Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E

Analiza ekonomiczna

Warszawa, sierpień 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultacje

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Pierre Fabre Group
Ul. Belwederska 20/22
00-762 Warszawa, Polska

HealthQuest

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **5**

Streszczenie **7**

1 Wprowadzenie **10**

1.1 Cel analizy 10

1.2 Komparatory 10

1.3 Populacja 11

1.4 Typ analizy ekonomicznej 11

1.5 Perspektywa 11

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 12

1.7 Cena przedmiotowej technologii 12

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka 14

1.9 Ustalanie ceny progowej 14

2 Metodyka analizy **15**

2.1 Ogólna charakterystyka 15

2.2 Opis modelu 15

2.3 Parametry kliniczne 16

2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej 16

2.3.2 Ogólna metoda modelowania skuteczności 17

2.3.3 Całkowity czas przeżycia pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem 18

2.3.4 Przeżycie wolne od progresji 22

2.3.5 Czas do przerwania leczenia 26

2.3.6 Względna skuteczność leczenia przy użyciu pośredniego porównania terapii 29

2.3.7 Kolejne linie terapii 31

2.3.8 Śmiertelność ogółu populacji 34

2.3.9 Zdarzenia niepożądane 34

2.4 Użyteczności 39

2.4.1 Jakość życia związana ze zdrowiem 39

2.4.2 Dekrementy użyteczności zdarzeń niepożądanych 39

2.4.3 Współczynniki użyteczności skorygowane o wiek 41

2.5 Struktura zużycia zasobów i kosztów 41

2.5.1 Koszty nabycia leków 41

2.5.2 Koszty podania leków 43

2.5.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 44

2.5.4 Koszty monitorowania leczenia 46

2.5.5 Koszty badania biomarkerów 48

2.5.6 Koszty opieki terminalnej 48

2.6 Zestawienie parametrów 49
2.7 Zakres analizy wrażliwości 49
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 49
2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości 51
2.8 Walidacja modelu 52
2.8.1 Walidacja wewnętrzna 52
2.8.2 Walidacja zewnętrzna 53
3 Wyniki 54
3.1 Porównanie vs pembrolizumab 54
3.1.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 54
3.2 Porównanie vs atezolizumab 61
3.2.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 61
3.2.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych 69
3.3 Porównanie vs cemiplimab 77
3.3.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 77
3.4 Porównanie vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną 85
3.4.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 85
3.5 Porównanie vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną 94
3.5.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 94
3.6 Porównanie vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną 103
3.6.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 103
3.7 Porównanie vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną 111
3.7.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 111
3.8 Porównanie vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną 123
3.8.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 123
3.9 Porównanie vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną 131
3.9.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 131
3.10 Porównanie vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną 140
3.10.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 140
3.11 Porównanie vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną 149
3.11.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 149
3.12 Porównanie vs chemioterapia 158
3.12.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 158
3.12.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych 167
3.13 Porównanie vs niwolumab 175
3.13.1 Populacja pacjentów wcześniej leczonych 175
3.14 Porównanie vs ważony komparator 183
3.14.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych 183
3.14.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych 190

4 Ograniczenia **196**
5 Dyskusja **197**
6 Wnioski końcowe **198**
Aneks 1. Przegląd użyteczności **199**
Metodyka przeglądu 199
Wyniki przeglądu 200
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych **201**
Metodyka przeglądu 201
Wyniki przeglądu 202
Aneks 3. Zestawienie parametrów **204**
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel **207**
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego **210**
Cel i zakres badania 210
Metodyka 210
Wyniki 210
Ekspert I 210
Ekspert II 214
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych 217
Spis rysunków **218**
Spis tabel **222**
Bibliografia **227**

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*)
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
b.d.	Brak danych
BIC	kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*)
BRAFV600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
FAS	pełna analiza (ang. *Full analysis set*)
HR	ryzyko względne (ang. *hazard ratio*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
IRR	wskaźnik częstości zdarzeń (ang. *Incidence Rate Ratio*)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
LY	lata życia (ang. *Life Years*)
MAIC	Dopasowane pośrednie porównanie (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*)
n.d.	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer*)
OR	całkowita odpowiedź (ang. *overall response*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*)
p	istotność statystyczna
PD	progresja choroby (ang. *progression disease*)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand 1*)
PF	bez progresji choroby (ang. *progression-free*)
PFS	stan bez progresji choroby (ang. *progression-free state*)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
PP	po progresji choroby (ang. *post-progression*)
PPS	stan po progresji choroby (ang. *post-progression state*)
PSM	model podzielonego przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)
RECIST v1.1.	międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1*)

RSS	instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)
SAS	analiza bezpieczeństwa (ang. *Safety analysis set*)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje dwie prezentacje preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt.,
- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.,

i 2 prezentacje Mektovi®:

- tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt.,
- tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt.

