpnięto z wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki PTOK 2021 [56]. Szczegółowy zakres badań oraz częstotliwość ich wykonywania wskazane w wytycznych PTOK dla pacjentów będących w stanach zdrowia rozważanych w niniejszej analizie (RF, LR i DR) przedstawiono w dalszej części rozdziału. Koszt poszczególnych świadczeń ustalono zgodnie z Zarządzeniem Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi 103/2023/DSOZ oraz 2/2024/DSOZ) [57, 58]

Tabela 48) oraz na podstawie Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 29 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (wraz z aktami zmieniającymi 116/2022/DSOZ, 143/2022/DSOZ, 30/2023/DSOZ, 48/2023/DSOZ oraz 68/2023/DSOZ) [59, 60] (Tabela 48).

Tabela 48.
Wybrane świadczenia do wyceny kosztów rekomendowanych badań na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ oraz na podstawie Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ

Typ badania	Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt
Badanie przedmiotowe i podmiotowe w stanie RF i LR	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44	1,69 zł	74,57 zł
Badanie przedmiotowe i podmiotowe w stanie DR	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	75	1,69 zł	127,10 zł
Badanie rentgenowskie (RTG), badanie ultrasonograficzne (USG)	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	133	1,69 zł	225,40 zł
Tomografia komputerowa (TK)	5.03.00.0000070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	192	383	1,41 zł	539,91 zł
	5.03.00.0000095	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320			
	5.03.00.0000071	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415			
	5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	233			
	5.03.00.0000115	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	274			
	5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436			
	5.03.00.0000116	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	481			
	5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491			
	5.03.00.0000117	TK: badanie trzech lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	564			
	5.03.00.0000099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	424			
Rezonans magnetyczny (MRI)	5.03.00.0000075	MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	322	619	1,41 zł	873,73 zł
	5.03.00.0000078	MR badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	605			
	5.03.00.0000106	MR badanie czynnościowe mózgu	931			

Typ badania	Kod produktu	Świadczenie	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt
Pozytonowa tomografia emisyjna (PET)	5.10.00.0000103	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2 795,42	3 468,53	1,60 zł	5 551,51 zł
	5.10.00.0000104	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy II	4 141,63			

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02, 02.7220.072.02, 02.7250.072.02 oraz 11.7220.001.12.

Pacjenci w stanie zdrowia RF – brak nawrotu

W poniższej tabeli (Tabela 49) zestawiono rekomendowane badania wraz z zalecaną częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów z zaawansowanym miejscowo czerniakiem po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB-IIC) według PTOK 2021 [56].

Tabela 49.
Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie RF

Typ badania	Zalecana częstotliwość badania
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych	
Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b	
Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie	
Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy oraz szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN (rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego)	Co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach
Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych	-
Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy \pm szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych	W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 2–3 lata)

Koszt poszczególnych badań wraz z częstotliwością przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 50). Częstotliwość badań przyjęto na podstawie rekomendowanych badań kontrolnych w czerniaku skóry, które zaczerpnięto z wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK 2021 [56] uwzględniając najwyższą z rekomendowanych częstości. W przypadku badania TK i PET ze względu na brak informacji, które badanie jest bardziej preferowane zdecydowano potraktować je jednakowo i uwzględniono taką samą częstość dla ich obu (po połowie rekomendowanej dla TK lub PET-CT liczby badań / rok).

Tabela 50.
Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w poszczególnych latach monitorowania w stanie RF

Typ badania	Częstotliwość badań wraz z kosztem w poszczególnych latach monitorowania					
	Pierwsze 2 lata		Rok 3-5		Powyżej 5 roku	
	Liczba wizyt / rok	Koszt	Liczba wizyt / rok	Koszt	Liczba wizyt / rok	Koszt
Badanie przedmiotowe i podmiotowe ^a	4	298,27 zł	2	149,13 zł	1	74,57 zł
RTG, USG ^b	4	901,58 zł	2	450,79 zł	1	225,40 zł
TK	2	1 079,82 zł	1	539,91 zł	0	0,00 zł
MRI	4	3 496,92 zł	2	1 747,46 zł	0	0,00 zł
PET	2	11 103,02 zł	1	5 551,51 zł	0	0,00 zł
Suma kosztów rocznych	16 877,61 zł		8 438,81 zł		299,96 zł	
Koszt tygodniowy	323,46 zł		161,73 zł		5,75 zł	
Koszt 4-tygodniowy	1 293,83 zł		646,92 zł		23,00 zł	

a) Rozliczenie badania przyjęte na podstawie świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

b) Rozliczenie badania przyjęte na podstawie świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu

Pacjenci w stanie zdrowia LR – nawrót lokoregionalny

Poniżej (Tabela 51) zestawiono rekomendowane badania wraz z zalecaną częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów po wycięciu przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych lub wznowy miejscowej/ogniska satelitarnego/in-transit (stopnie IIIA-IIID) lub poddanych obserwacji po stwierdzeniu przerzutu do węzła chłonnego wartowniczego bez uzupełniającej limfadenektomii według PTOK 2021 [56].

Tabela 51.
Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie LR

Typ badania	Zalecana częstotliwość badania
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz i regionalnych węzłów chłonnych	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat, jeśli są wskazania kliniczne
RTG klatki piersiowej — opcjonalnie	
Badanie ultrasonograficzne splotu chłonnego co 4–6 miesięcy w razie stwierdzenia dodatniego węzła wartownika bez wykonania limfadenektomii	Co 3-12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6–12 miesięcy przez kolejne 3 lata zwłaszcza w stopniu IIIC/IIID. Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach
Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy ± szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN)	
Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy ± szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych. Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)	Co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 3–6 miesięcy przez kolejne 3 lata i następnie raz w roku po upływie 5 lat, jeśli są wskazania kliniczne
Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych	-

Koszt poszczególnych badań wraz z częstotliwością przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52). Częstotliwość badań przyjęto na podstawie rekomendowanych badań kontrolnych w czerniaku skóry, które zaczerpnięto z wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK 2021 [56] uwzględniając najwyższą z rekomendowanych częstości. Podobnie jak w przypadku, gdy pacjent znajduje się w stanie RF, tak i tutaj częstość badań TK i PET przyjęto tożsamo. Ze względu na konstrukcję modelu oraz wyznaczony w modelu średni czas przebywania pacjenta w stanie LR nieprzekraczający 2 lat, w niniejszej analizie przyjęto stały koszt monitorowania pacjentów w stanie LR. Został on wyznaczony na podstawie częstotliwości badań rekomendowanych dla pierwszych 2 lat.

Tabela 52.
Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w poszczególnych latach monitorowania w stanie LR

Typ badania	Częstotliwość badań wraz z kosztem w poszczególnych latach monitorowania	
	Liczba wizyt / rok	Koszt
Badanie przedmiotowe i podmiotowe ^a	4	298,27 zł
RTG, USG ^b	4	901,58 zł
TK	2	1 079,82 zł
MRI	4	3 494,92 zł
PET	2	11 103,02 zł
Suma kosztów rocznych	16 877,61 zł	
Koszt tygodniowy	323,46 zł	
Koszt 4-tygodniowy	1 293,83 zł	

a) Rozliczenie badania przyjęte na podstawie świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
b) Rozliczenie badania przyjęte na podstawie świadczenia W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu

Pacjenci w stanie zdrowia DR – nawrót odległy

W tabeli (Tabela 53) zestawiono rekomendowane badania wraz z zalecaną częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów po leczeniu przerzutów odległych według PTOK 2021 [56].

Tabela 53.
Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie DR

Typ badania	Zalecana częstotliwość badania
Ocena zmian przerzutowych w badaniach obrazowych (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy ± szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) w zależności od lokalizacji.	Program wizyt kontrolnych indywidualny dla danego chorego
Aktywność LDH w surowicy krwi	

Ze względu na indywidualne podejście stosowane przy monitorowaniu pacjentów w przypadku występowania przerzutów odległych niemożliwe było określenie kosztu monitorowania na podstawie

wytucznych PTOK. Nie znaleziono innych danych, dlatego w niniejszej analizie przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną do zlecenia AOTMiT nr 121/2019 [61], że pacjenci w stanie DR będą monitorowani w ramach wizyty u onkologa odbywającej się co 2 tygodnie (czyli łącznie 26 wizyt w ciągu roku). Dla pacjentów będących w stanie DR przyjęto założenie, że podczas wizyt kontrolnych wykonywane będą badania przedmiotowe oraz podmiotowe i badania morfologii, a także biochemii krwi – oznacza to, że koszt pojedynczej wizyty zostanie rozliczony w ramach wizyty specjalistycznej W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Tabela 54).

Tabela 54.
Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w trakcie monitorowania w stanie DR

Typ badania	Częstotliwość badań wraz z kosztem w poszczególnych latach monitorowania	
	Liczba wizyt / rok	Koszt
Badanie przedmiotowe i podmiotowe ^a	26	3 304,67 zł
Suma kosztów rocznych		3 304,67 zł
Koszt tygodniowy		63,33 zł
Koszt 4-tygodniowy		253,34 zł

a) Rozliczenie badania przyjęte na podstawie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu

PODSUMOWANIE

Podsumowanie kosztów terapii ze względu na stan zdrowia, w jakim znajduje się pacjent, zebrano w tabeli poniżej (Tabela 55).

W modelu uwzględniono założenie, że pacjenci, którzy pozostają w stanie zdrowia RF przez co najmniej 5 lat, są uznawani za wyleczonych (por. rozdz. 3.2). Dlatego w analizie podstawowej zgodnie z modelem oryginalnym [7] nie uwzględniono kosztów monitorowania dla pacjentów będących w stanie RF dłużej niż 5 lat. W ramach scenariusza FC_1 analizy wrażliwości uwzględniono natychmiastową redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu lub zgonu o 95% po 10 latach przebywania w stanie RF (por. rozdz. 3.2) – w przypadku uwzględnienia tego scenariusza koszty monitorowania stanu zdrowia są naliczane do maksymalnie 10 lat przebywania w stanie RF. W przypadku scenariusza FC_2 rozważającego brak uwzględnienia jakiegokolwiek redukcji ryzyka nawrotu przez cały okres przebywania w stanie RF (brak założenia o wyleczeniu pacjentów), nie ograniczono również okresu naliczania kosztu monitorowania stanu zdrowia pacjentów przebywających w tym stanie.

Tabela 55.
Koszty monitorowania pacjentów

Koszty	Stan pacjenta/rok monitorowania				
	RF			LR	DR
	Pierwsze 2 lata	Rok 3-5	Powyżej 5 roku		
Roczne	16 877,61 zł	8 438,81 zł	299,96 zł	16 877,61 zł	3 304,67 zł
Tygodniowe	323,46 zł	161,73 zł	5,75 zł	323,46 zł	63,33 zł

Koszty	Stan pacjenta/rok monitorowania				
	RF			LR	DR
	Pierwsze 2 lata	Rok 3-5	Powyżej 5 roku		
4-tygodniowe	1 293,83 zł	646,92 zł	23,00 zł	1 293,83 zł	253,34 zł

3.6.4. Koszty monitorowania terapii adiuwantowej niwolumabem w stadium IIB/IIC

Monitorowanie terapii niwolumabem rozliczane zostanie w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego i monitorowania terapii NIV.

Badania przy kwalifikacji do programu

1. badanie histologiczne potwierdzające obecność czerniaka;
2. morfologia krwi z rozmazem;
3. oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi;
5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi;
6. oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi;
7. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
8. oznaczenie stężenia mocznika we krwi;
9. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;
10. oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu);
11. oznaczenie poziomu TSH i fT4 we krwi;
12. ogólne badanie moczu;
13. pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną całej skóry;
14. pomiar masy ciała;
15. ocena sprawności w skali ECOG;
16. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
17. elektrokardiogram (EKG);
18. badania obrazowe w celu oceny zmian nowotworowych;
19. badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu; badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy w celu udokumentowania zmian przerzutowych;
20. inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:

1. pełne badanie przedmiotowe wraz z oceną przedmiotową całej skóry;
2. pomiar masy ciała;
3. ocena sprawności w skali ECOG;
4. morfologia krwi z rozmazem;
5. oznaczenie stężenia hemoglobiny;
6. oznaczenie stężenia glukozy we krwi;
7. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi;
8. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi;
9. oznaczenie stężenia bilirubiny związanej i całkowitej we krwi;
10. oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
11. oznaczenie stężenia mocznika we krwi;
12. oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) we krwi;
13. oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (w tym sodu, potasu, wapnia i magnezu);
14. oznaczenie stężenia TSH i fT4 we krwi;
15. ogólne badanie moczu;
16. pomiar temperatury ciała i wywiad w kierunku występowania gorączek;
17. elektrokardiogram (EKG).

Badania laboratoryjne wykonuje się co 6 – 12 tygodni. Zaleca się, aby wszystkie próbki były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki leku. Elektrokardiogram wykonuje się po miesiącu od rozpoczęcia leczenia, a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące, po zmianie dawkowania. W przypadku wskazań klinicznych badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej.

Monitorowanie skuteczności leczenia:

W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK lub MRI odpowiednich obszarów ciała lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

Badania wykonuje się:

- dla terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym po resekcji w stadium IIB lub IIC: po 26 tygodniach, a następnie co 6 – 7 miesięcy lub przy klinicznym podejrzeniu progresji.

Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności stosowanych w ramach niniejszego programu terapii określa się indywidualnie dla każdego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:

- progresję choroby (PD);
- całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).

Wymienione powyżej badania są zbieżne z badaniami wymaganymi w ramach kwalifikacji i monitorowania dla niwolumabu w aktualnym programie lekowym B.59 *Leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43)* [18], a częstotliwość ich wykonywania jest nie większa niż w aktualnie obowiązującym programie. W związku z powyższym koszt monitorowania terapii adiuwantowej NIV w stadium IIB/IIC przyjęto na podstawie wyceny świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem* zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL oraz 7/2024/DGL) [53, 54] (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt monitorowania leczenia NIV w ramach proponowanego programu lekowego

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)	Koszt monitorowania leczenia NIV/ 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	1,64 zł	5 997,41 zł	459,76 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2024

Konstrukcja modelu globalnego nie pozwala na wyodrębnienie kosztów monitorowania leczenia NIV od kosztów monitorowania w stanie RF. Ponieważ wyznaczony powyżej 4-tygodniowy koszt monitorowania terapią NIV (459,76 zł) zawiera się w oszacowanym w rozdziale 3.6.3 koszcie monitorowania pacjentów będących w stanie RF w 1 roku (1 293,83 zł) (maksymalny czas trwania leczenia NIV w ramach proponowanego programu lekowego wynosi 12 miesięcy), w ramach analizy odstąpiono od naliczenia dodatkowego kosztu monitorowania terapii adiuwantowej NIV w stadium IIB/IIC. Osobne naliczenie kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów monitorowania choroby w stanie RF doprowadziłoby do podwójnego naliczania kosztów u pacjentów leczonych w programie lekowym.

3.6.5. Koszty kolejnych linii leczenia

3.6.5.1. KOSZT LECZENIA OPERACYJNEGO

Koszt zabiegu operacyjnego usunięcia czerniaka przyjęto na podstawie Statystyk NFZ [62] i grupy J33 *Średnie zabiegi skórne* (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia operacyjnego

Grupa Statystyki NFZ	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (2022) (pkt)	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
J33 Średnie zabiegi skórne	942,55	1,60 zł	1 510,83 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4540.030.02

3.6.5.2. KOSZT RADIOTERAPII

W tabeli poniżej przedstawiono koszty świadczeń dla cyklu leczenia radioterapii określone na podstawie Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [63] (Tabela 58). Uwzględniając liczby rozliczonych świadczeń w 2022 roku zgodnie ze Statystykami NFZ [64] wyznaczono średni koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii wynoszący 23 342 zł. Koszt ten nie obejmuje zakwaterowania pacjentów. Nie odnaleziono jednakże danych pozwalających określić czas trwania radioterapii w populacji docelowej, dlatego w analizie przyjęto koszt radioterapii wynoszący 23 342 zł (Tabela 59).

Tabela 58.
Koszty radioterapii

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2022 (Statystyki NFZ)
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	1,46 zł	25 444 zł	8 895
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	1,46 zł	23 873 zł	43 038
5.07.01.0000013	Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	1,46 zł	21 702 zł	1 752
5.07.01.0000058	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała	19 768	1,46 zł	28 794 zł	1 752
5.07.01.0000014	Teleradioterapia 3D śródoperacyjna (3D-IORT)	6 114	1,46 zł	8 906 zł	375
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	1,46 zł	16 839 zł	3 164

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2022 (Statystyki NFZ)
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	1,46 zł	10 926 zł	325
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	1,46 zł	21 224 zł	8 589
Średnia ważona				23 341,98 zł	

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02 oraz 03.0000.104.02

Tabela 59.
Koszt radioterapii uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii	23 341,98 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ

3.6.5.3. KOSZTY LECZENIA ADIUWANTOWEGO I SYSTEMOWEGO

Koszty leków

Zgodnie z rozkładem terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia (por. rozdz. 3.5.1), w analizie uwzględniono następujące substancje czynne stosowane w kolejnych liniach leczenia:

- pembrolizumab,
- niwolumab,
- ipilimumab,
- dabrafenib,
- trametynib,
- enkorafenib,
- binimetynib,
- wemurafenib,
- kobimetynib,
- dakarbazyna.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [18]. Uwzględniono również dane z przetargów, dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie Ikar Pro [65]. 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). Korzystano także z danych dotyczących realnego kosztu z serwisu IkarPro, zawierającego m.in. zagregowane dane DGL (dot.

kwoty refundacji i liczby sprzedanych opakowań) [65]. Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 60, Tabela 61, Tabela 62).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków refundowanych w ramach programu lekowego B.59 wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [18] (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Substancja	Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Koszt leku za mg
Pembrolizumabum	Keytruda	5901549325126	25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	14 927,60 zł	149,28 zł
Nivolumabum	Opdivo	5909991220518	10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	6 772,18 zł	67,72 zł
Nivolumabum	Opdivo	5909991220501	10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	2 708,87 zł	67,72 zł
Nivolumabum + Relatlimab	Opduaag	8027950800476	240 mg + 80 mg	1 fiol. 20 ml	32 656,56 zł	-
Ipilimumabum	Yervoy	5909990872459	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	56 651,61 zł	283,26 zł
Ipilimumabum	Yervoy	5909990872442	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	14 162,90 zł	283,26 zł
Dabrafenibum	Tafinlar	5909991078645	75 mg	120 kaps.	28 292,53 zł	3,14 zł
Dabrafenibum	Tafinlar	5909991078607	75 mg	28 kaps.	6 601,59 zł	3,14 zł
Dabrafenibum	Tafinlar	5909991078591	50 mg	120 kaps.	18 861,69 zł	3,14 zł
Dabrafenibum	Tafinlar	5909991078584	50 mg	28 kaps.	4 401,06 zł	3,14 zł
Trametinibum	Mekinist	5909991141851	2 mg	30 tabl. (but.)	24 196,48 zł	403,27 zł
Trametinibum	Mekinist	5909991141813	0,5 mg	30 tabl. (but.)	6 049,12 zł	403,27 zł
Encorafenibum	Braftovi	3573994003946	75 mg	42 szt.	6 692,94 zł	2,12 zł
Encorafenibum	Braftovi	3573994003939	50 mg	28 szt.	2 974,64 zł	2,12 zł
Binimetinib	Mektovi	3573994003922	15 mg	84 szt.	11 399,14 zł	9,05 zł
Wemurafenib	Zelboraf	5909990935581	240 mg	56 tabl. powl.	5 375,70 zł	0,40 zł
Kobimetynib	Cotellic	5902768001136	20 mg	63 szt.	22 896,00 zł	18,17 zł