Metoda

W analizie założono finansowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w katalogu B — leki dostępne w ramach programu lekowego. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS).

W ramach analizy porównano koszty i efekty leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E produktem leczniczym Braftovi® z kosztami i efektami leczenia technologiami opcjonalnymi, tj.:

- w pierwszej linii leczenia:
    - pembrolizumab;
    - atezolizumab;
    - cemiplimab;
    - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
    - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
    - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
    - chemioterapia;
- w drugiej i kolejnych liniach leczenia:
    - atezolizumab;
    - niwolumab;
    - chemioterapia.

Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, względem technologii opcjonalnych, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest

inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych populacyjnych i kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. W analizie wykorzystano model analizy przeżycia z podziałem na stany (ang. *partitioned-survival analysis model*), w którym wyróżniono trzy stany zdrowia: stan bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free state*), stan po progresji choroby (PPS, ang. *post-progression state*) i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z: nabyciem leków (1. i kolejne linie leczenia), podaniem leków (1. i kolejne linie leczenia), diagnostyką i opieką zdrowotną nad pacjentami (przed i po progresji), opieką terminalną oraz zdarzeniami niepożądanymi. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe, dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Ze względu na zakładany sposób finansowania enkorafenibu i binimetynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz ze względu na sposób finansowania substancji opcjonalnych (refundacja w ramach programu lekowego) wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka.

W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka z perspektywy NFZ dla porównania z ważonym komparatorem, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

[redacted]

[redacted]

Kategoria	Enkorafenib+binimetynib	Technologie opcjonalne	Różnica
Pacjenci wcześniej nieleczeni			
QALY	2,37	0,89	1,47
LY	4,70	1,98	2,72
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	339 246	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICER [PLN/LYG]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Pacjenci wcześniej leczeni			
QALY	1,48	0,77	0,71

Kategoria	Enkorafenib+binimetynib	Technologie opcjonalne	Różnica
LY	2,58	1,41	1,17
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	202 544	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICER [PLN/LYG]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LY – lata życia (ang. *Life* Years); n.d. – nie dotyczy; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)

Podsumowanie

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie enkorafenib+binimetynib zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych jest droższe od technologii opcjonalnych, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego schematu podziału ryzyka, wykazano, że w obu rozważanych populacjach terapia enkorafenib+binimetynib jest opcją kosztowo-efektywną w stosunku do większości uwzględnionych technologii opcjonalnych.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje dwie prezentacje preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt.,
- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

i 2 prezentacji Mektovi®:

- tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt.
- tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt.

1.2 Komparatory

Szczegółowy opis uwzględnionych technologii opcjonalnych przedstawiono w APD [APD Braftovi]. W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono następujące technologie opcjonalne:

Pierwsza linia leczenia:

- Pembrolizumab;
- Atezolizumab;
- Cemiplimab;
- Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
- Chemioterapia

2 i kolejne linie leczenia:

- Atezolizumab;
- Niwolumab;
- Chemioterapia.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ wszystkie powyżej wymienione terapie są stosowane aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, w ramach programu lekowego w leczeniu chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym z ekspresją PD-L1 < 50% refundowana jest również terapia durwalumabem z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny oraz wśród pacjentów wcześniej leczonych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie gruczołowym terapia nintedanibem. Dwa powyżej wymienione schematy stanowią również technologie opcjonalne dla wnioskowanej terapii. Oba powyżej wymienione schematy leczenia nie zostały uwzględnione w analizowanym modelu ekonomicznym. Nie zostały również one uwzględnione w sekcji wyników w dokumencie analizy klinicznej, ze względu na brak możliwości porównania ich z wnioskowanym schematem leczenia [AEK Braftovi]. W związku z powyższym nie zostały one uwzględnione w ramach niniejszej analizy ekonomicznej.

Ponad to, na podstawie opinii eksperta klinicznego, w analizie przyjęto założenie, że wnioskowana technologia nie będzie bezpośrednio konkurowała z terapią dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem.