Koszty leków refundowanych w ramach programu lekowego oszacowano również na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro [65] (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Szacowane wydatki NFZ [zł]	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
Rok 2023				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 309 777	90 850 898,12	69,36 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	4 489 696	171 763 498,02	38,26 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenter-l) - 1 mg	5.08.09.0000086	303 600	37 338 615,21	122,99 zł
Dabrafenium - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	41 062 090	66 123 658,03	1,61 zł
Trametinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	277 187	8 261 155,24	29,80 zł
Encorafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	29 957 175	33 376 093,05	1,11 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	6 129 090	9 799 808,14	1,60 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mou-h) - 1 mg	5.08.09.0000076	25 699 680	4 664 491,92	0,18 zł
Cobimetini-um - o - doustnie (oral, per mou-h) - 1 mg	5.08.09.0000123	375 340	2 541 577,28	6,77 zł
I półrocze 2023				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	557 746	38 690 763,15	69,37 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 876 845	71 792 947,08	38,25 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenter-l) - 1 mg	5.08.09.0000086	139 927	21 371 071,70	152,73 zł
Dabrafenium - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	19 239 900	30 966 650,08	1,61 zł
Trametinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	128 956	3 843 043,86	29,80 zł
Encorafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	12 540 200	13 950 946,00	1,11 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	2 546 760	4 071 304,74	1,60 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mou-h) - 1 mg	5.08.09.0000076	12 976 320	2 355 202,08	0,18 zł
Cobimetini-um - o - doustnie (oral, per mou-h) - 1 mg	5.08.09.0000123	194 740	1 318 662,44	6,77 zł
Rok 2022				
Pembrolizumaum - p - pozajelitowo (parenter-l) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 442 045	96 095 153,00	69,37 zł
Nivoluma-um - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 833 212	135 004 057,81	36,81 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	327 717	46 457 655,61	152,27 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Szacowane wydatki NFZ [zł]	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
Dabrafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	39 524 009	62 045 410,84	1,63 zł
Trametinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	265 697	7 717 486,19	30,05 zł
Encorafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	22 528 013	24 009 028,06	1,12 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	4 560 212	7 707 937,43	1,78 zł
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	31 904 540	5 677 418,01	0,18 zł
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	484 840	3 211 945,88	6,77 zł
I półrocze 2022				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	672 450	46 650 281,57	69,37 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 602 388	58 869 607,97	36,74 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	129 529	19 606 435,77	151,37 zł
Dabrafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	18 835 650	30 851 592,28	1,64 zł
Trametinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	128 464	3 859 541,11	30,04 zł
Encorafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	9 260 475	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				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 362 763	87 278 501,08	69,36 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 170 797	109 842 629,09	36,34 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	177 340	28 478 722,39	185,25 zł
Dabrafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000100	36 828 980	62 717 252,76	1,80 zł
Trametinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000122	247 219	6 955 132,56	29,95 zł
Encorafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000186	14 326 696	14 558 161,39	1,14 zł
Binimetinib - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000183	2 913 197	4 951 954,96	1,88 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych	Szacowane wydatki NFZ [zł]	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
Vemurafenibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000076	43 200 843	7 520 313,53	0,18 zł
Cobimetinibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000123	696 757	4 460 427,76	6,85 zł

Koszty leków określono na podstawie przetargów przedstawionych w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Ceny leków - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Pembrolizumab			
[66]	800	114 914,33 zł	143,6429 zł
[67]	3 600	517 114,44 zł	143,6429 zł
[68]	30 000	4 309 287,48 zł	143,6429 zł
[69]	100 000	14 364 291,60 zł	143,6429 zł
[70]	70 000	10 055 004,12 zł	143,6429 zł
[71]	100 000	14 364 291,60 zł	143,6429 zł
[72]	24 000	3 447 429,98 zł	143,6429 zł
[73]	379 200	54 469 393,75 zł	143,6429 zł
[74]	80 000	11 491 433,28 zł	143,6429 zł
[75]	72 000	10 342 289,95 zł	143,6429 zł
[76]	80 000	11 491 433,28 zł	143,6429 zł
[77]	2 000	287 285,83 zł	143,6429 zł
[78]	3 000	430 928,75 zł	143,6429 zł
[79]	6 000	861 857,50 zł	143,6429 zł
[80]	160 000	22 982 866,56 zł	143,6429 zł
[81]	27 000	3 878 358,73 zł	143,6429 zł
[82]	90 000	12 927 861,00 zł	143,6429 zł
[83]	140 000	20 110 008,24 zł	143,6429 zł
[84]	600 000	86 185 749,60 zł	143,6429 zł
[85]	7 000	1 005 500,41 zł	143,6429 zł
[86]	39 200	5 630 802,31 zł	143,6429 zł
[87]	600	86 185,75 zł	143,6429 zł
[88]	20 000	2 872 858,32 zł	143,6429 zł
[89]	90 000	12 927 862,44 zł	143,6429 zł
[90]	30 000	4 309 287,48 zł	143,6429 zł
[91]	10 000	1 436 429,16 zł	143,6429 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[92]	3 600	517 114,50 zł	143,6429 zł
[93]	200 000	28 728 583,20 zł	143,6429 zł
[94]	140 000	20 110 006,00 zł	143,6429 zł
[95]	600	86 185,75 zł	143,6429 zł
[96]	6 000	861 857,50 zł	143,6429 zł
[97]	60 000	8 618 574,96 zł	143,6429 zł
[98]	2 000	287 285,83 zł	143,6429 zł
[99]	258 500	37 131 693,79 zł	143,6429 zł
[100]	33 800	4 855 130,56 zł	143,6429 zł
[101]	1 200	172 371,50 zł	143,6429 zł
[102]	30 000	4 309 287,48 zł	143,6429 zł
[103]	228 000	32 750 584,85 zł	143,6429 zł
[104]	11 000	1 580 072,08 zł	143,6429 zł
[105]	11 000	1 580 072,08 zł	143,6429 zł
[106]	1 000	143 642,92 zł	143,6429 zł
[107]	70 000	10 055 004,12 zł	143,6429 zł
[108]	160 000	22 982 866,56 zł	143,6429 zł
[109]	56 000	8 044 003,30 zł	143,6429 zł
[110]	3 000	430 928,75 zł	143,6429 zł
[111]	10 000	1 436 429,16 zł	143,6429 zł
[112]	65 000	9 336 789,54 zł	143,6429 zł
[113]	66 000	9 480 432,46 zł	143,6429 zł
[114]	15 000	2 154 643,74 zł	143,6429 zł
[115]	220 000	31 601 441,52 zł	143,6429 zł
[116]	1 500	215 464,37 zł	143,6429 zł
[117]	53 200	7 641 803,13 zł	143,6429 zł
[118]	10 000	1 436 429,16 zł	143,6429 zł
[119]	45 000	6 463 931,22 zł	143,6429 zł
[120]	100 000	14 364 291,60 zł	143,6429 zł
Średnia ważona cena za mg			143,64 zł
Niwolumab			
[121]	18 000	1 218 989,09 zł	67,7216 zł
[68]	13 600	921 014,71 zł	67,7217 zł
[68]	68 000	4 605 077,23 zł	67,7217 zł
[122]	7 200	487 596,24 zł	67,7217 zł
[69]	93 620	6 340 106,59 zł	67,7217 zł
[123]	55 400	3 716 399,99 zł	67,0830 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[124]	6 000	402 498,72 zł	67,0831 zł
[124]	30 000	2 012 490,36 zł	67,0830 zł
[73]	102 560	6 880 041,07 zł	67,0831 zł
[75]	62 000	4 159 148,04 zł	67,0830 zł
[125]	258 800	17 361 089,86 zł	67,0830 zł
[126]	75 000	5 030 910,00 zł	67,0788 zł
[77]	700	46 958,13 zł	67,0830 zł
[80]	46 000	3 085 820,28 zł	67,0830 zł
[127]	42 000	2 817 487,58 zł	67,0830 zł
[128]	12 000	804 996,36 zł	67,0830 zł
[129]	48 800	3 273 651,94 zł	67,0830 zł
[83]	240 000	16 099 922,88 zł	67,0830 zł
[130]	2 200	147 582,64 zł	67,0830 zł
[131]	144 000	9 659 956,32 zł	67,0830 zł
[86]	32 400	2 173 490,28 zł	67,0830 zł
[87]	9 600	643 996,92 zł	67,0830 zł
[132]	62 900	4 219 522,69 zł	67,0830 zł
[91]	62 000	4 159 148,04 zł	67,0830 zł
[92]	7 900	529 955,95 zł	67,0830 zł
[133]	40 000	2 683 324,80 zł	67,0831 zł
[134]	9 120	611 797,37 zł	67,0830 zł
[135]	14 400	965 995,63 zł	67,0830 zł
[97]	230 000	15 429 097,08 zł	67,0830 zł
[136]	60 000	4 024 980,72 zł	67,0830 zł
[137]	2 880	193 199,13 zł	67,0830 zł
[102]	62 400	4 185 981,07 zł	67,0830 zł
[138]	450 000	30 187 350,00 zł	67,0830 zł
[139]	14 400	965 995,63 zł	67,0830 zł
[103]	250 000	16 770 761,64 zł	67,0830 zł
[140]	14 000	939 162,17 zł	67,0830 zł
[141]	19 200	1 287 994,17 zł	67,0830 zł
[142]	16 000	1 073 328,19 zł	67,0830 zł
[143]	2 400	160 999,27 zł	67,0830 zł
[144]	152 000	10 196 616,00 zł	67,0830 zł
[108]	240 000	16 099 927,20 zł	67,0830 zł
[117]	60 000	4 024 981,80 zł	67,0830 zł
[145]	3 400	228 082,33 zł	67,0830 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[146]	24 000	1 609 992,72 zł	67,0830 zł
[147]	15 600	1 046 494,99 zł	67,0830 zł
[148]	8 500	570 205,60 zł	67,0830 zł
[149]	40 000	2 683 321,02 zł	67,0830 zł
[150]	6 720	450 797,96 zł	67,0830 zł
[151]	60 000	4 024 981,80 zł	67,0830 zł
[152]	24 000	1 609 992,72 zł	67,0830 zł
Średnia ważona cena za mg			67,72 zł^a
Ipilimumab			
[153]	2 500	708 145,09 zł	293,2580 zł
[154]	7 500	2 124 435,28 zł	283,2580 zł
[68]	2 750	778 959,72 zł	283,2581 zł
[69]	4 400	1 246 335,55 zł	283,2581 zł
[155]	5 000	1 430 404,92 zł	286,0810 zł
[155]	3 000	858 242,79 zł	286,0809 zł
[73]	20 800	5 950 484,20 zł	286,0810 zł
[75]	3 700	1 058 499,58 zł	286,0810 zł
[125]	5 200	1 487 621,06 zł	286,0810 zł
[156]	1 000	286 080,96 zł	286,0810 zł
[157]	31 500	9 011 550,80 zł	286,0810 zł
[81]	6 250	1 788 006,04 zł	286,0810 zł
[158]	29 000	8 296 342,27 zł	286,0808 zł
[84]	36 000	10 298 915,42 zł	286,0810 zł
[86]	20 000	5 721 619,46 zł	286,0810 zł
[159]	2 500	715 202,46 zł	286,0810 zł
[87]	350	100 128,34 zł	286,0810 zł
[160]	2 900	829 634,78 zł	286,0810 zł
[132]	2 250	643 682,11 zł	286,0809 zł
[91]	3 000	858 242,90 zł	286,0810 zł
[92]	3 000	858 242,82 zł	286,0809 zł
[161]	1 800	514 945,77 zł	286,0810 zł
[97]	14 500	4 148 173,84 zł	286,0810 zł
[162]	1 500	429 121,48 zł	286,0810 zł
[136]	6 000	1 716 485,26 zł	286,0809 zł
[102]	3 000	858 242,84 zł	286,0809 zł
[163]	12 000	3 432 971,90 zł	286,0810 zł
[164]	9 000	2 574 728,86 zł	286,0810 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[165]	10 000	2 860 809,73 zł	286,0810 zł
[166]	3 000	858 242,95 zł	286,0810 zł
[167]	1 000	286 080,98 zł	286,0810 zł
[168]	4 000	1 144 281,60 zł	286,0704 zł
[169]	1 750	500 641,72 zł	286,0810 zł
[170]	10 000	2 860 809,84 zł	286,0810 zł
[103]	22 500	6 436 822,14 zł	286,0810 zł
[171]	2 300	657 986,22 zł	286,0810 zł
[141]	600	171 648,57 zł	286,0810 zł
[172]	10 800	3 089 560,32 zł	286,0704 zł
[105]	1 250	357 601,23 zł	286,0810 zł
[142]	3 000	858 242,95 zł	286,0810 zł
[173]	2 000	572 161,97 zł	286,0810 zł
[173]	7 000	2 002 566,51 zł	286,0809 zł
[174]	1 300	371 905,26 zł	286,0810 zł
[175]	1 500	429 105,60 zł	286,0704 zł
[108]	35 000	10 012 834,44 zł	286,0810 zł
[109]	1 200	343 284,48 zł	286,0704 zł
[176]	200	57 216,20 zł	286,0810 zł
[177]	17 000	4 863 376,50 zł	286,0810 zł
[178]	3 000	858 242,95 zł	286,0810 zł
[147]	2 300	657 986,01 zł	286,0809 zł
[179]	3 500	1 001 283,39 zł	286,0810 zł
[148]	1 000	286 080,88 zł	286,0809 zł
[180]	1 650	472 033,59 zł	286,0810 zł
Średnia ważona cena za mg			283,26 zł^b
Dabrafenib			
[181]	2 700 000	4 349 962,44 zł	1,6111 zł
[182]	1 035 000	1 667 488,09 zł	1,6111 zł
[132]	51 000	82 165,83 zł	1,6111 zł
[94]	3 252 000	5 239 297,20 zł	1,6111 zł
[183]	663 600	1 069 096,45 zł	1,6111 zł
[166]	135 000	217 496,99 zł	1,6111 zł
[141]	33 000	53 166,12 zł	1,6111 zł
[115]	120 000	193 331,88 zł	1,6111 zł
[180]	403 200	649 591,70 zł	1,6111 zł
Średnia ważona cena za mg			1,61 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Trametinib			
[128]	180	5 369,33 zł	29,8296 zł
[181]	18 000	536 926,32 zł	29,8292 zł
[84]	7 560	225 509,18 zł	29,8293 zł
[184]	2 250	67 114,50 zł	29,8287 zł
[182]	450	13 423,32 zł	29,8296 zł
[182]	6 900	205 821,76 zł	29,8292 zł
[185]	6 000	178 976,74 zł	29,8295 zł
[132]	315	9 395,96 zł	29,8284 zł
[186]	720	21 476,79 zł	29,8289 zł
[166]	900	26 845,51 zł	29,8283 zł
[177]	23 025	686 808,70 zł	29,8288 zł
[120]	4 950	147 654,79 zł	29,8293 zł
[150]	150	4 474,40 zł	29,8293 zł
Średnia ważona cena za mg			29,83 zł
Enkorafenib			
[187]	126 000	263 995,20 zł	2,0952 zł
[188]	1 499 050	3 131 926,83 zł	2,0893 zł
[189]	406 000	851 148,00 zł	2,0964 zł
[181]	3 920 000	8 245 154,16 zł	2,1034 zł
[132]	237 650	499 319,91 zł	2,1011 zł
[94]	1 042 300	2 192 661,24 zł	2,1037 zł
[97]	45 500	95 375,02 zł	2,0962 zł
[190]	1 512 000	3 179 373,12 zł	2,1028 zł
[191]	1 610 000	3 386 866,77 zł	2,1036 zł
[192]	100 800	212 153,47 zł	2,1047 zł
Średnia ważona cena za mg			2,10 zł
Wemurafenib			
[68]	403 200	73 200,02 zł	0,1815 zł
[193]	2 419 200	439 200,00 zł	0,1815 zł
[194]	403 200	73 200,00 zł	0,1815 zł
[86]	161 280	29 280,01 zł	0,1815 zł
[132]	967 680	175 680,06 zł	0,1815 zł
[195]	2 688 000	488 000,00 zł	0,1815 zł
[196]	4 032 000	732 000,24 zł	0,1815 zł
[197]	26 880	73 200,02 zł	0,1815 zł
Średnia ważona cena za mg			0,18 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Binimetinib			
[198]	315 000	2 835 000,00 zł	9,0000 zł
[199]	37 800	338 353,20 zł	8,9511 zł
[200]	277 200	2 482 727,54 zł	8,9564 zł
[185]	3 780	33 835,94 zł	8,9513 zł
[132]	44 100	394 752,58 zł	8,9513 zł
[94]	201 600	1 806 657,60 zł	8,9616 zł
[190]	567 000	5 078 306,34 zł	8,9564 zł
[201]	126 000	1 129 160,52 zł	8,9616 zł
[191]	315 000	2 822 361,30 zł	8,9599 zł
[192]	20 160	180 665,68 zł	8,9616 zł
Średnia ważona cena za mg			8,96 zł
Kobimetinib			
[198]	2 520	17 064,00 zł	6,7714 zł
[202]	37 800	255 960,00 zł	6,7714 zł
[86]	7 560	51 192,00 zł	6,7714 zł
[132]	25 200	170 640,00 zł	6,7714 zł
[196]	113 400	767 880,00 zł	6,7714 zł
[197]	17 640	119 448,00 zł	6,7714 zł
[177]	27 720	187 704,00 zł	6,7714 zł
[203]	30 240	204 768,00 zł	6,7714 zł
Średnia ważona cena za mg			6,77 zł

a) Ze względu na zmianę ceny uwzględniono średnią cenę na podstawie 5 najaktualniejszych przetargów.

b) Ze względu na zmianę ceny uwzględniono średnią cenę na podstawie 4 najaktualniejszych przetargów.

Tabela poniżej przedstawia ceny realne opakowań w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro (Tabela 63). W analizie uwzględniono najniższą cenę za mg danej substancji czynnej w grudniu 2023 roku.

Tabela 63.
Ceny realne leków z serwisu IkarPro

Substancja	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Pembrolizumab				
Pembrolizumabum	5901549325126	25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	69,4725 zł
Minimalna cena za mg				69,47 zł
Niwolumab				
Nivolumabum	5909991220518	10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	38,2616 zł
Nivolumabum	5909991220501	10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	38,2615 zł
Minimalna cena za mg				38,26 zł

Substancja	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Ipilimumab				
Ipilimumabum	5909990872459	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	54,5556 zł
Ipilimumabum	5909990872442	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	45,7897 zł
Minimalna cena za mg				45,79 zł
Dabrafenib				
Dabrafenibum	5909991078645	75 mg	120 kaps.	1,6111 zł
Dabrafenibum	5909991078607	75 mg	28 kaps.	1,6110 zł
Dabrafenibum	5909991078591	50 mg	120 kaps.	1,6111 zł
Dabrafenibum	5909991078584	50 mg	28 kaps.	1,6110 zł
Minimalna cena za mg				1,61 zł
Trametynyb				
Trametinibum	5909991141851	2 mg	30 tabl. (but.)	29,7458 zł
Trametinibum	5909991141813	0,5 mg	30 tabl. (but.)	29,8300 zł
Minimalna cena za mg				29,75 zł
Enkorafenib				
Encorafenibum	3573994003946	75 mg	42 szt.	1,1153 zł
Encorafenibum	3573994003939	50 mg	28 szt.	1,1156 zł
Minimalna cena za mg				1,12 zł
Binimetynyb				
Binimetinib	3573994003922	15 mg	84 szt.	1,5991 zł
Minimalna cena za mg				1,60 zł
Wemurafenib				
Wemurafenib	5909990935581	240 mg	56 tabl. powl.	0,1815 zł
Minimalna cena za mg				0,18 zł
Kobimetynyb				
Kobimetynib	5902768001136	20 mg	63 szt.	6,7722 zł
Minimalna cena za mg				6,77 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 na podstawie wszystkich dostępnych źródeł danych (Tabela 64).

Tabela 64.
Podsumowane koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Realizacja PL - dane NFZ					Przetargi (2023/2024)	Ceny realne
		Rok 2023	I półrocze 2023	Rok 2022	I półrocze 2022	Rok 2021		
Pembrolizumab	149,28 zł	69,36 zł	69,37 zł	69,37 zł	69,37 zł	69,36 zł	143,64 zł	69,47 zł
Niwolumab	67,72 zł	38,26 zł	38,25 zł	36,81 zł	36,74 zł	36,34 zł	67,72 zł	38,26 zł
Ipilimumab	283,26 zł	122,99 zł	152,73 zł	152,27 zł	151,37 zł	185,25 zł	283,26 zł	45,79 zł
Dabrafenib	3,14 zł	1,61 zł	1,61 zł	1,63 zł	1,64 zł	1,80 zł	1,61 zł	1,61 zł
Trametynib	403,27 zł	29,80 zł	29,80 zł	30,05 zł	30,04 zł	29,95 zł	29,83 zł	29,75 zł
Enkorafenib	2,12 zł	1,11 zł	1,11 zł	1,12 zł	1,12 zł	1,14 zł	2,10 zł	1,12 zł
Binimetynib	9,05 zł	1,60 zł	1,60 zł	1,78 zł	1,88 zł	1,88 zł	8,96 zł	1,60 zł
Wemurafenib	0,40 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł	0,18 zł
Kobimetynib	18,17 zł	6,77 zł	6,77 zł	6,77 zł	6,77 zł	6,85 zł	6,77 zł	6,77 zł
Niwolumab + Relatlimab	32 656,56 zł*	-	-	-	-	-	-	-

*Cena za opakowanie 240 mg + 80 mg

Koszty jednostkowe dakarbazyny w pierwszej kolejności szacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. [18] (Tabela 65).

Tabela 65.
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	183,16 zł	0,18 zł
	Detimedac 100 mg	5909991029500	100 mg	10 fiol. po 100 mg	183,16 zł	0,18 zł
	Detimedac 200 mg	5909991029609	200 mg	10 fiol. po 200 mg	366,32 zł	0,18 zł
	Detimedac 500 mg	5909991029708	500 mg	1 fiol. po 500 mg	91,58 zł	0,18 zł

Następnie szacowano koszty dakarbazyny na podstawie przetargów i zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Cena dakarbazyny - przetargi

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[204]	195 000	35 717,76 zł	0,1832 zł
[205]	50 000	9 158,40 zł	0,1832 zł

Przetarg	Wielkość przetargu (Liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[68]	218 500	40 022,21 zł	0,1832 zł
[206]	34 000	6 166,02 zł	0,1814 zł
[207]	176 000	31 933,44 zł	0,1814 zł
Średnia ważona cena za mg			0,18 zł

Tabela poniżej przedstawia ceny realne za miligram dakarbazyny w grudniu 2023 r. z serwisu IkarPro (Tabela 67). W analizie uwzględniono najniższą cenę za mg substancji czynnej w grudniu 2023.

Tabela 67.
Ceny realne dakarbazyny z serwisu IkarPro

Substancja	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Cena realna za mg grudzień 2023
Dacarbazinum	5909991029807	1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	0,1604 zł
Dacarbazinum	5909991029500	100 mg	10 fiol. po 100 mg	0,1588 zł
Dacarbazinum	5909991029609	200 mg	10 fiol. po 200 mg	0,1609 zł
Dacarbazinum	5909991029708	500 mg	1 fiol. po 500 mg	0,1656 zł
Minimalna cena za mg				0,16 zł

Podsumowanie kosztów dakarbazyny oszacowanych na podstawie dostępnych źródeł (Tabela 68).

Tabela 68.
Podsumowane średnie koszty dakarbazyny za mg

Substancja	Obwieszczenie MZ	Przetargi (2023)	Ceny realne
Dakarbazyna	0,18 zł	0,18 zł	0,16 zł

Dla leków uwzględnionych w kolejnej linii leczenia przyjęto źródło danych raportujące najniższe koszty jednostkowe spośród dostępnych, jednocześnie uwzględniając najbardziej aktualne wartości z tego źródła. Poniższa tabela przedstawia koszty poszczególnych leków za mg przyjęte do dalszych analiz wraz ze źródłem ich pochodzenia (Tabela 69, Tabela 70).

Tabela 69.
Podsumowane – przyjęte koszty za mg

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Pembrolizumab	69,36 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Niwolumab	38,26 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Ipilimumab	45,79 zł	Ceny realne
Dabrafenib	1,61 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Trametynib	29,75 zł	Ceny realne
Enkorafenib	1,11 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Binimetynib	1,60 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Wemurafenib	0,18 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Kobimetynib	6,77 zł	Realizacja PL - IkarPro rok 2023
Dakarbazyna	0,16 zł	Ceny realne

Tabela 70.
Podsumowane – przyjęte koszty za opakowanie

Substancja	Przyjęte koszty za opakowanie 240 mg + 80 mg	Źródło
Niwolumab + relatlimab	32 656,56 zł	Obwieszczenie MZ

Koszty podania

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. 3.5.3), nie naliczono dla nich kosztu podania.

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych [3, 36, 38] podanie niwolumabu w monoterapii, pembrolizumabu w monoterapii, niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz terapii złożonej z niwolumabu i relatlimabu ma formę wlewu dożylnego. Wycenę świadczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL oraz 7/2024/DGL) [53, 54]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania leków dożylnych w ramach programu lekowego prezentowane w zarządzeniu (Tabela 71). 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) [55].

Tabela 71.
Koszt podania leków w kolejnych liniach – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,64 zł	798,22 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,64 zł	798,22 zł

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,64 zł	177,38 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2024

Schemat dakarbazyny stosowany jest w chemioterapii, zatem jej koszt podania został ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym 35/2024/DGL) [208, 209]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt leków w kolejnych liniach – 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	1,64 zł	639,40 zł
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322,00	1,64 zł	527,91 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181,00	1,64 zł	296,82 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 1-3)	5.08.05.0000171	557,00	1,64 zł	913,48 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejny)	5.08.05.0000171	501,32	1,64 zł	822,16 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.113.02, 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2024

Ponieważ w analizie podstawowej założono, że dakarbazyna jest podawana w dawce 850 mg/m² pc. raz na 3 tygodnie (por. rozdz. 3.5.3), 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 dakarbazyna 250 mg/m² pc./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych (por. rozdz. 3.5.3), niemożliwe jest zatem w tym przypadku rozliczania podania tego schematu w ramach hospitalizacji jednego dnia. Przyjęto zatem, podanie dakarbazyny 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 73).

Tabela 73.
Koszt podania dakarbazyny przyjęty w analizie

Scenariusz	Koszt podania	Źródło
Analiza podstawowa	639,40 zł	Koszt świadczenia: 5.08.05.0000175 <i>Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków</i>
Scenariusz Sub_CTH_D	4 384,77 zł	5 dni hospitalizacji w ramach świadczenia 5.08.05.0000171 <i>Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych</i>

Dodatkowe koszty monitorowania leczenia

Część pacjentów w kolejnych liniach leczenia w stanach LR i DR stosuje immunoterapię (schemat niwolumab w monoterapii, pembrolizumab w monoterapii, niwolumab + ipilimumab lub relatlimab + niwolumab) albo terapię BRAF (schemat dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib lub wemurafenib + kobimetynib) albo chemioterapię (dakarbazyna). Koszt monitorowania immunoterapii określono na podstawie świadczenia 5.08.08.0000088 *Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem* (Tabela 74), natomiast koszt monitorowania terapii BRAF+ określony został 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 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (wraz z aktami zmieniającymi: 183/2023/DGL oraz 7/2024/DGL) [53, 54] przedstawiono poniżej (Tabela 75). Koszt monitorowania chemioterapii przyjęto na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* zgodnie z Zarządzeniem nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z aktem zmieniającym 35/2024/DGL) [208, 209].

Tabela 74.
Koszt monitorowania leczenia immunoterapią

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 niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem	5.08.08.0000088	3 656,96	1,64 zł	5 997,41 zł	459,76 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2024

Tabela 75.
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	1,64 zł	9 441,48 zł	723,78 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.359.02 za rok 2024

Tabela 76.
Koszt monitorowania leczenia chemioterapią

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt monitorowania/ 4 tygodnie
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,64 zł	443,43 zł	203,96 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2024

Powyższe koszty monitorowania leczenia immunoterapią oraz terapią BRAF+ są wyższe niż przyjęte koszty monitorowania pacjentów w stanie DR. W celu zniwelowania ryzyka niedoszacowania kosztu monitorowania kolejnej linii leczenia, a równocześnie w celu uniknięcia podwójnego naliczenia kosztów, w analizie doliczono dodatkowy koszt monitorowania dla schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia w stanie DR (Tabela 77), wyznaczony jako różnica pomiędzy wyznaczonym powyżej kosztem monitorowania terapii a przyjętym w analizie kosztem monitorowania stanu DR. W przypadku terapii stosowanych w stania LR oraz chemioterapii stosowanej w stanie DR, koszt monitorowania terapii jest niższy niż odpowiadający im koszt monitorowania stanu zdrowia, dlatego w ramach analizy odstąpiono od naliczenia dodatkowego kosztu monitorowania dla tych terapii.

Tabela 77.
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
Adiuwantowe leczenie systemowe w stanie LR		
Immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab)	0,00 zł	Brak uwzględnienia dodatkowego kosztu, koszt monitorowania terapii kolejnej linii (459,76 zł) zawiera się w koszcie monitorowania stanu LR (1 293,83 zł – por rozdz. 3.6.3, Tabela 55)
Terapia BRAF+ (dabrafenib + trametynib)	0,00 zł	Brak uwzględnienia dodatkowego kosztu, koszt monitorowania terapii kolejnej linii (723,78 zł) zawiera się w koszcie monitorowania stanu LR (1 293,83 zł – por rozdz. 3.6.3, Tabela 55)
Leczenie systemowe w stanie DR		
Immunoterapia (niwolumab, pembrolizumab, niwolumab + ipilimumab lub niwolumab + relatlimab)	206,43 zł	Różnica pomiędzy kosztem monitorowania immunoterapii w ramach programu lekowego (Tabela 56) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania stanu DR (rozdz. 3.6.3, Tabela 55) (= 459,76 zł - 253,34 zł)

Terapia stosowane w kolejnej linii	Dodatkowy koszt związany z monitorowaniem kolejnej linii leczenia / 4 tygodnie	Źródło
Terapie BRAF+ (dabrafenib + trametynib, enkorafenib + binimetynib, wemurafenib + kobimetynib)	470,45 zł	Różnica pomiędzy kosztem monitorowania terapii BRAF+ w ramach programu lekowego (Tabela 75) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania stanu DR (rozdz. 3.6.3, Tabela 55) (= 723,78 zł – 253,34 zł)
Chemioterapia, (dakarbazylna)	0,00 zł	Brak uwzględnienia dodatkowego kosztu, koszt monitorowania terapii kolejnej linii (203,96 zł) zawiera się w koszcie monitorowania stanu DR (253,34 zł – por. rozdz. 3.6.3, Tabela 55)

Podsumowanie

Uwzględniając wyżej ustalone ceny poszczególnych substancji czynnych, koszty podania oraz dawkowanie poszczególnych schematów przyjęte w analizie (rozdz. 3.5.3) oszacowano koszt każdego ze schematów na jedno jego podanie (Tabela 78).

Tabela 78.
Koszty schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia / 1 podanie

	Schemat	Koszt leków / podanie	Koszt podania	Łączny koszt / podanie
Niwolumab w monoterapii	Analiza podstawowa	18 363,49 zł	798,22 zł	19 161,71 zł
	Scenariusz Dos_Im	9 181,74 zł	798,22 zł	9 979,96 zł
Pembrolizumab w monoterapii	Analiza podstawowa	27 745,45 zł	798,22 zł	28 543,67 zł
	Scenariusz Dos_Im	13 872,72 zł	798,22 zł	14 670,94 zł
Niwolumab + ipilimumab	Niwolumab + ipilimumab pierwsze 4 dawki	14 870,28 zł	798,22 zł	15 668,50 zł
	Niwolumab – kolejne dawki – analiza podstawowa	18 363,49 zł	798,22 zł	19 161,71 zł
	Niwolumab – kolejne dawki – scenariusz Dos_Im	9 181,74 zł	798,22 zł	9 979,96 zł
	Niwolumab + relatlimab	65 313,12 zł	798,22 zł	66 111,34 zł
	Dabrafenib + trametynib	301,04 zł	0,00 zł	301,04 zł
	Enkorafenib + binimetynib	573,31 zł	0,00 zł	573,31 zł
	Wemurafenib + kobimetynib	580,52 zł	0,00 zł	580,52 zł
Dakarbazylna	Analiza podstawowa	270,59 zł	639,40 zł	909,99 zł
	Scenariusz Sub_CTH_D	397,93 zł	4 384,77 zł	4 782,70 zł

a) 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 (rozdz. 3.5.3) oraz średni czas trwania kolejnych linii leczenia (rozdz. 3.5.4) (Tabela 79).

Tabela 79.
Całkowite koszty terapii stosowanych w kolejnej linii

Schemat		Koszt leków / podanie	Koszt podania	Dodatkowe koszty monitorowania
Adiuwantowe leczenie systemowe (stan LR)				
Niwolumab w monoterapii	Analiza podstawowa	220 362 zł	9 579 zł	0 zł
	Scenariusz Dos_Im	220 362 zł	19 157 zł	0 zł
Pembrolizumab w monoterapii	Analiza podstawowa	241 286 zł	6 942 zł	0 zł
	Scenariusz Dos_Im	241 286 zł	13 883 zł	0 zł
Dabrafenib + trametynib		181 666 zł	0 zł	0 zł
I linia leczenia systemowego w stanie DR				
Niwolumab w monoterapii	Analiza podstawowa	129 754 zł	5 640 zł	1 459 zł
	Scenariusz Dos_Im	129 754 zł	11 280 zł	1 459 zł
Pembrolizumab w monoterapii	Analiza podstawowa	99 745 zł	2 870 zł	1 113 zł
	Scenariusz Dos_Im	99 745 zł	5 739 zł	1 113 zł
Niwolumab + ipilimumab	Analiza podstawowa	59 481 zł	3 193 zł	619 zł
	Scenariusz Dos_Im	59 479 zł	3 193 zł	619 zł
Niwolumab + relatimab		589 291 zł	7 202 zł	1 862 zł
Dabrafenib + trametynib		181 666 zł	0 zł	5 625 zł
Enkorafenib + binimetynib		231 261 zł	0 zł	6 022 zł
Wemurafenib + kobimetynib		182 910 zł	0 zł	4 705 zł
Dakarbazyne	Analiza podstawowa	824 zł	1 946 zł	0 zł
	Scenariusz Sub_CTH_D	1 211 zł	13 346 zł	0 zł
II linia leczenia systemowego w stanie DR				
Dabrafenib + trametynib		80 098 zł	0 zł	2 480 zł
Enkorafenib + binimetynib		95 254 zł	0 zł	2 480 zł
Wemurafenib + kobimetynib		96 426 zł	0 zł	2 480 zł
Dakarbazyne	Analiza podstawowa	1 902 zł	4 495 zł	0 zł
	Scenariusz Sub_CTH_D	2 797 zł	30 823 zł	0 zł

3.6.6. Koszt badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 / oceny ekspresji PD-L1

Przy kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla niwolumabu w leczeniu adiuwantowym czerniaka w stadium IIB/IIC nie ma konieczności wykonywania badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 oraz mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 (por. rozdz. 3.6.4). Jednocześnie w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.59 przy kwalifikacji do terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem lub wemurafenibem z kobimetynibem lub enkorafenibem z

binimety nibem wymagana jest ocena obecności mutacji BRAF V600, a przy kwalifikacji do terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem – ocena ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu [18].

Analizując konstrukcją modelu ekonomicznego oraz powyższe kryteria można wnioskować, że badania w kierunku obecności mutacji BRAF V600 / oceny ekspresji PD-L1 będą wykonywane w momencie kwalifikacji do leczenia kolejnej linii w stanie LR lub DR zarówno w ramieniu interwencji ocenianej, jak i komparatora, jednorazowo w całej ścieżce leczenia pacjenta. Ze względu na różne możliwe przepływy pacjentów w modelu (RF → zgon, RF → LR → zgon, RF → LR → DR → zgon, RF → DR → zgon, por. rozdz. 2.2) trudno określić, u jakiego odsetka pacjentów i w którym momencie badania genetyczne będą w rzeczywistości wykonywane. Dlatego w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono naliczania kosztów badań genetycznych. W celu zbadania wpływu tego założenia na wyniki w ramach analizy wrażliwości rozważono dwa skrajne scenariusze:

- scenariusz K_PD_B1, w ramach którego koszt genetycznych badań diagnostycznych naliczono u wszystkich pacjentów w ramieniu NIV i OBS w pierwszym cyklu modelu, zakładając tym samym, że każdy pacjent na początkowym etapie leczenia będzie miał wykonywane badanie w kierunku obecności mutacji BRAF V600 i oceny ekspresji PD-L1;
- scenariusz K_PD_B2, w ramach którego koszty genetycznych badań diagnostycznych naliczono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymają I linię leczenia systemowego w stanie DR, tj. w momencie kiedy możliwe jest zastosowanie terapii BRAF/MEK lub PD-L1.

W celu wyznaczenia kosztu badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 i oceny ekspresji PD-L1 wykorzystano dane z Zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [63], zgodnie z którym 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 80).

Tabela 80.
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	1,59 zł	1 033,40 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 298,00	1,59 zł	2 066,80 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2 434,00	1,59 zł	3 875,65 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 za rok 2024

W ramach analizy przyjęto, że badanie mające na celu ocenę ekspresji PD-L1 oraz badanie w kierunku obecności mutacji BRAF V600 będą wykonywane w ramach podstawowego badania genetycznego w chorobach nowotworowych [210]. Przyjęto ponadto, że badania te będą rozliczane

niezależnie od siebie. Ponieważ świadczenie *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych* znajduje się w ramach katalogu produktów do sumowania, założono, że badania te będą wykonywane jako produkty dosumowane do hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: J33 – *Średnie zabiegi skórne* w trybie hospitalizacji „dzień przyjęcia = dzień wypisu” [63] (Tabela 81).

Tabela 81.
Wartość punktowa hospitalizacji dla hospitalizacji J33 – Średnie zabiegi skórne

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa					
			Hospitalizacja	Hospitalizacja planowa	„Leczenie jednego dnia”	Hospitalizacja		
						„dzień przyjęcia = dzień wypisu”	1-dniowa	2-dniowa
J33	5.51.01.0009033	Średnie zabiegi skórne	2 067	1 901	708	708	1 161	1 614

Łączny koszt badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 oraz badanie w kierunku obecności mutacji BRAF V600 zgodnie z wyceną na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ [63] jest sumą świadczenia oraz hospitalizacji i wynosi 3 201,67 zł (Tabela 82).