Wybór powyższych komparatorów jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

W dostarczonym modelu ekonomicznym uwzględniono pacjentów z przerzutowym NSCLC z mutacją BRAFV600E, którzy nie otrzymali leczenia lub otrzymali 1 wcześniejszą linię leczenia.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania enkorafenibu i binimetynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych, koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania substancji opcjonalnych (refundacja w ramach programu lekowego) nie

dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W podstawowym wariancie model zakłada dożywotni horyzont czasowy. Został on w modelu zdefiniowany jako 30 lat. Model umożliwia elastyczne analizowanie różnych okresów oceny, krótszy horyzont czasowy (15 lat) został zastosowany w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. Takie podejście pozwala na pełniejsze odzwierciedlenie potencjalnych różnic zarówno w wynikach zdrowotnych, jak i kosztach związanych z alternatywnymi strategiami terapeutycznymi. Zaleca się, aby w scenariuszu bazowym zastosować długoterminowy horyzont czasowy obejmujący 30 lat, co pozwala na kompleksowe uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów oraz korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

Zastosowanie wydłużonego okresu obserwacji wynika z obecnej ekstrapolacji wykładniczej danych dotyczących przeżycia, zgodnie z którą po 30 latach odsetek pacjentów pozostających przy życiu w ramieniu interwencyjnym wynosi mniej niż 1% pacjentów. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego jest uzasadnione dążeniem do pełnego uchwycenia przewidywanego długoterminowego przeżycia pacjentów poddanych analizowanej terapii. Dodatkowo jest to zgodne z wcześniejszymi ocenami dotyczącymi niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany t = 0) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. r = 5%) przyjęto:

$$PV = c_T * (1 + r)^{(-T)}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje dwie prezentacje preparatu Braftovi®:

- kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt.,
- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.,

oraz 2 prezentacje Mektovi®

- tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt.,
- tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Braftovi ® w skojarzeniu z Mektovi® jest obecnie refundowany w ramach następujących programów lekowych:

- B.59 — czerniak skóry lub błon śluzowych.

Analiza kliniczna wykazała wyższość enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem o populację dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejących grup limitowych (1213.0, Enkorafenib i 1214.0 Binimetynib). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko enkorafenib i binimetynib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych. [redacted].

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji enkorafenibu i binimetynibu przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Ceny preparatów Braftovi® i Mektovi®.

Kategoria	Braftovi®, kaps. twarde, 50 mg; 28 sztuk	Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki	Mektovi®, tabl. powlekane, 15 mg; 84 sztuki	Mektovi®, tabl. powlekane, 45 mg; 28 sztuk
Cena zbytu netto [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa brutto [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena detaliczna [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysokość limitu finansowania [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpłatność	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt NFZ [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. — nie dotyczy.

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, [redacted]

Szczegółowe wyliczenia kosztów Braftovi ® przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2 Koszt preparatów Braftovi® i Mektovi® z RSS.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [PLN]
Braftovi®, kaps. twarde, 50 mg	[redacted]
Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg	[redacted]
Mektovi®, tabl. powl., 15 mg	[redacted]
Mektovi®, tabl. powl., 45 mg	[redacted]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Braftovi® + Mektovi®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023 r. (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 244 821 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Incremental" w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel). W celu obliczenia cen progowych wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej bazujące na poleceniu „*szukaj wyniku*".

Biorąc pod uwagę, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, a więc wydawanie go pacjentowi bezpłatnie, nie ma możliwości, że zamiana ceny zbytu netto na cenę progową spowoduje zmianę sposobu odpłatności czy podstawy limitu w grupie.

Ze względu na strukturę modelu cena progowa jest generowana dla leków Braftovi® i Mektovi®. Biorąc pod uwagę zastosowania cen z RSS również dla komparatorów w analizie przedstawiono dwa warianty ceny progowej (z i bez RSS).

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji.

Analizowany model oparty jest na strategii modelowania PSM (ang. *partitioned survival model*). Podejście to dzieli przeżywalność całkowitą, czas do wystąpienia progresji choroby i przeżywalność po wystąpieniu progresji. Wyniki wykorzystano jako PFS i OS, które są powszechnymi punktami końcowymi w kluczowych badaniach klinicznych dotyczących zaawansowanego raka. Koszty i wagi użyteczności dla każdego stanu zdrowia mnożone są przez czas potrzebny do uzyskania ogólnych wyników (koszty, lata życia i lata życia skorygowane o jakość). W przeciwieństwie do modelu Markowa, w którym wymagane są prawdopodobieństwa przejścia między dowolnymi dwoma stanami zdrowia, model PSM bezpośrednio szacuje odsetek pacjentów w każdym stanie zdrowia w każdym punkcie czasowym. W rezultacie zastosowanie PSM ma tę zaletę, że umożliwia bezpośrednie wykorzystanie danych dotyczących PFS i OS z całego badania bez konieczności oddzielnego szacowania prawdopodobieństw przejścia.

W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano raport NICE dla skojarzenia dabrafenibu z trametynibem, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D.