Tabela 82.
Koszt badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 / oceny ekspresji PD-L1

Kategoria	Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Wartość
Badanie w kierunku obecności mutacji BRAF V600	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	1,59 zł	1 033,40 zł
Badanie w kierunku oceny ekspresji PD-L1	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	1,59 zł	1 033,40 zł
Hospitalizacja	J33 Średnie zabiegi skórne	708,00	1,60 zł	1 134,87 zł
Suma				3 201,67 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 11.1210.053.02 i 03.4540.030.02 za rok 2024

3.6.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie wyznaczono koszty leczenia następujących zdarzeń zgodnie z rozdz. 3.3:

- ból stawów,
- biegunka,
- zmęczenie,
- nadczynność tarczycy,
- zwiększenie ALT,
- zwiększenie AST,
- zwiększenie CPK,
- świąd,

- wysypka.

BÓL STAWÓW

Koszt bólu stawów oszacowano na podstawie danych z publikacji Ługowska 2012 [211] skorygowanych o wartość wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2013–2024 [212]. Wartości wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych zostały zaprezentowane w poniższej tabeli (Tabela 83). Zakładając, że wzrost cen od 2012 roku do lutego 2024 roku wyniósł 140,7% oszacowano koszt leczenia bólu stawów na 661,06 zł (Tabela 84).

Tabela 83.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013–2024

Rok	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych	Rok	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych
2013	101,8%	2019	103,2%
2014	100,2%	2020	104,8%
2015	101,9%	2021	103,3%
2016	99,2%	2022	107,1%
2017	101,2%	2023	108,4%
2018	102,0%	Luty 2024	101,9%
2013–2024		140,7%	

Tabela 84.
Koszt leczenia bólu stawów

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Bóle stawów	469,92 zł	661,06 zł

BIEGUNKA

Koszt biegunki oszacowano na podstawie danych z publikacji Ługowska 2012 [211] skorygowanych o wartość wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych za lata 2013–2024 [212]. Wartości wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych zostały zaprezentowane w powyższej tabeli (Tabela 83). Zakładając, że wzrost cen od 2012 roku do lutego 2024 roku wyniósł 140,7% (por. Tabela 83) oszacowano koszt leczenia biegunki na 4 023,30 zł (Tabela 85Tabela 84).

Tabela 85.
Koszt leczenia biegunki

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	4 023,30 zł

ZMĘCZENIE

W przypadku wystąpienia zmęczenia przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną 1-go typu. Na podstawie zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wraz z aktami zmieniającymi 103/2023/DSOZ oraz 2/2024/DSOZ) [57, 58] oszacowano koszt wizyty specjalistycznej wynoszący 74,57 zł. Szczegóły zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 86.
Koszt leczenia zmęczenia

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt
Zmęczenie	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,69 zł	74,57 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02 za rok 2024

NADCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Koszt leczenia nadczynności tarczycy przyjęto na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji dla grupy JGP K47L *Leczenie chorób tarczycy* raportowanej w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022) [62]. Podaną wartość odpowiednio przeskalowano przez aktualną wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87).

Tabela 87.
Koszt leczenia nadczynności tarczycy

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2022 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
K47L Leczenie chorób tarczycy	3 585,82	1,65 zł	5 924,90 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4030.030.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

ZWIĘKSZENIE ALT, AST

Koszt leczenia zwiększonego ALT oraz zwiększonego AST przyjęto na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji dla grupy JGP G16 *Ostre choroby wątroby* raportowanej w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022) [62]. Podaną wartość odpowiednio przeskalowano przez aktualną wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 87).

Tabela 88.
Koszt leczenia zwiększenia ALT, AST

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2022 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
G16 Ostre choroby wątroby	3 886,12	1,66 zł	6 456,66 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

ZWIĘKSZENIE CPK

Ze względu na brak wystarczających danych pozwalających na określenia sposobu postępowania z pacjentem, u którego stwierdzono podwyższony poziom CPK po podaniu niwolumabu, koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego w analizie przyjęto, podobnie jak w oryginalnym modelu [7], taki jak koszt leczenia bólu stawów (Tabela 89).

Tabela 89.
Koszt zwiększenia CPK

Zdarzenie niepożądane	Wartość przyjęta w analizie	Źródło
Zwiększenie CPK	661,06 zł	Przyjęto jak koszt leczenia bólu stawów

ŚWIĄD, WYSYPKA

Koszt leczenia świądu oraz wysypki wyznaczono na podstawie średnich wartości jednostek hospitalizacji dla trzech Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) raportowanych w ramach statystyk JGP (dane za rok 2022) [62]. Podane wartości ważono liczbą hospitalizacji w 2022 roku oraz odpowiednio przeskalowano przez aktualną wycenę punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 90).

Tabela 90.
Koszt leczenia świądu i wysypki

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2022 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (pkt) w 2022 roku	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji
J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	22 390	1 122,73	1,66 zł	1 863,73 zł
J38 - ciężkie choroby dermatologiczne	5 946	4 277,27	1,66 zł	7 100,27 zł
J39 - duże choroby dermatologiczne	22 872	1 710,80	1,66 zł	2 839,93 zł
Średnia ważona				2 907,79 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [55] za rok 2024 dla kodu produktu kontraktowanego 03.4200.030.02 rozliczanego w wymienionych grupach JGP

PODSUMOWANIE

Uwzględniając wyżej ustalone koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano średni całkowity koszt leczenia wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego (Tabela 91).

Tabela 91.
Koszty zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Ból stawów	661,06 zł
Biegunka	4 023,30 zł
Zmęczenie	74,57 zł

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Nadczynność tarczycy	5 924,90 zł
Zwiększenie ALT	6 456,66 zł
Zwiększenie AST	6 456,66 zł
Zwiększenie CPK	661,06 zł
Świąd	2 907,79 zł
Wysypka	2 907,79 zł

3.6.8. 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 28 dni.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [55] oraz Zarządzenia Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna (wraz z aktami zmieniającymi: 45/2023/DSOZ oraz 41/2024/DSOZ) [213, 214] 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 2024 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym (Tabela 92).

Tabela 92.
Koszty jednostkowe opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu wazona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	102,29 zł	6,10
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	100,50 zł	1,00

W poniższej tabeli (Tabela 93) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 93.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	623,98 zł	6 597 577	59,5%	28	17 471,54 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	100,50 zł	4 408 591	40,1%	28	2 814,05 zł
Średni koszt				11 600,39 zł	

4. Wyniki

W poniższym rozdziale zestawiono wyniki z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy NFZ + pacjent są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

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

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (190 380 zł/LY).

Tabela 96. Współczynniki ICUR i ICER – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	NIV vs OBS
ICUR (zł/QALY)	[redacted]
ICER (zł/LY)	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

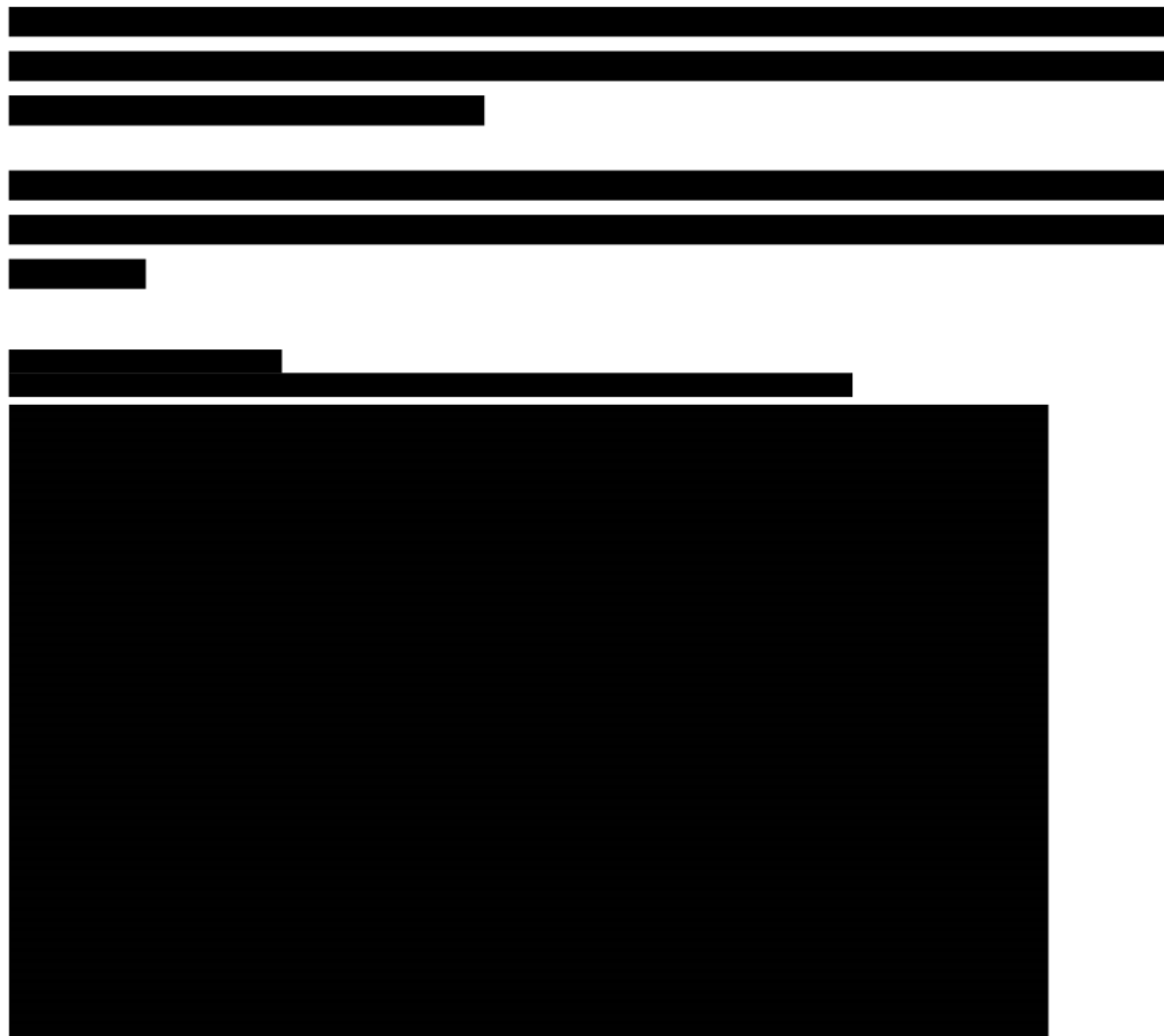
[redacted]

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

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 101.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NIV vs OBS	■	■	■	■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA

[Redacted text block]

Tabela 102.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NIV vs OBS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

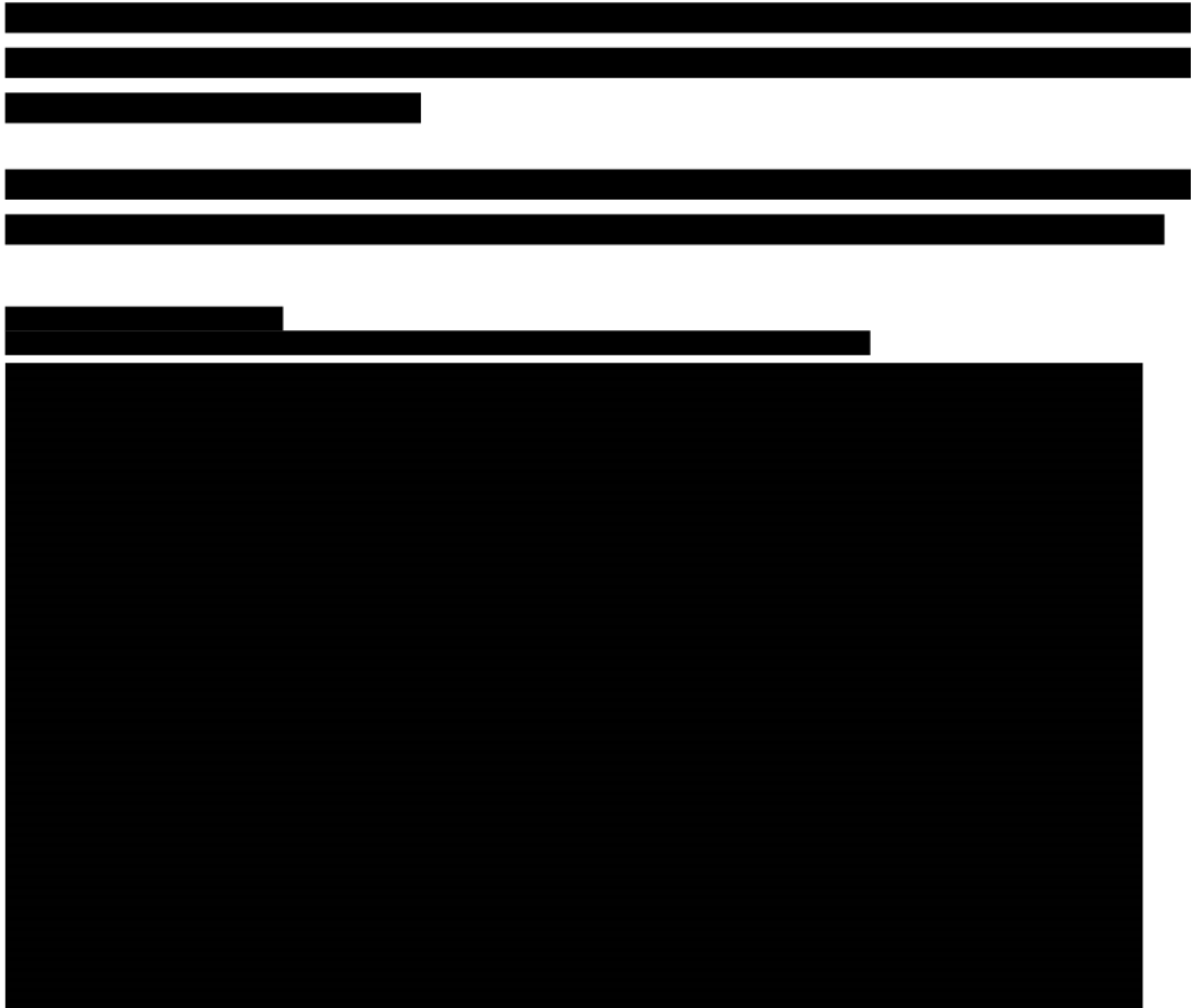
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

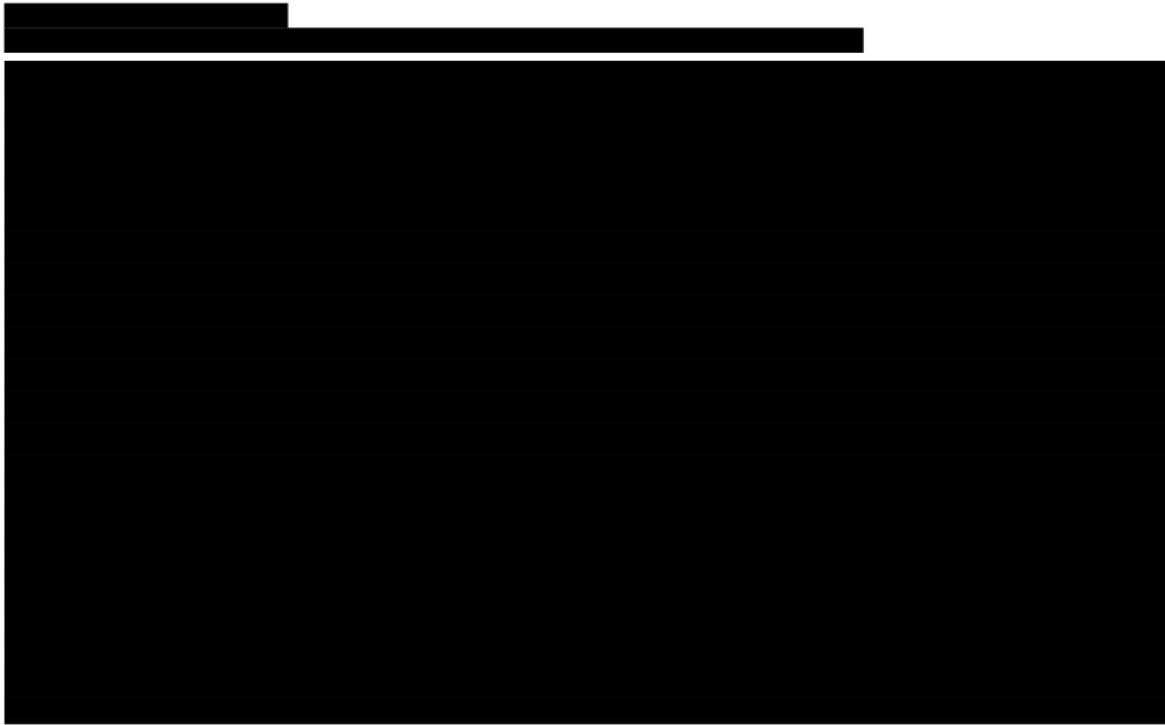


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 103.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NIV vs OBS	■	■	■	■





PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



Tabela 104.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
NIV vs OBS				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 105.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont 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)
FC_1	Założenie dotyczące redukcji ryzyka prawdopodobieństwa nawrotu (Po 5 latach pozostawania w stanie zdrowia RF / LR bez zdarzeń, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu zaczyna liniowo się zmniejszać aż do osiągnięcia 95% względnej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu po kolejnych 5 latach)	Natychmiastowa redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu o 95% po 10 latach przebywania w stanie RF lub LR	Alternatywne założenie (rozdz. 3.2)
FC_2		Brak uwzględnienia jakiegokolwiek redukcji ryzyka nawrotu (brak założenia o wyleczeniu pacjentów) przez cały okres przebywania w stanach RF i LR.	
RFS_D	Rozkład krzywych niezależnych określających przeżycie wolne od nawrotu w ramieniu NIV oraz OBS (Log-normalny)	Uogólniony gamma	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.1)
RFS_M	Metodyka ekstrapolacji krzywych RFS (Niezależne modelowania krzywych RFS Kaplana-Meiera dla ramion NIV i OBS/PLC z badania CheckMate 76K przy założeniu rozkładu log-normalnego)	W celu wygenerowania krzywej RFS dla NIV do ekstrapolowanej na podstawie danych z badania CheckMate 76K krzywej RFS w ramieniu placebo (przy założeniu rozkładu log-normalnego), został zastosowany współczynnik hazardu (HR) dla RFS wyznaczony na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA), który wyniósł [REDACTED]	Alternatywny sposób modelowania (rozdz. 3.2.1)
RFS_TP	Rozkład zdarzeń RFS na LR, DR i zgon (skumulowane dane z obu ramion badania CheckMate 76K)	Odrębne odsetki dla NIV i OBS na podstawie danych z odpowiednich ramion z badania CheckMate 76K	Alternatywne założenie (rozdz. 3.2.1)
FSE_LR	Rozkład krzywej czasu do pierwszego zdarzenia po LR (Log-normalny)	Uogólniony gamma	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.2)
OS1	Rozkład krzywych przeżycia całkowitego po DR (Uogólniony gamma)	Log-normalny	Alternatywny rozkład krzywej (rozdz. 3.2.3)
OS2		Wykładniczy	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
DR_pp1		NIV/OBS: przed progresją – [redacted], po progresji – [redacted]	
DR_pp2	Podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji” (NIV/OBS: przed progresją – [redacted], po progresji – [redacted])	NIV: przed progresją – [redacted], po progresji – [redacted]; OBS: przed progresją – [redacted], po progresji – [redacted]	Alternatywne założenie (rozdz. 3.2.3)
U-1		CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności dla RF, LR oraz DR przed progresją, Beusterien 2009 dla DR po progresji	
U-2	Źródło danych dla użyteczności stanów zdrowia (CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności dla RF, LR oraz DR przed progresją, RELATIVITY-047 dla DR po progresji)	CheckMate 76K z uwzględnieniem polskich norm użyteczności, wartość dla DR po progresji taka sama jak dla DR przed progresją	Alternatywne źródło danych (rozdz. 3.4.1)
U-3		Favre-Bulle 2023	
U-4		Zhang 2023	
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. 3.4.2)
Sub_1		[redacted]	
Sub_2		[redacted]	
Sub_3	Odsetki i rozkłady terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia ([redacted])	[redacted]	Alternatywne założenia i źródła danych (rozdz. 3.5.1)
Sub_min		[redacted]	
Sub_max		[redacted]	
Sub_CM76K		Wartości na podstawie badania CheckMate 76K oraz założeń oryginalnego modelu ekonomicznego	
Dos_Im	Schemat dawkowania terapii adiuwantowej NIV oraz immunoterapii stosowanej w kolejnej linii (Dawkowanie niwolumabu: 480 mg podawanych co 4 tygodni, dawkowanie pembrolizumabu: 400 mg co 6 tygodni)	Dawkowanie niwolumabu: 240 mg podawanych co 2 tygodnie, dawkowanie pembrolizumabu: 200 mg co 3 tygodnie	Alternatywne dawkowanie (rozdz. 3.5.2, 3.5.3)
Sub_CTH_D	Dawkowanie dakarbazyny 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. 3.5.3)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
K_PD_B1	Uwzględnienie kosztów badań diagnostycznych mających na celu ocenę ekspresji PD-L1 oraz BRAF (Brak uwzględnienia)	Naliczenie kosztów badań diagnostycznych u wszystkich pacjentów w ramieniu NIV i OBS	Alternatywne założenia (rozdz. 3.6.6)
K_PD_B2		Naliczenie kosztów badań diagnostycznych u wszystkich pacjentów, którzy otrzymają terapię systemową w leczeniu nawrotu odległego	

6.2. Wyniki

6.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kod	Nazwa	Miejscowość	Koszt			Korzyść			Wiek	Płeć	Ciężar	Stadium	Leczenie	Czas	Efektywność	Biomarkery
			Przebieg	Opieka	Opieka	Przebieg	Opieka	Opieka								
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
32																
33																
34																
35																
36																
37																
38																
39																
40																
41																
42																
43																
44																
45																
46																
47																
48																
49																
50																
51																
52																
53																
54																
55																
56																
57																
58																
59																
60																
61																
62																
63																
64																
65																
66																
67																
68																
69																
70																
71																
72																
73																
74																
75																
76																
77																
78																
79																
80																
81																
82																
83																
84																
85																
86																
87																
88																
89																
90																
91																
92																
93																
94																
95																
96																
97																
98																
99																
100																

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 wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

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 dla NIV z danymi empirycznymi w rozważanej populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB/IIC w leczeniu adiuwantowym. W niniejszej analizie wyniki modelowania dla ramienia OBS (por. rozdz. 3.2) porównano z krzywymi uzyskanymi z następujących badań obserwacyjnych RWD (ang. *real-world data*):

- United States Oncology Network (USON) [19] – w badaniu tym dostępne były 5-letnie i 10-letnie dane RFS dla 567 pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu IIB lub IIC leczonych w latach 2008–2017 w klinikach onkologicznych w USA. Mediana okresu obserwacji pacjentów od resekcji czerniaka do zgonu, ostatniej wizyty lub momentu zakończenia zbierania danych wyniosła 38,8 miesiąca (*data cut-off*: 31 grudnia 2020 r.).

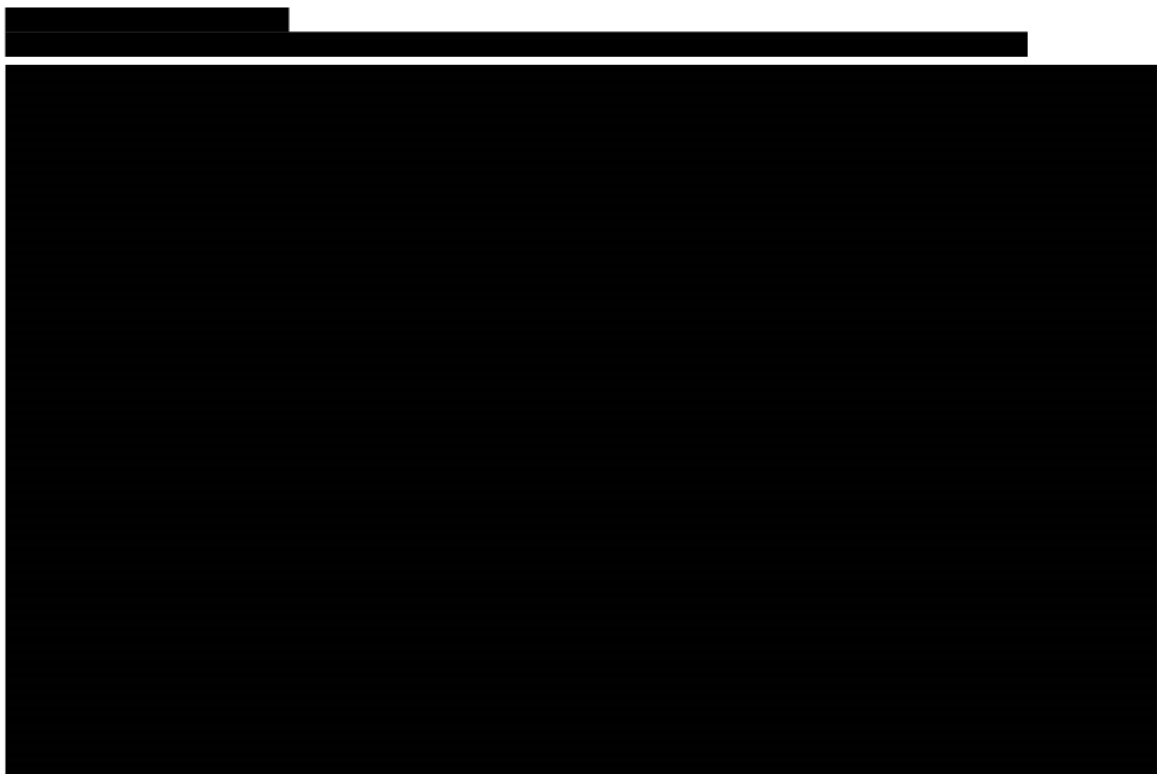
- Cancer Registry Norway (CRN) [20] – to retrospektywne badanie kohortowe obejmujące 4 339 dorosłych pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu zaawansowania \geq IIB, z wyłączeniem pacjentów z czerniakiem w stopniu IV bez konieczności leczenia operacyjnego, zdiagnozowanych w Norwegii od stycznia 2008 r. do grudnia 2018 r. W badaniu dostępne były 5-letnie i 10-letnie dane RFS dla pacjentów z czerniakiem skóry w stopniu IIB lub IIC.
- New York University Langone Health Interdisciplinary Melanoma Cooperative Group (IMCG) [21] – w ramach tego prospektywnego badania dostępne były 5-letnie dane RFS dla 1 315 pacjentów z USA z czerniakiem w stadium I-III, w tym pacjentów w stadium IIB i IIC. Celem tego badania było porównanie klasyfikacji pacjentów do stadiów według kryteriów AJCC7 i AJCC8 w chwili rozpoznania czerniaka.

Porównanie wyników ekstrapolacji RFS z wynikami OBS/PLC w badaniach RWD

Jak przedstawiono w rozdz. 3.2.1, pod względem wiarygodności klinicznej dla ramienia OBS/PLC, rozkład log-normalny został wybrany jako najbardziej wiarygodna ekstrapolacja przeżycia wolnego od nawrotu w ramieniu OBS/PLC. Wybór ten poparty jest wynikami trzech badań RWD, które zawierają najdłuższe dostępne dane z obserwacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB/IIC, z minimalnym okresem obserwacji wynoszącym 5 lat. Ponieważ wartości przeżycia wolnego od nawrotu wynikające z wszystkich rozważanych ekstrapolowanych krzywych parametrycznych znajdowały się poniżej odsetków raportowanych w badaniach RWD, w analizie zastosowano rozkład generujący najwyższe wartości RFS w ramieniu OBS/PLC, tj. log-normalny. W poniższej tabeli zestawiono wartości krzywych RFS w punktach czasowych dla odnalezionych badań RWD oraz krzywej dla ramienia OBS wynikającej z modelu ekonomicznego (na podstawie ekstrapolowanej krzywej z badania CheckMate 76K) (Tabela 108), a na wykresie () porównano wizualnie wszystkie krzywe.

Tabela 108.
Porównanie ekstrapolowanych danych RFS dla OBS w modelu z wynikami badań RWD

Źródło danych RFS	Wartość krzywej RFS w punkcie czasowym						
	6 msc	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat
Badanie RWD – USON [19]	95,2%	85,1%	70,3%	59,1%	52,0%	45,4%	28,8%
Badanie RWD – CRN [20]	94,3%	84,3%	72,1%	62,3%	57,5%	52,4%	42,2%
Badanie RWD – IMCG [21]	96,6%	89,4%	67,0%	59,5%	50,9%	46,7%	-
Krzywa dla OBS wynikająca z modelu	█	█	█	█	█	█	█



Porównanie wyników ekstrapolacji OS z wynikami OBS/PLC w badaniach RWD

W niniejszym modelu OS dla każdego ramienia oszacowano jako sumę przeżycia wolnego od nawrotu, czasu do pierwszego zdarzenia po LR oraz przeżycia całkowitego po DR dostosowanych do śmiertelności w populacji ogólnej (założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu w każdym z rozważanych stanów zdrowia jest nie mniejsze niż prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej dostosowanej do wieku populacji włączonej do analizy). Oszacowane OS dla OBS porównano z OS obserwowanym z badań RWD wykorzystanych do walidacji RFS.

W poniższej tabeli zestawiono wartości krzywych OS w punktach czasowych dla odnalezionych badań RWD oraz krzywej OS dla OBS wynikającej z modelu (Tabela 109). Na wykresie porównano wizualnie wszystkie krzywe ().

Tabela 109.
Porównanie ekstrapolowanych danych OS dla ramienia OBS w modelu z wynikami badań RWD

Źródło danych OS	Wartość krzywej OS w punkcie czasowym						
	6 msc	1 rok	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat
Badanie RWD – USON [19]	100,0%	96,8%	92,4%	85,4%	79,9%	73,4%	48,5%
Badanie RWD – CRN [20]	93,9%	87,7%	75,2%	66,4%	61,1%	56,4%	45,1%
Badanie RWD – IMCG [21]	98,9%	96,5%	91,6%	87,5%	82,6%	80,7%	-
Krzywa dla OBS wynikająca z modelu							



Wartości OS z badania CRN są znacznie niższe niż w pozostałych dwóch źródłach RWD (USON i IMCG) oraz wartości OS oszacowanych na podstawie danych z badania CheckMate 76K, co może być spowodowane wyższą medianą wieku pacjentów w tym rejestrze (mediana wieku w badaniu CRN: pacjenci IIB - 74 lata, pacjenci IIC - 82 lata; mediana wieku w badaniach USON i IMCG - 60-66 lat; mediana wieku w badaniu CheckMate 76K – 61 lat). [redacted] do wartości z badania USON (73,4%) [redacted] wartości z badania IMCG (80,7%) co może wynikać z dostępności lepszych opcji terapeutycznych leczenia kolejnych linii dla pacjentów w rejestrze. Jedyne oszacowanie wartości OS po 10 latach dostępne na podstawie RWD pochodzi z badania USON (48,5%). [redacted]

Krzywa OS dla OBS z modelu jest zbieżna z krzywą OS wynikającą z badaniu USON, a ponadto wpisuje się w zakres wyznaczony przez dane z rejestrów CRN i IMCG. Przeprowadzona walidacja zewnętrzna wskazuje zatem na dobre odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej poddawanych obserwacji w porównaniu z dostępnymi danymi długoletnimi.

8. Podsumowanie i wnioski

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

[REDAKTED]

WYNIKI OCENY EKONOMICZNEJ (Z UWZGLĘDNIENIEM RSS)

W przyjętym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem NIV wynosi [REDAKTED] zaś średni koszt dla OBS wynosi [REDAKTED]. Terapia NIV jest więc droższa od OBS. Różnica w całkowitych kosztach terapii między NIV a OBS wynosi [REDAKTED].

Współczynnik ICUR określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [REDAKTED], a zatem znajduje się poniżej aktualnej wartości proggu opłacalności w Polsce (190 380 zł/QALY). W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Opdivo® 40 mg i 100 mg, przy których ICUR w przypadku stosowania NIV zamiast OBS jest równy założonemu proggu opłacalności, wynoszą odpowiednio [REDAKTED].

Współczynnik ICER określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania NIV zamiast OBS wynosi [REDAKTED], a zatem znajduje się poniżej aktualnej wartości proggu opłacalności w Polsce. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowań Opdivo® 40 mg i 100 mg, przy których ICER w przypadku stosowania NIV zamiast OBS jest równy założonemu proggu opłacalności, wynoszą odpowiednio [REDAKTED].

WNIOSKI KOŃCOWE

W porównaniu z obserwacją pacjenta zastosowanie terapii adiuwantowej NIV wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce proggu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii adiuwantowej niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu umożliwi pacjentom w stadium IIB/IIC po resekcji czerniaka stosowanie aktywnego leczenia

uzupełniającego, dając pacjentom szansę poprawy rokowania – obecnie u pacjentów w stadium IIB i IIC po resekcji stosuje się jedynie obserwację.

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 badania włączonego do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów zaczerpnięto z badania CheckMate 76K (poza średnim wzrostem, który określono na podstawie danych populacji ogólnej GUS). 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 wolnego od nawrotu dla NIV oraz OBS/PLC w badaniu CheckMate 76K oraz krzywa czasu do pierwszego zdarzenia po LR określona na podstawie danych Flatiron Health dostępne były jedynie w ograniczonym horyzoncie czasowym tych badań. Z tego względu konieczna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Przeżycie całkowite w stanie DR wyznaczono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA) dla I linii leczenia przerzutowego czerniaka przeprowadzonej w ramach modelu oryginalnego. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- W analizie podstawowej średni czas spędzony przez pacjenta „bez progresji” w stanie DR utożsamiono ze średnim czasem trwania terapii I linii leczenia systemowego w stanie DR. Podejście takie jest równoznaczne z założeniem, że pacjenci niestosujący leczenia systemowego przebywają w stanie „bez progresji” tak samo długo, jak pacjenci stosujący leczenie systemowe. Ze względu na brak odpowiednich danych niemożliwe jest określenie właściwego czasu trwania przeżycia bez progresji u pacjentów nieleczonych systemowo po wystąpieniu nawrotu odległego, dlatego w ramach analizy wrażliwości przetestowano skrajny scenariusz DR_pp, którego podejście zakłada, że pacjenci niestosujący I linii leczenia systemowego w stanie DR od razu po wystąpieniu nawrotu odległego trafiają do podstanu „po progresji”.

- Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są w postaci łącznego średniego kosztu terapii i przypisywane są odpowiednio pacjentom otrzymującym kolejną linię w stanach LR i DR. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) stosowanego w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB i IIC w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u takich pacjentów.

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 badanie – CheckMate 76K, które stanowiło wieloośrodkową, podwójnie zaślepią, randomizowaną próbę kliniczną III fazy (typ badania IIA wg AOTMiT), której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NIV z obserwacją pacjenta (czyli placebo w badaniu, OBS/PLC) w terapii adiuwantowej pacjentów w wieku ≥ 12 lat z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji. W badaniu klinicznym CheckMate 76K wykazano istotną statystycznie przewagę NIV nad OBS/PLC, odpowiadającą aktualnej praktyce klinicznej polegającej na podejściu „*watch and wait*”, odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Redukcja ryzyka nawrotu choroby spowodowana stosowaniem NIV w porównaniu z OBS/PLC wynosiła 47% (HR 0,53 [0,40; 0,71]). Mediana przeżycia wolnego od nawrotu choroby wśród osób leczonych NIV nie została osiągnięta, a w przypadku stosowania OBS/PLC wynosiła 36 mies. O wysokiej skuteczności działania niwolumabu we wnioskowanej populacji świadczy także wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów odległych w grupie badanej. Stosowanie terapii adiuwantowej niwolumabem wiązało się z istotną statystycznie 38-procentową (HR 0,62 [0,43; 0,89]) redukcją ryzyka przerzutów odległych w porównaniu z OBS/PLC [2]. W świetle potwierdzonej wyższej skuteczności terapii adiuwantowej niwolumabem w porównaniu z obserwacją pacjenta, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

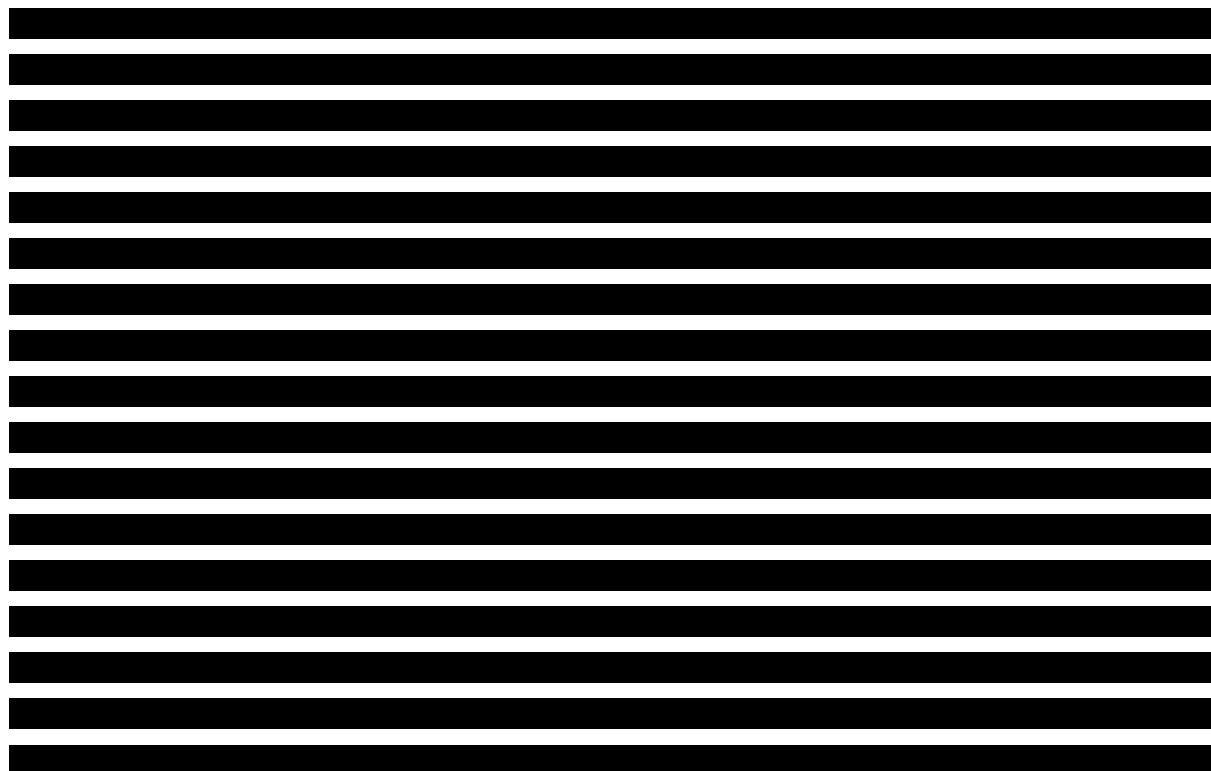
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) dla ramion NIV oraz OBS określono na podstawie niezależnego modelowania krzywych Kaplana-Meiera z badania CheckMate 76K dla ramion NIV i OBS/PLC. W celu określenia, czy zdarzenie występujące zgodnie z krzywą przeżycia wolnego od nawrotu choroby jest nawrotem lokoregionalnym (LR), nawrotem odległym (DR), czy zgonem, wykorzystano dane o rozkładzie pacjentów ze względu na te stany wśród pacjentów, u których wystąpił nawrót w badaniu CheckMate 76K. Biorąc pod uwagę dostępny okres obserwacji oraz stosunkowo niewielką liczbę dotychczasowych nawrotów w badaniu CheckMate 76K, uznano, że dane te nie są wystarczające do określenia przejść pacjentów ze stanu LR w modelu ekonomicznym. Wartości prawdopodobieństw

przejsć dla stanu LR w modelu wyznaczono na podstawie danych od pacjentów z czerniakiem w stadium IIB/IIC zidentyfikowanych w amerykańskiej bazie danych Flatiron Health, tworząc punkt złożony punkt końcowy obejmujący nawrót odległy (DR) i zgon – „czas do pierwszego zdarzenia po LR”. Został on zdefiniowany jako czas od LR do DR lub do zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Założono, że prawdopodobieństwa przejść ze stanu zdrowia LR są niezależne od leczenia adiuwantowego oraz że są takie same dla pacjentów leczonych NIV oraz dla OBS. Ze względu na ograniczony okres obserwacji w badaniu CheckMate 76K oraz bazie danych Flatiron Health, ekstrapolacja krzywych parametrycznych RFS oraz czasu do pierwszego zdarzenia po LR związana jest z niepewnością. W celu uzyskania jak najbardziej wiarygodnego wyniku modelowania, w analizie odpowiednie rozkłady krzywych parametrycznych wybrano na podstawie statystyk zgodności dopasowania (współczynniki AIC i BIC), wizualnej oceny rozważanych rozkładów, a ponadto przeprowadzono szereg analiz wrażliwości.

W modelu uwzględniono założenie, że pacjenci, którzy pozostają w stanie zdrowia RF lub LR przez co najmniej 5 lat są uznawani za wyleczonych. Założono, że po 5 latach pozostawania w stanie zdrowia RF / LR bez zdarzeń, prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu zaczyna liniowo się zmniejszać aż do osiągnięcia 95% względnej redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu po kolejnych 5 latach (po 10 latach pozostawania w stanie RF lub LR). W ramach scenariusza FC_1 analizy wrażliwości uwzględniono natychmiastową redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu / DR lub zgonu o 95% po 10 latach przebywania w stanie RF lub LR, co spowodowało [REDACTED]. W ramach scenariusza FC_2 rozważono z kolei brak uwzględnienia jakiegokolwiek redukcji ryzyka nawrotu (brak założenia o wyleczeniu pacjentów), co skutkowało [REDACTED].

Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu DR do zgonu wyznaczono w oryginalnym modelu na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) dla schematów stosowanych w I linii leczenia przerzutowego czerniaka. Podejście to pozwoliło na zróżnicowanie prawdopodobieństwa przejścia w zależności od rozkładu kolejnych linii leczenia zaawansowanego czerniaka dla każdego z ramion leczenia.

[REDACTED]



W porównaniu z obserwacją pacjenta zastosowanie terapii adiuwantowej NIV wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce proggu opłacalności. Wyniki wskazują zatem na wysoką opłacalność interwencji ocenianej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii adiuwantowej niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu umożliwi pacjentom w stadium IIB/IIC po resekcji czerniaka stosowanie aktywnego leczenia uzupełniającego, dając pacjentom szansę poprawy rokowania – obecnie u pacjentów w stadium IIB i IIC po resekcji stosuje się jedynie obserwację.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Niwolumab (Opdivo®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC. HTA Consulting 2024.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Niwolumab (Opdivo®) w terapii adiuwantowej czerniaka w stadium zaawansowania IIB i IIC. HTA Consulting 2024.
3. Charakterystyka produktu leczniczego. Opdivo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
4. Wytyczne technologii medycznych. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (2.2.2024).
6. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf> (4.12.2023).
7. ██████████
8. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, i in. (2019) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 119:1–10.
9. Coart E, Suciú S, Squifflet P, Saad ED, Moshyk A, Schaetzen G de, Buyse M, Weber JS, Eggermont A, Kotapati S. (2020) Evaluating the potential of relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the adjuvant therapy of melanoma with checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer* 137:171–174.
10. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schaetzen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 110(1):.
11. Hemstock M, Amadi A, Kupas K, Roskell N, Kotapati S, Gooden K, Middleton MR, Schadendorf D. (2020) Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo for the adjuvant treatment of melanoma. *Eur J Cancer* 132:176–186.
12. Rueth NM, Cromwell KD, Cormier JN. (2015) Long-Term Follow-up for Melanoma Patients: Is There Any Evidence of a Benefit? *Surg Oncol Clin N Am* 24(2):359–377.
13. Gamboa AC, Lowe M, Yushak ML, Delman KA. (2020) Surgical Considerations and Systemic Therapy of Melanoma. *Surg Clin North Am* 100(1):141–159.
14. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 30.10.2023 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-od-30-10-2023-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> (13.3.2024).
15. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
16. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (17.3.2024).
17. ██████████
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. - Ministerstwo Zdrowia - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>.

19. Samlowski W, Silver MA, Hohlbauch A, Zhang S, Scherrer E, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Jiang R. (2022) Real-world clinical outcomes of patients with stage IIB or IIC cutaneous melanoma treated at US community oncology clinics. *Future Oncol* 18(33):3755–3767.
20. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S, Pati S, Carroll R. (2023) Long-term outcomes of stage IIB-IV melanoma patients: nationwide data from Norway. *Future Oncol* 19(3):205–215.
21. Bajaj S, Donnelly D, Call M, Johannet P, Moran U, Polsky D, Shapiro R, Berman R, Pavlick A, Weber J, Zhong J, Osman I. (2020) Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *J Natl Cancer Inst* 112(9):921–928.
22. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob J-J, Mohr P, Loquai C, Dutriaux C, Chiarion-Sileni V, Mackiewicz J, Rutkowski P, Arenberger P, Quereux G, Meniawy TM, Ascierto PA, i in. (2023) Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* (29 (11)):2835–2843.
23. [REDACTED]
24. Cope S, Chan K, Jansen JP. (2020) Multivariate network meta-analysis of survival function parameters. *Res Synth Methods* 11(3):443–456.
25. GUS. Trwanie życia - tablice. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>.
26. [REDACTED]
27. 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.
28. [REDACTED]
29. [REDACTED]
30. Favre-Bulle A, Bencina G, Zhang S, Jiang R, Andritschke D, Bhadhuri A. (2023) Cost-effectiveness of pembrolizumab as an adjuvant treatment for patients with resected stage IIB or IIC melanoma in Switzerland. *Journal of Medical Economics* 26(1):283–292.
31. Zhang S, Bensimon AG, Xu R, Jiang R, Greatsinger A, Zhang A, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C. (2023) Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment of Resected Stage IIB or IIC Melanoma in the United States. *Adv Ther* 40(7):3038–3055.
32. Monica Hernandez-Alava SP, Allan Wailoo. (2022) Estimating EQ-5D by Age and Sex for the UK, Report by the Decision Support Unit. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.
33. 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)):
34. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (3.4.2024).
36. Charakterystyka produktu leczniczego KEYTRUDA. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
37. 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).
38. Charakterystyka produktu leczniczego Opdualag 240 mg/80 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_pl.pdf.
39. Charakterystyka produktu leczniczego. Cotellic 20 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_pl.pdf.
40. Charakterystyka produktu leczniczego. Zelboraf 240 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_pl.pdf.
41. Charakterystyka produktu leczniczego. Tafinlar 50 mg/75 mg kapsułki twarde. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf.

42. Charakterystyka produktu leczniczego. Braftovi 50 mg/75 mg kapsułki twarde. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf.
43. Charakterystyka produktu leczniczego. Mektovi 15 mg tabletki powlekane. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf.
44. Mandala M, Larkin J, Ascierto PA, Del Vecchio M, Gogas H, Cowey CL, Arance A, Dalle S, Schenker M, Grob J-J, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Butler MO, Di Giacomo AM, Lutzky J, i in. (2021) Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival. *J Immunother Cancer* 9(8):e003188.
45. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, i in. (2020) Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 383(12):1139–1148.
46. 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.
47. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Laurent M, Daud A, Carlino Matteo S., McNeil Catriona, Lotem Michal, Larkin James, Lorigan Paul, Neyns Bart, Blank Christian U., Hamid Omid, i in. (2015) Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 372(26):2521–2532.
48. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, i in. (2017) Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 377(14):1345–1356.
49. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stryakovsky D, Thomas L, Cruz-Merino L de la, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, i in. (2014) Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 371(20):1867–1876.
50. Robert C, Grob JJ, Stryakovsky D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalà M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, i in. (2019) Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 381(7):626–636.
51. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, Groot JWB de, Garbe C, Gogas HJ, Gutzmer R, Krajsová I, Liskay G, Loquai C, Mandalà M, Schadendorf D, Yamazaki N, Pietro A di, i in. (2022) COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol* 40(36):4178–4188.
52. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, i in. (2015) Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 372(4):320–330.
53. Zarządzenie Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 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/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL (26.1.2024).
54. Zarządzenie Nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43112/> (29.1.2024).
55. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>.
56. Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski A, Wysocki WM. (2021) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów. *Via Medica*.
57. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
58. Zarządzenie Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35818/Zarzadzenie-2_2024_DSOZ (3.4.2024).
59. Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1778/> (22.2.2024).
60. Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1463/> (22.2.2024).
61. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W POOPERACYJNEJ, UZUPEŁNIAJĄCEJ TERAPII CZERNIAKA SKÓRY. Analiza ekonomiczna. Dostęp:

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/121/AW/121_AW_OT_4331_32_2019_Keytruda_A_E.pdf.
62. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia - Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
 63. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 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/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ.
 64. Statystyka NFZ - Statystyka Świadczenia - Katalog świadczeń radioterapii. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1d> (21.2.2024).
 65. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
 66. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/08/24: Dostawa leków w ramach programów lekowych - uzupełnienie 2 miesiące - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/874950> (2.4.2024).
 67. Postępowanie ZOZ.DZP.271.70.TP.2023. DOSTAWA LEKU- PEMBROLIZUMAB -PROGRAM LEKOWY. Dostęp: <https://szpitaloswiecim.ezamawiajacy.pl/pn/szpitaloswiecim/demand/notice/public/116934/details> (27.3.2024).
 68. POSTĘPOWANIE NR Z260/3159. DZP.242.808.2023 - Dostawa leków onkologicznych. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,147032,799116a756b1e43b0dd8e1951d748a1d.html (26.3.2024).
 69. Postępowanie 59 Z PN 23. Dostawa leków stosowanych w programach lekowych. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/837030> (27.3.2024).
 70. Postępowanie 27/PN/2023. Produkty farmaceutyczne. Dostęp: <https://otwoc-szpital.ezamawiajacy.pl/pn/otwoc-szpital/demand/notice/public/108498/details> (27.3.2024).
 71. Postępowanie nr Z130/2116 WSZS.DEZ.26.069.2023 - dostawa produktów leczniczych dla Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie. Dostęp: https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,143061,537b5b14c7109f4c3971b1055d6f378a.html (18.1.2024).
 72. Postępowanie ZP-23-152UN: Dostawa leków 57 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/823317> (18.1.2024).
 73. Postępowanie nr AP.26.91.2023. Dostawa produktów leczniczych rozliczanych z pakietu programów lekowych i chemioterapii określonych w 20 pakietach. Dostęp: <https://igichp.ezamawiajacy.pl/pn/igichp/demand/notice/public/105335/details> (18.1.2024).
 74. Postępowanie nr DZP.381.85A.2023. Dostawa produktów leczniczych z podziałem na 23 części. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck/public/postepowanie?postepowanie=52301300> (18.1.2024).
 75. Postępowanie ZP/87/ZCO/2023: Dostawa produktów leczniczych do stosowania w ramach kontraktu na onkologiczne programy lekowe - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810295> (18.1.2024).
 76. Postępowanie: Szp-241/ZP-070/2023 Dostawa leków stosowanych w programach lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810837> (18.1.2024).
 77. Postępowanie nr GZP.3800.43.2023. Dostawa leków dla potrzeb Oddziału Chemioterapii Jednego Dnia. Dostęp: <https://swb.ezamawiajacy.pl/pn/swb/demand/notice/public/103587/details> (18.1.2024).
 78. Postępowanie PCZ/ZP/3331/7/2023. Dostawy produktów farmaceutycznych oraz produktów farmaceutycznych w ramach programów lekowych dla „Poddębickiego Centrum Zdrowia” Sp. z o.o. w Poddębicach - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/797759> (18.1.2024).
 79. Postępowanie Szp-241/ZP-067/2023: DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH -POSTĘPOWANIE UZUPEŁNIAJĄCE - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/806179> (18.1.2024).
 80. Postępowanie DZ.271.65.2023. Dostawa produktów leczniczych wykorzystywanych przez oddziały szpitala, leki stosowane w ramach programów lekowych oraz chemioterapii (część 2) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/795469> (18.1.2024).
 81. Moje postępowanie - PIMMSWiA-2375/07/06/02/2023 - Zakup i sukcesywna dostawa produktów leczniczych do programów lekowych , chemoterapii, leków różnych , szczepionek - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/b422f9eb-1f2d-4d37-bf78-8e20c60c4e08> (18.1.2024).
 82. Postępowanie: (DFP.271.82.2023.DB) Dostawa produktów leczniczych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/787384> (18.1.2024).
 83. Postępowanie nr ZP/PN/67/23/LSOFA/JHP. Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz surowców farmaceutycznych z podziałem na 152 zadań. Dostęp: <https://dcoiph.ezamawiajacy.pl/pn/DCOIPH/demand/notice/public/100070/details> (18.1.2024).
 84. eB2B - Postępowanie FDZ/242-44/23 - DOSTAWA LEKÓW PROGRAMOWYCH DO CHEMIOTERAPII I INNYCH LEKÓW. Dostęp: <https://spsk4lublin.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/400237/dostawa-lekow-programowych-do-chemioterapii-i-innych-lekow> (18.1.2024).

85. Postępowanie nr MSS-DN-ZPP-26-30/23. Dostawa programów lekowych, leków onkologicznych i wyrobów medycznych do przygotowywania leków cytotoksycznych. Dostęp: <https://szpital-ostroleka.ezamawiajacy.pl/pn/szpital-ostroleka/demand/notice/public/97381/details> (18.1.2024).
86. Postępowanie Zp/36/PN/23. Dostawa leków, opatrunków, płynów infuzyjnych, rękawic, diet dojelitowych, żywienia pozajelitowego, koncentratu do dializ, alkoholu, formaliny, pieluchomajtek, środków kontrastowych, składników do receptury, mleka i preparatów mlekozastępczych na okres 12 miesięcy - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/783838> (18.1.2024).
87. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/34/23. Dostawa leków w ramach programów lekowych -V postępowanie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/781078> (18.1.2024).
88. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych - 56/PN/2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/779843> (18.1.2024).
89. Moje postępowanie - 61/2023 - Dostawa leków, programów lekowych i płynów do dializ - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propubli.co.pl/Ogloszenia/Details/5d1db175-5694-4431-acae-c5747d35dae2> (18.1.2024).
90. Postępowanie nr EP/220/33/2023. Dostawa różnych produktów leczniczych, w tym środki przeciw nadciśnieniu, immunoglobuliny, środki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, preparaty odżywiania wewnątrzjelitowego, środki obniżające krzepliwość krwi, produkty do żywienia pozajelitowego, odczynniki laboratoryjne, środki antyseptyczne i dezynfekcyjne, insulina, środki znieczulające, środki przeciw nadciśnieniu dla Szpitala SPWSZ w Szczecinie. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spwsz/public/postepowanie?postepowanie=47653650> (18.1.2024).
91. Postępowanie: (W.Sz.Z:TZ-280-50/23) Dostawa leków do realizacji programów lekowych i chemioterapii - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/774389> (18.1.2024).
92. Postępowanie nr EO/LA-2722/XLIII/23. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach Programów Lekowych i Chemioterapii - 29 zadań. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spsk1/public/postepowanie?postepowanie=47462764> (18.1.2024).
93. Postępowanie nr PN-10/23 Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://zcoszczecin.bip.gov.pl/publiccontracts/view/41783> (18.1.2024).
94. Postępowanie COZL/DZP/AK/3411/PN-63/23. Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/772569> (18.1.2024).
95. Postępowanie nr ZP/59/2023. Dostawa produktu leczniczego – koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji na potrzeby Oddziału Onkologii i Pediatricznej VI dla CSK UM w Łodzi - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778937> (18.1.2024).
96. Postępowanie nr ZP-23-089UN. DOSTAWA LEKÓW 35 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/778254> (18.1.2024).
97. Postępowanie nr ZPZ-25/04/23. Dostawa produktów leczniczych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/769332> (18.1.2024).
98. POSTĘPOWANIE NR Z123/48569. Dostawy produktów farmaceutycznych. Dostęp: https://szpital-swidnica.logintrade.net/zapytania_email,128508,066705d02acb0c978dee1dbf89f235dd.html (18.1.2024).
99. Postępowanie nr 29 Dostawy produktu leczniczego Pembrolizumabum. Dostęp: <http://www.bip.szpital.rzeszow.pl/15186/15186/art24629.html> (18.1.2024).
100. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych LA.261.10.2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/766528> (18.1.2024).
101. Postępowanie ZP-23-087BN. DOSTAWA LEKÓW 33 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/775368> (18.1.2024).
102. Postępowanie 11/ZP/PN/23. Sukcesywna dostawa leków stosowanych w chemioterapii w leczeniu nowotworów płuc, leków dostępnych w ramach programu lekowego w leczeniu nowotworów płuc i włóknienia płuc oraz leków przeciwwymiotnych do Wojewódzkiego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi, ul. Okólna 181 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/763939> (18.1.2024).
103. POSTĘPOWANIE NR Z14/97397. Dostawa leków w tym cytostatyków z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Bystrej. Dostęp: https://szpitalbystra.logintrade.net/zapytania_email,123287,5dea40eb1f85eb03489a1346ce490424.html (18.1.2024).
104. Postępowanie Te 2300-07/2023. Dostawa leków onkologicznych i wspomagających. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747598> (18.1.2024).
105. Postępowanie 4WSzKzP.SZP.2612.3.2023. DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH NA ROK 2023/2024 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/736867> (18.1.2024).
106. POSTĘPOWANIE NR Z62/2745. NLZ.2023.271.04 Dostawa leków, preparatów farmac., preparatów hemostat., immunoglobulin, leków onkologicz., kontrastów, substratów do receptury aptecznej, utensyliów apt., śr. odkaż. i innych. Dostęp: https://jurasza.logintrade.net/zapytania_email,119704,408b7d510dc1ea7a4c2f7ed1dbf23c98.html (18.1.2024).

107. Postępowanie nr DZP/8/PN/2023. Dostawy leków I - przedmiot zamówienia został podzielony na części. Zamawiający dopuszcza składanie ofert częściowych. Liczba części: 85/zadań. W poszczególnych zadaniach różne ilości asortymentowe w jednej poz. lub kilku poz. asortymentowych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/pcmrzeszow/public/postepowanie?postepowanie=42052511> (18.1.2024).
108. Postępowanie nr WCPiT/EA/381-6/2023. Dostawa leków przeciwnowotworowych i stosowanych w leczeniu onkologicznym. Dostęp: <https://wcpit.pl/system-komunikacji-elektronicznej/zamowienia-publiczne/szczegoly/470?kategoria=0&rok=2023&szukaj=SZUKAJ&page=3> (18.1.2024).
109. POSTĘPOWANIE NR Z13/97397. Dostawa leków w tym cytostatyków z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb CPiT w Bystrej. Dostęp: https://szpitalbystra.logintrade.net/zapytania_email,118703,2bf367fff8ef18a6806545e8d8722a45.html (18.1.2024).
110. Postępowanie PCZ/ZP/3331/1/2023. Dostawy produktów farmaceutycznych w ramach programów lekowych dla „Poddębickiego Centrum Zdrowia” Sp. z o.o. w Poddębicach - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/725621> (18.1.2024).
111. Postępowanie nr WCPiT/EA/381-13/2023. DOSTAWA LEKÓW CYTOSTATYCZNYCH. Dostęp: <https://wcpit.pl/system-komunikacji-elektronicznej/zamowienia-publiczne/szczegoly/478?kategoria=0&rok=2023&szukaj=SZUKAJ&page=2> (18.1.2024).
112. Postępowanie: 15/PN/ZP/D/2023 - Dostawy produktów leczniczych z programów lekowych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/723728> (18.1.2024).
113. Postępowanie nr DZP.341.75.2022. DOSTAWĘ PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO SPORZĄDZANIA CYTOSTATYKÓW DLA MAZOWIECKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO Sp. z o.o. Dostęp: <https://mss.ezamawiajacy.pl/pn/mss/demand/notice/public/83880/details> (18.1.2024).
114. Postępowanie nr ZP/6/2023. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych dla Instytutu „CZMP”. Dostęp: <https://iczmp.ezamawiajacy.pl/pn/iczmp/demand/notice/public/84802/details> (18.1.2024).
115. Postępowanie: Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach.AZP.2411.10.2023.IA - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/718610> (18.1.2024).
116. Postępowanie nr DZP-271-2-1/PN/2023. Dostawa produktów leczniczych dla Apteki Szpitalnej - 25 zadań. Dostęp: <https://usdk.ezamawiajacy.pl/pn/usdk/demand/notice/public/82385/details> (18.1.2024).
117. Postępowanie 58 z pn 22: Dostawa leków stosowanych w programach lekowych. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711682> (18.1.2024).
118. Postępowanie: Dostawy leków stosowanych w programach terapeutycznych oraz leków cytostatycznych - znak sprawy: Z/93/PN/22 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707857> (18.1.2024).
119. POSTĘPOWANIE NR Z86/2116. WSzS.DEZ.26.089.2022 - DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH. Dostęp: https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,111854,9fe43b469e4429883421e0f694c96420.html (18.1.2024).
120. Postępowanie 2022/S 240-692141. Dostarczanie leków z programów lekowych wg 2 pakietów. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/f9fe01bb-777f-4e62-bcda-f21e8a83152a> (18.1.2024).
121. Postępowanie DZP.381.138A.2023. Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck/public/postepowanie?postepowanie=58560200> (27.3.2024).
122. Postępowanie 29/PN/2023. Produkty farmaceutyczne. Dostęp: <https://otwock-szpital.ezamawiajacy.pl/pn/otwock-szpital/demand/notice/public/111149/details> (27.3.2024).
123. Postępowanie 66/2023: Przedmiotem zamówienia jest dostawa leków cytostatycznych dla Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza SP ZOZ w Tarnowie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/820716> (22.3.2024).
124. Postępowanie LA.261.28.33.2023: Sukcesywne dostawy produktów leczniczych, środków kontrastowych i leków refundowanych - LA.261.28.33.2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/813194> (22.3.2024).
125. POSTĘPOWANIE NR Z111/8189. Dostawa produktów leczniczych dla Szpitala Powiatowego w Radomsku. Dostęp: https://szpital.logintrade.net/zapytania_email,137698,edaf558ae65d6df44d02b30dd7281f59.html (22.3.2024).
126. Postępowanie ZP-23-129UN: DOSTAWA LEKÓW 50 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/810334> (22.3.2024).
127. Postępowanie: Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-95-PN/47-2023.AN - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/793743> (22.3.2024).
128. Postępowanie DZP-271-2-105/PN/2023. Produkty lecznicze - 20 ZADAŃ. Dostęp: <https://usdk.ezamawiajacy.pl/pn/usdk/demand/notice/public/99454/details> (12.2.2024).

129. Moje postępowanie - 73/2023 - Dostawa programów lekowych i różnych produktów leczniczych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/19ae3ed4-e6fb-4c19-b65b-17975e9c5742> (22.3.2024).
130. Postępowanie: ZP 29/23 Dostawa leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego - 154 pakiety - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/785518> (22.3.2024).
131. Postępowanie nr 146/ZP/2023. Dostarczanie leków różnych. Dostęp: <https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-bfda55ee-13fb-11ee-a60c-9ec5599dddc1> (22.3.2024).
132. Postępowanie ZP/PN/20/03/2023. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii i w programach lekowych na potrzeby Wojewódzkiego Centrum Szpitalnego Kotliny Jeleniogórskiej. Ogłoszenie DUUE: 2023/S 102-321698 z dnia 30.05.2023 r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/752738> (18.1.2024).
133. Postępowanie: AZP.2411.104.2023.JG Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/772519> (22.3.2024).
134. POSTĘPOWANIE NR Z422/19281. TP.D.AS.27.23. Zakup wraz z dostawą produktów leczniczych. Dostęp: https://szpital-opole.logintrade.net/zapytania_email,131615,c8b402cabea1f4f7d5f332efd095f9f9.html (22.3.2024).
135. Postępowanie nr IHIT/P/33/2023. Dostawa produktów leczniczych (Części 1-84). Dostęp: <https://ihit.ezamawiajacy.pl/pn/ihit/demand/notice/public/95228/details> (22.3.2024).
136. Postępowanie nr ZOZ.V.010/DZP/27/23. Dostawa leków w ramach programów lekowych IV postępowanie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/760672> (22.3.2024).
137. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych - NZZ/32/P/23 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/762186> (22.3.2024).
138. Postępowanie nr COZL/DZP/MBK/3411/PN-55/23. Dostawa leków onkologicznych na potrzeby COZL - 7 części. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/760692> (22.3.2024).
139. Postępowanie nr DZP/PN/27/2023. „DOSTAWA LEKÓW I LEKÓW Z PROGRAMÓW LEKOWYCH NA POTRZEBY 1 WSZKZP SPZOZ W LUBLINIE FILII W EŁKU.” Dostęp: <https://1wszk.ezamawiajacy.pl/pn/1wszk/demand/notice/public/91594/details> (22.3.2024).
140. Postępowanie nr ZOZ.V.010/DZP/24/23. Dostawa leków w ramach programów lekowych –(rak nerki) uzupełnienie III - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/751661> (22.3.2024).
141. POSTĘPOWANIE NR Z101/2116. WSzS.DEZ.26.025.2023 - DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH dla Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie. Dostęp: https://szpitalparkitka.logintrade.net/zapytania_email,122609,b79f18720065ca88a5b9c312bbd5df8f.html (25.1.2024).
142. POSTĘPOWANIE NR Z233/3159. DZP.242.85.2023 - Dostawa produktów leczniczych – leki onkologiczne. Dostęp: https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,120100,83c2d839ca595d2bb0fb9dbd54348ed1.html (25.3.2024).
143. Postępowanie ZP/p/4/2023: DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ ZE SPRZĘTEM JEDNORAZOWYM STOSOWANYM DO PRZYGOTOWANIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/732504> (25.3.2024).
144. Postępowanie: (DFP.271.11.2023.DB) Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych oraz dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/737571> (25.3.2024).
145. Postępowanie nr ZP/CZD/189/22. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych – 19 pakietów. Dostęp: <https://ipczd.ezamawiajacy.pl/pn/ipczd/demand/notice/public/82159/details> (25.3.2024).
146. Postępowanie nr 2022/S 252-733463. Dostawa leków. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/f56256e5-a9bc-4b28-8b8d-82cf16041894> (25.3.2024).
147. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/118/22. Dostawa leków w ramach programów lekowych (leki w raku nerki) II postępowanie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/709438> (25.3.2024).
148. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/04/23. Dostawa leków w ramach programów lekowych -uzupełnienie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/714294> (25.3.2024).
149. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych - LA.280.29.2022 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707159> (25.3.2024).
150. Postępowanie ZP/127/2022. „Dostawa produktów leczniczych w ramach programów lekowych” - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/712389> (12.2.2024).
151. Moje postępowanie - CSKDZPiM-2375/23/11/02/2022 - Dostawa produktów leczniczych do chemioterapii i programów lekowych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/3c5faca5-093c-4339-9604-687e71433b23> (25.3.2024).

152. eB2B - Postępowanie DZP/236/2022 - Zakup i dostawa produktów leczniczych - chemioterapia dla Siedziby o Filii Szpitala - 66 pakietów asortymentowych. Dostęp: <https://skhs.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/377011/zakup-i-dostawa-produktow-leczniczych-chemioterapia-dla-siedziby-o-filii-szpitala-66-pakietow-asortymentowych> (25.3.2024).
153. Postępowanie EP/220/87/2023. Dostawa różnych produktów leczniczych, w tym środki przeciwbólowe, środki antybakteryjne do użytku ogólnoustrojowego, środki znieczulające, środki obniżające krzepliwość krwi, środki przeciwkrwotoczne, insuliny dla SPWSZ w Szczecinie. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/spwsz/public/postepowanie?postepowanie=55883289> (2.4.2024).
154. Postępowania DZPUCK.262.187.2023. „Dostawa produktów leczniczych w ramach chemioterapii, programów lekowych oraz poza programem w podziale na 102 części; DZPUCK.262.187.2023”. Dostęp: <https://uckwum.ezamawiajacy.pl/pn/uckwum/demand/notice/public/113640/details> (27.3.2024).
155. Postępowanie FZP.2810.71.2023. Dostawa preparatów leczniczych z programów lekowych i preparatu Pegfilgrastin z chemioterapii. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/szpitalsiedlce/public/postepowanie?postepowanie=52733175> (25.3.2024).
156. Postępowanie ZP/79/ZCO/2023. Dostawa produktów leczniczych do realizacji świadczeń w zakresie onkologia – programy lekowe - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/805699> (25.3.2024).
157. Postępowanie DZP.261.24.2023. Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-dbd46d79-1f0a-11ee-9aa3-96d3b4440790> (25.3.2024).
158. Postępowanie nr 44 Dostawy leków onkologicznych oraz różnych. Dostęp: <http://www.bip.szpital.rzeszow.pl/15186/15186/art24745.html> (25.3.2024).
159. Postępowania DZP/PN/41/2023. „DOSTAWA LEKÓW I LEKÓW Z PROGRAMÓW LEKOWYCH NA POTRZEBY 1 WSZKZP SPZOZ W LUBLINIE FILII W ELKU.” Dostęp: <https://1wszk.ezamawiajacy.pl/pn/1wszk/demand/notice/public/96863/details> (25.3.2024).
160. Postępowania AP.26.70.2023. Dostawa produktu leczniczego Ipilimumab w dwóch dawkach. Dostęp: <https://igichp.ezamawiajacy.pl/pn/igichp/demand/notice/public/98945/details> (25.3.2024).
161. Postępowanie 28 Z PN 23. DOSTAWA LEKÓW, LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH I CHEMIOTERAPII ORAZ PREPARATÓW KRWIOPRODNYCH - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/769950> (25.3.2024).
162. Postępowanie: dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych, postępowanie nr LAS-59-PN/26-2023.AN - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/772973> (25.3.2024).
163. Postępowanie: (DFP.271.56.2023.AMW) Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/769235> (26.3.2024).
164. eB2B - Postępowanie DZP/91/2023 - Leki w ramach nowego Programu Lekowego B.6. - LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45). Dostęp: <https://skhs.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/393033/leki-w-ramach-nowego-programu-lekowego-b-6-leczenie-chorych-na-raka-pluca-icd-10-c34-oraz-miedzybloniaka-oplucnej-icd-10-c45> (26.3.2024).
165. Postępowanie nr Zp/32/PN/23. Dostawa produktów leczniczych, opatrunków i preparatu do usuwania pasty cynkowej na okres do 19.09.2023r. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/763312> (26.3.2024).
166. Postępowanie nr DZP.3320.23.23. Dostawa leków onkologicznych oraz leków stosowanych w programach lekowych. Dostęp: <https://szpital-zam.ezamawiajacy.pl/pn/szpital-zam/demand/notice/public/90776/details> (25.1.2024).
167. Postępowanie nr Zp/27/TP/23. Dostawa produktów leczniczych: Ipilimumab, Trastuzumab - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/758576> (26.3.2024).
168. Postępowanie nr DZP.381.20A.2023. Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/uck/public/postepowanie?postepowanie=44564167> (26.3.2024).
169. Moje postępowanie - 39/2023 - Dostawa produktów leczniczych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/204c745b-8c16-4f08-90d8-5c45cc7b4f8e> (26.3.2024).
170. Postępowanie nr DZ.271.26.2023. Dostawa produktów leczniczych wykorzystywanych przez oddziały szpitala, leki stosowane w ramach programów lekowych oraz chemioterapii (część 1) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/747425> (26.3.2024).
171. Postępowanie DZP.341.26.2023. Dostawa produktów leczniczych. Dostęp: <https://mss.ezamawiajacy.pl/pn/mss/demand/notice/public/91060/details> (26.3.2024).
172. Postępowanie nr ZP/9/PN/2023. DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH I WYROBÓW MEDYCZNYCH WRAZ Z DZIERŻAWĄ CYKLERA - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/745397> (26.3.2024).

173. Postępowanie: zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. AZP.2411.42.2023.AJ - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/732606> (26.3.2024).
174. Postępowanie ZP/9/ZCO/2023. Dostawa produktów leczniczych do realizacji świadczeń w zakresie onkologia – programy lekowe - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/733174> (26.3.2024).
175. Postępowanie ZP-23-017UN. DOSTAWA LEKÓW 6 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/727321> (26.3.2024).
176. ZP/17/2023 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach programów lekowych dla Instytutu „CZMP”. Dostęp: <https://iczmp.ezamawiajacy.pl/pn/iczmp/demand/notice/public/86379/details> (26.3.2024).
177. Postępowanie nr COZL/DZP/AK/3411/PN-146/22. Dostawa leków różnych na potrzeby COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/711189> (25.1.2024).
178. Postępowanie ZP/220/94/22. Dostawa produktów leczniczych w tym leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii nowotworów na potrzeby Klinik SPSK-2. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/712380> (26.3.2024).
179. Postępowanie AP.26.4.2023. Dostawa produktu leczniczego Ipilimumab. Dostęp: <https://igichp.ezamawiajacy.pl/pn/igichp/demand/notice/public/82877/details> (26.3.2024).
180. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych LA.280.19.2022 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/707845> (25.1.2024).
181. eB2B - Postępowanie DZP/133/2023 - Dostawa diet ketogennych i produktów leczniczych w ramach programów lekowych. Dostęp: <https://skhs.eb2b.com.pl/open-preview-auction.html/400905/dostawa-diet-ketogennych-i-produktow-leczniczych-w-ramach-programow-lekowych> (25.1.2024).
182. Postępowanie: Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. AZP.2411.117.2023.AJ - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/781122> (25.1.2024).
183. Postępowanie nr 120/ZP/2023. DOSTARCZANIE LEKÓW RÓŻNYCH ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH. Dostęp: <https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-1a944234-f2f0-11ed-b70f-ae2d9e28ec7b> (25.1.2024).
184. Postępowanie: (DFP.271.75.2023.DB) Dostawa produktów leczniczych. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/784933> (31.10.2023).
185. Postępowanie ZPZ-27/05/23. Dostawa produktów leczniczych cz.2 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/773340> (12.2.2024).
186. POSTĘPOWANIE NR Z65/2745. NLZ.2023.271.32 Dostawa leków, preparatów farmaceutycznych, preparatów hemostatycznych, immunoglobulin, leków onkologicznych, kontrastów, intensywności aptecznych, środków odkażających i innych. Dostęp: https://jurasza.logintrade.net/zapytania_email,130129,1b9d0cb420c011583660bc654042ae34.html (12.2.2024).
187. Moje postępowanie - DZP/254/2023 - Produkty lecznicze w ramach terapii RDTL - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/8f8e6e5e-8476-4dc0-bed7-e2a89c64e70f> (2.4.2024).
188. Postępowanie: IZP.2411.203.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGICZNYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH. IZP.2411.203.2023.MM - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017> (26.3.2024).
189. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, produktów biobójczych oraz akcesoriów medycznych do Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (DFP.271.103.2023.LS) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/802372> (26.3.2024).
190. Postępowania ZP/PN/50/23/LSOFA/JOK. Dostawa produktów leczniczych z kategorii leki stosowane w programach lekowych i chemioterapii. Dostęp: <https://dcopih.ezamawiajacy.pl/pn/DCOPIH/demand/notice/public/94970/details> (26.3.2024).
191. Moje postępowanie - 796/P/2023 - Dostawa produktów leczniczych - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/62ebab39-11aa-4042-beec-41317d0ef1f8> (26.3.2024).
192. Postępowanie 26/2023. Przedmiotem zamówienia jest dostawa leków onkologicznych w ramach programów lekowych oraz leków różnych dla Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza SP ZOZ w Tarnowie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/749557> (26.3.2024).
193. Postępowanie: (DFP.271.154.2023.DB) Dostawa produktów leczniczych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/839132> (26.3.2024).
194. Postępowanie: (DFP.271.159.2023.KSK) Dostawa produktów leczniczych do Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/834015> (26.3.2024).
195. Postępowanie COZL/DZP/MBK/3411/PN-45/23. Dostawa leków onkologicznych na potrzeby pacjentów COZL. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/752046> (26.3.2024).

196. Postępowanie nr 8/ZP.261.4-A.2023. Dostawy leków cytostatycznych i różnych. Dostęp: <https://portal.smartpzp.pl/usk/public/postepowanie?postepowanie=43754324> (25.1.2024).
197. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych - 23/PN/2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/738632> (25.1.2024).
198. Postępowanie DZP.271.5.2024. Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/879839> (2.4.2024).
199. Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych (DFP.271.137.2023.ADB) - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/829343> (26.3.2024).
200. Postępowanie: Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. IZP.2411.202.2023.AJ - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/818705> (26.3.2024).
201. Postępowanie 104/ZP/2023. DOSTARCZANIE LEKÓW RÓŻNYCH WG 68 PAKIETÓW. Dostęp: https://zamowienia.szpitalrydygier.pl/dzp/dzpb.php?orderBy=&dir=&ac=szukaj&a=&iDRe=01&id_dzp=4539&datka=&szu=&typ=&zak=&skd= (26.3.2024).
202. Moje postępowanie - ZP-271-61/23 - Dostawa leków, w tym z programu lekowego - e-ProPublico. Dostęp: <https://e-propublico.pl/Ogloszenia/Details/138ffe5d-486c-403d-b9a9-e879f4484da5> (25.1.2024).
203. Postępowanie nr 2022/S 246-712533. Dostarczanie leków różnych wg 95 pakietów. Dostęp: <https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/a71f60d0-a920-4336-803d-dbf4971cdaa7> (25.1.2024).
204. Postępowanie ZP/109/ZCO/2023. Dostawa produktów leczniczych stosowanych w chemioterapii - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/858008> (27.3.2024).
205. Postępowanie ZOZ.V.010/DZP/85/23. Dostawa leków w ramach chemioterapii do Apteki Szpitalnej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/849991> (27.3.2024).
206. Postępowania 5/PN/2023. Dostawa produktów farmaceutycznych do apteki szpitalnej. Dostęp: <https://zamojskiszpital.ezamawiajacy.pl/pn/zamojskiszpital/demand/notice/public/111493/details> (27.3.2024).
207. Postępowanie: Sukcesywne dostawy leków refundowanych - LA.261.36.2023 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/824748> (27.3.2024).
208. Zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
209. Zarządzenie Nr 35/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 marca 2024 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/43209/Zarzadzenie-35_2024_DGL.
210. Tysarowski A, Szumera-Ciećkiewicz A, Marszałek A, Kowalik A, Seliga K, Bidziński M, Senkus-Konefka E, Wyrwicz L, Mądry R, Płużański A, Sakowicz M, Krzakowski M, Rutkowski P, Kubiawski T. (2023) Diagnostyka molekularna nowotworów – podejście praktyczne. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 8(3):212–226.
211. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Anna Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: Epidemiology, Standard of Care and Treatment Related Costs. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 2):41–47.
212. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-lutym-2024-roku,2,148.html>.
213. Zarządzenie Nr 196/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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/Zarzadzenie-196_2021_DSOZ (21.2.2024).
214. Zarządzenie Nr 41/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43230/Zarzadzenie-41_2024_DSOZ.
215. Project information | Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma at high risk of recurrence in people aged 12 and over [ID6189] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11138> (23.1.2024).
216. Nivolumab, as monotherapy, for the adjuvant treatment of adult patients with Stage IIB or IIC melanoma following complete resection. Dostęp: <https://www.cadth.ca/nivolumab-3> (23.1.2024).
217. Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob J-J, De La Cruz Merino L, Del Vecchio M, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, i in. (2022) Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) in resected high-risk stage II melanoma in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *JCO* 40(16_suppl):9581–9581.
218. Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob J-J, Merino L de la C, Vecchio MD, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, i in. (2022) Adjuvant

pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *European Journal of Cancer* 176:207–217.

219. NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta837>.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009	23
Tabela 2.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – dane uwzględnione w analizie	24
Tabela 3.	Parametry AIC i BIC modelowania RFS z badania CheckMate 76K.....	27
Tabela 4.	Porównanie ekstrapolowanych danych RFS dla OBS/PLC z badania CheckMate 76K z wynikami badań RWD.....	29
Tabela 5.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – RFS dla NIV oraz OBS	30
Tabela 6.	Rozkład zdarzeń RFS w badaniu CheckMate 76K.....	30
Tabela 7.	Rozkład zdarzeń RFS na LR, DR i zgon – wartości przyjęte w analizie	31
Tabela 8.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu do pierwszego zdarzenia po LR.....	31
Tabela 9.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas do pierwszego zdarzenia po LR	32
Tabela 10.	Rozkład zdarzeń "czas do pierwszego zdarzenia po LR", baza danych Flatiron Health	32
Tabela 11.	Suma parametrów AIC modelowania przeżycia całkowitego we wszystkich ramionach	34
Tabela 12.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite po DR.....	35
Tabela 13.	Średni czas trwania leczenia 1 linii w stanie DR.....	37
Tabela 14.	Podziału stanu DR na podstany „przed progresją” i „po progresji”	38
Tabela 15.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2022) – dane przyjęte w analizie podstawowej	40
Tabela 16.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . przyjęta w analizie.....	44
Tabela 17.	Użyteczności stanów zdrowia – badanie CheckMate 76K, normy polskie.....	45
Tabela 18.	Wartości użyteczności uwzględnione analizie	46
Tabela 19.	Użyteczność dla populacji ogólnej w Polsce (EQ-5D-5L) – Golicki 2021 [33]	47
Tabela 20.	Mnożniki użyteczności związane z wiekiem uwzględnione w analizie.....	47
Tabela 21.	Spadki użyteczności związane z AE	47
	50
	50
	51
	51
	51
	52
	53
	53
	54

		54
		55
		57
		58
		58
		59
		60
		62
Tabela 38.	Rodzaj terapii stosowanych u pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny po leczeniu operacyjnym stadium IIB/IIC czerniaka – badanie Checkmate 76K – scenariusz Sub_CM76K analizy wrażliwości.....	63
		63
Tabela 40.	Odsetek pacjentów leczonych I linią leczenia systemowego w przypadku wystąpienia nawrotu odległego po leczeniu operacyjnym stadium IIB/IIC czerniaka – badanie Checkmate 76K – scenariusz Sub_CM76K analizy wrażliwości.....	63
Tabela 41.	Rozkład terapii stosowanych w ramach leczenia systemowego I linii u pacjentów po DR po leczeniu operacyjnym w stadium IIB/IIC czerniaka – badanie Checkmate 76K – scenariusz Sub_CM76K analizy wrażliwości.....	64
Tabela 42.	Odsetek pacjentów leczonych II linią leczenia systemowego po przebytej I linii leczenia systemowego w przypadku wystąpienia nawrotu odległego po leczeniu operacyjnym stadium IIB/IIC czerniaka – dane z modelu oryginalnego – scenariusz Sub_CM76K analizy wrażliwości.....	65
		65
Tabela 44.	Dawkowanie kolejnej linii leczenia – schematy uwzględnione w niniejszej analizie	67
Tabela 45.	Średni czas leczenia poszczególnymi schematami.....	68
		69
Tabela 47.	Koszt podania niwolumabu w ramach terapii adiuwantowej w stadium IIB/IIC – program lekowy	70
Tabela 48.	Wybrane świadczenia do wyceny kosztów rekomendowanych badań na podstawie Zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ oraz na podstawie Zarządzenia Nr 167/2019/DSOZ.....	72
Tabela 49.	Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie RF	74
Tabela 50.	Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w poszczególnych latach monitorowania w stanie RF	75
Tabela 51.	Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie LR	75
Tabela 52.	Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w poszczególnych latach monitorowania w stanie LR	76

Tabela 53.	Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów w stanie DR.....	76
Tabela 54.	Badania diagnostyczne wraz z częstotliwością ich wykonywania i kosztem w trakcie monitorowania w stanie DR.....	77
Tabela 55.	Koszty monitorowania pacjentów	77
Tabela 56.	Koszt monitorowania leczenia NIV w ramach proponowanego programu lekowego.....	80
Tabela 57.	Koszt leczenia operacyjnego.....	81
Tabela 58.	Koszty radioterapii.....	81
Tabela 59.	Koszt radioterapii uwzględniony w analizie	82
Tabela 60.	Koszt leków na podstawie Obwieszczenia MZ.....	83
Tabela 61.	Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	84
Tabela 62.	Ceny leków - przetargi.....	86
Tabela 63.	Ceny realne leków z serwisu IkarPro	92
Tabela 64.	Podsumowane koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 za mg.....	94
Tabela 65.	Koszt dakarbazyny na podstawie Obwieszczenia MZ.....	94
Tabela 66.	Cena dakarbazyny - przetargi	94
Tabela 67.	Ceny realne dakarbazyny z serwisu IkarPro	95
Tabela 68.	Podsumowane średnie koszty dakarbazyny za mg.....	95
Tabela 69.	Podsumowane – przyjęte koszty za mg	95
Tabela 70.	Podsumowane – przyjęte koszty za opakowanie	96
Tabela 71.	Koszt podania leków w kolejnych liniach – program lekowy.....	96
Tabela 72.	Koszt leków w kolejnych liniach – chemioterapia	97
Tabela 73.	Koszt podania dakarbazyny przyjęty w analizie	98
Tabela 74.	Koszt monitorowania leczenia immunoterapią	98
Tabela 75.	Koszt monitorowania schematów terapii BRAF+ w programie lekowym	99
Tabela 76.	Koszt monitorowania leczenia chemioterapią.....	99
Tabela 77.	Dodatkowy koszt związany z monitorowaniem kolejnej linii leczenia uwzględniony w analizie	99
Tabela 78.	Koszty schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia / 1 podanie	100
Tabela 79.	Całkowite koszty terapii stosowanych w kolejnej linii	101
Tabela 80.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	102
Tabela 81.	Wartość punktowa hospitalizacji dla hospitalizacji J33 – Średnie zabiegi skórne.....	103
Tabela 82.	Koszt badań diagnostycznych w kierunku obecności mutacji BRAF V600 / oceny ekspresji PD-L1.....	103
Tabela 83.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, dotyczących zdrowia w latach 2013–2024	104
Tabela 84.	Koszt leczenia bólu stawów.....	104
Tabela 85.	Koszt leczenia biegunki.....	104
Tabela 86.	Koszt leczenia zmęczenia	105
Tabela 87.	Koszt leczenia nadczynności tarczycy.....	105
Tabela 88.	Koszt leczenia zwiększenia ALT, AST.....	105
Tabela 89.	Koszt zwiększenia CPK.....	106
Tabela 90.	Koszt leczenia świądu i wysypki.....	106
Tabela 91.	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	106
Tabela 92.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	107
Tabela 93.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	108
█	█.....	109
█	█.....	109
Tabela 96.	Współczynniki ICUR i ICER – z uwzględnieniem RSS.....	110
█	█.....	110
█	█.....	111
Tabela 99.	Współczynniki ICUR i ICER – bez uwzględnienia RSS.....	111

[REDACTED]	112
Tabela 101. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – z uwzględnieniem RSS	113
Tabela 102. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – z uwzględnieniem RSS	114
Tabela 103. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – bez uwzględnienia RSS	116
Tabela 104. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – bez uwzględnienia RSS	117
Tabela 105. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	119
[REDACTED]	122
[REDACTED]	126
Tabela 108. Porównanie ekstrapolowanych danych RFS dla OBS w modelu z wynikami badań RWD	130
Tabela 109. Porównanie ekstrapolowanych danych OS dla ramienia OBS w modelu z wynikami badań RWD	131
Tabela 110. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	155
Tabela 111. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	158
Tabela 112. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	159
Tabela 113. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	159
[REDACTED]	162
[REDACTED]	164
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	167
[REDACTED]	171
[REDACTED]	173
[REDACTED]	173

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przeżycie wolne od nawrotu pacjentów w ramieniu NIV – ekstrapolacja	28
Wykres 2. Przeżycie wolne od nawrotu pacjentów w ramieniu OBS/PLC – ekstrapolacja	28
Wykres 3. Czas do pierwszego zdarzenia po LR	32
Wykres 4. Przeżycie całkowite pacjentów dla terapii stosowanych w I linii przerzutowego czerniaka – ekstrapolacja (uogólniony rozkład gamma)	36
Wykres 5. Przeżycie całkowite po DR w zależności od zastosowania leczenia adiuwantowego w leczeniu czerniaka IIB/IIC	36
Wykres 6. Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS	39
Wykres 7. Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2022 – dane GUS	40
Wykres 8. Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu NIV	42
Wykres 9. Rozkład pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia w horyzoncie czasowym analizy – NIV	43

Wykres 10. Rozkład pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia w horyzoncie czasowym analizy – OBS.....	43
Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NIV z OBS – z uwzględnieniem RSS	113
Wykres 12. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NIV vs OBS – z uwzględnieniem RSS.....	114
Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu NIV z OBS – z uwzględnieniem RSS.....	115
Wykres 14. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania NIV vs OBS – z uwzględnieniem RSS.....	115
Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu NIV z OBS – bez uwzględnienia RSS	116
Wykres 16. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania NIV vs OBS – bez uwzględnienia RSS.....	117
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu NIV z OBS – bez uwzględnienia RSS.....	118
Wykres 18. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania NIV vs OBS – bez uwzględnienia RSS.....	118
Wykres 19. Porównanie ekstrapolowanej krzywej RFS dla ramienia OBS w modelu z krzywymi RFS z badań RWD.....	131
Wykres 20. Porównanie ekstrapolowanej krzywej OS dla ramienia OBS w modelu z krzywymi OS z badań RWD.....	132

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu	15
Rysunek 2. Sieć NMA dla terapii pierwszej linii czerniaka przerzutowego	34
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	161
.....	169

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 110.

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 dzień złożenia wniosku
§ 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 (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 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:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Nie dotyczy
§ 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. 3.4, Rodz. A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6
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	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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 bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 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 danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszuka nie 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), wyszukanie 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/>).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 111).

Tabela 111.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – niwolumab; • Populacja dorosłych i młodzieży od 12 roku życia z czerniakiem w stadium IIB i IIC; • Leczenie adiuwantowe; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wylącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż niwolumab.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 112, Tabela 113).

Tabela 112.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p,	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	OPDIVO OR nivolumab	10 216	2 985
#2	melanoma	163 541	6 865
#3	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "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"	1 886 086	74 464
#4	#1 AND #2 AND #3	128	43

Data przeszukania: 10 stycznia 2024 r.

Tabela 113.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

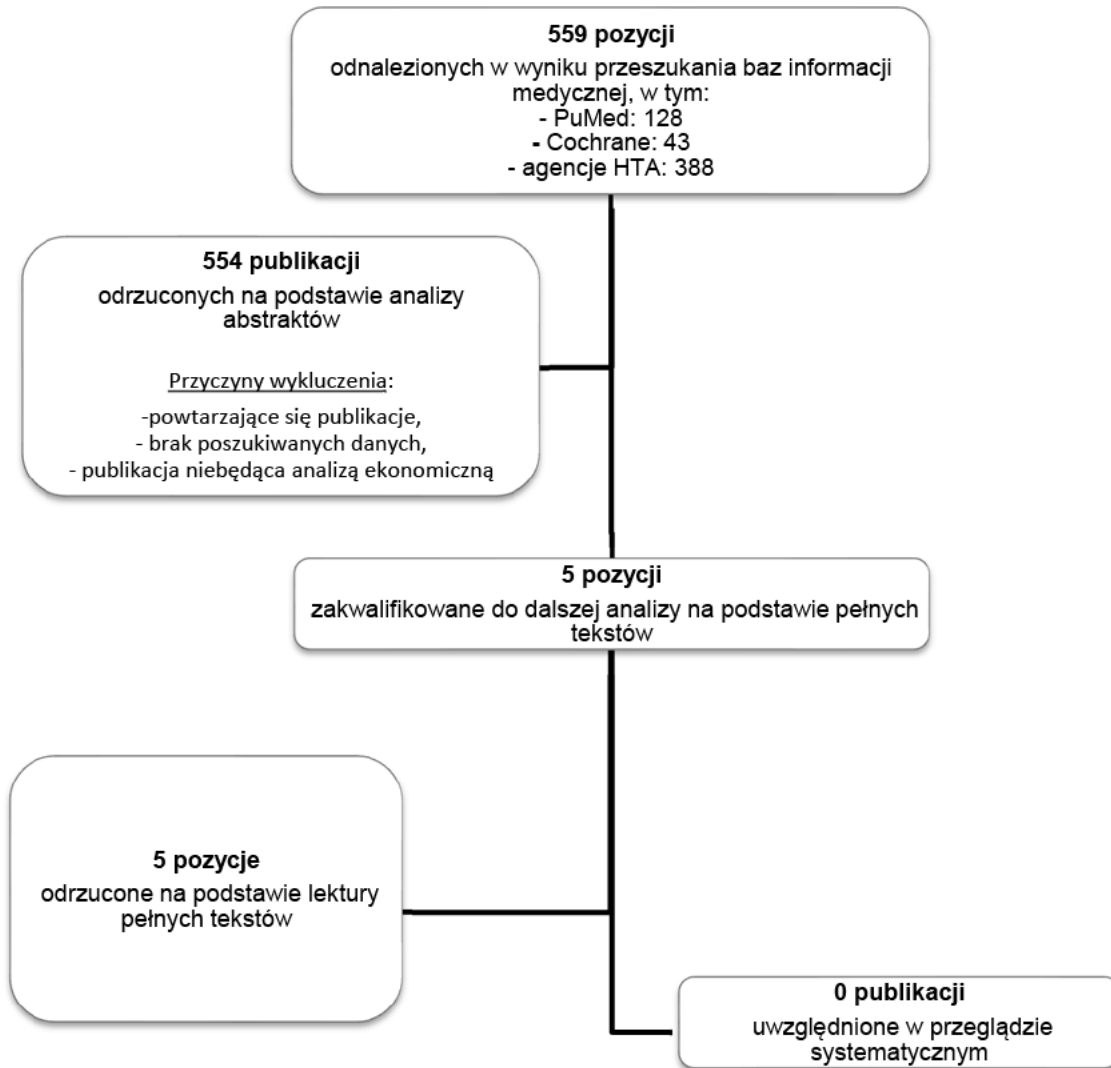
Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	OPDIVO		47	0
	nivolumab	-	50	0
	Łącznie niepowtarzające się		28	0
NICE	OPDIVO		21	0
	nivolumab	Guidance	107	1
	Łącznie niepowtarzające się		107	1
ISPOR	OPDIVO		0	0
	nivolumab AND melanoma	Economic Evaluation	59	1
	Łącznie niepowtarzające się		59	1
CADTH	OPDIVO		39	1
	nivolumab	Result type: Reports	89	0
	Łącznie niepowtarzające się		90	1
CRD	OPDIVO		14	0
	nivolumab AND melanoma	-	10	0
	Łącznie niepowtarzające się		22	0
PBAC	Łącznie niepowtarzające się		38	0
	OPDIVO	Public Summary Documents by Product	40	0
	nivolumab		40	0
SMC	Łącznie niepowtarzające się		40	0
	OPDIVO	-	42	0
	nivolumab		42	0

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
Łącznie (niepowtarzające się)			388	3
Data przeszukania: 11 stycznia 2024 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 559 publikacji: 128 pozycji zostało odnalezionych w PubMed, 43 pozycje w Cochrane, zaś 388 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 5 analiz. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono trzy pozycje literaturowe – dwie z nich ze względu na niezgodność populacji, a jedną – ze względu na dostępność jedynie abstraktu bez dostępu do całej publikacji. Ponadto raport odnaleziony na stronie NICE (TA11138) [215] dotyczący terapii niwolumabem w leczeniu uzupełniającym czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu po całkowitej resekcji u osób w wieku 12 lat i starszych jest w trakcie realizacji, a ocena analizy jest obecnie przewidywana na połowę października 2024 r. Raport HTA w terapii niwolumabem w monoterapii w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC po całkowitej resekcji jest również w trakcie realizacji przez agencje CADTH [216] – na dzień złożenia niniejszej analizy brak jest opublikowanych dokumentów na stronie tej agencji.

Ostatecznie nie uwzględniono żadnej publikacji, która spełniałaby wszystkie wymagane warunki analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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