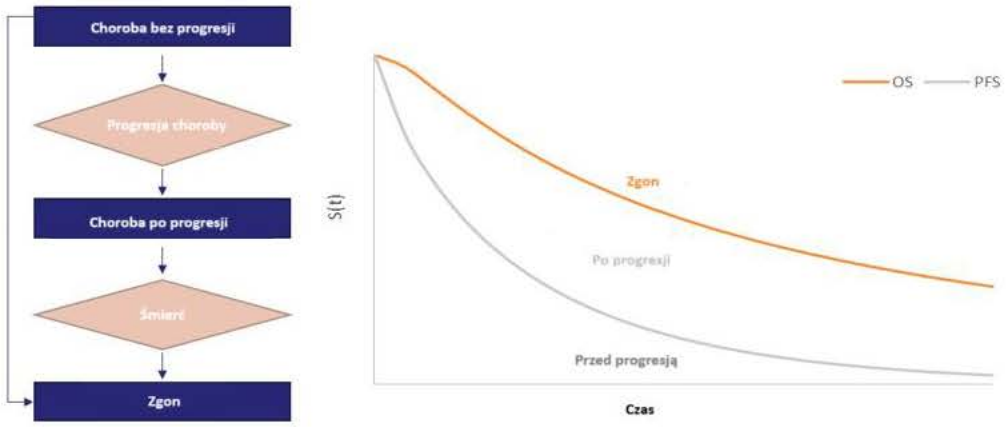
W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków, podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta przed i po progresji choroby, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane z aktualnego obwieszczenia MZ. W przypadku wariantu z RSS, wykorzystano dane przekazane przez wnioskodawcę oraz dane NFZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

2.2 Opis modelu

Model obejmował trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia, które zdefiniowano w następujący sposób:

- stan bez progresji choroby (PF) był stanem zdrowia wyjściowym i definiowano go jako czas od rozpoczęcia stosowania schematu leczenia do progresji choroby lub zgonu,
- stan po progresji choroby (PP) (lub stan progresji choroby (PD)), który obejmował czas od pierwszej progresji choroby do zgonu,
- zgon.

Rys. 1. Struktura modelu.



W tym modelu progresję zdefiniowano tak samo jak w badaniu PHAROS, stosując wskaźnik IRR zgodnie z kryterium RECIST (*Response Evaluation in Solid Tumours*) V1.1.

Prawdopodobieństwo, że pacjenci będą znajdować się w danym stanie zdrowia w dowolnym momencie, obliczono za pomocą metod opisanych poniżej:

- PF: prawdopodobieństwo, że pacjent nie osiągnął jeszcze progresji choroby i nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS,
- PP: (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS) - (prawdopodobieństwo, że pacjent nie osiągnął jeszcze progresji choroby i nadal żyje, obliczone na podstawie krzywej PFS),
- Śmierć: 1- (prawdopodobieństwo, że pacjent żyje, obliczone na podstawie krzywej OS).

Krzywa OS została wykorzystana do oszacowania odsetka osób z kohorty żyjących w danym okresie czasu i została ekstrapolowana poza dostępne dane, aby spełnić wymóg modelowania w perspektywie całego życia. Obszar pod ekstrapolowaną krzywą OS dostarczył oszacowania średniej długości życia. Ponadto dla każdego stanu zdrowia przypisano konkretną wagę korekty kosztów i jakości życia (tj. użyteczność) w każdym okresie czasu, aby obliczyć skumulowane koszty i skumulowane lata życia skorygowane o jakość w horyzoncie czasowym modelu.

Długość cyklu wynosiła 7 dni, aby jak najlepiej odzwierciedlić szybki postęp choroby. Uznano to za wystarczająco szczegółowe, aby uchwycić wszystkie zmiany w objawach. Dodatkowo w modelu zastosowano korektę połowy cyklu, aby uwzględnić fakt, że przejścia mogą wystąpić w dowolnym momencie cyklu. Istnieje możliwość wyłączenia tej korekty.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Charakterystyka populacji docelowej

W analizowanym modelu ekonomicznym uwzględniono dane demograficzne raportowane dla pacjentów zakwalifikowanych do badania PHAROS — patrz Tab. 3.

Tab. 3.Wyjściowe dane demograficzne.

Kategoria	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci wcześniej leczeni
Średni wiek [lata]	66,5	71,0
Masa ciała [kg]	74,60	72,14
Wzrost [m]	1,67	1,67
Powierzchnia ciała [m^2]	1,86	1,83
Odsetek mężczyzn [%]	44,1%	51,0%

kg - kilogram; m - metr; m^2 - metr kwadratowy;

2.3.2 Ogólna metoda modelowania skuteczności

Parametry skuteczności modelu w analizach zostały oszacowane przy użyciu danych z badania PHAROS dotyczących poszczególnych pacjentów w odniesieniu do OS, PFS i czasu do przerwania leczenia (TTD) (termin przekazania danych: lipiec 2024 r.). Parametry skuteczności modelu są zdefiniowane w Tab. 4.

Tab. 4. Definicja punktów końcowych skuteczności przeżycia i zestaw danych objętych analizą.

Punkt końcowy	Analiza	Definicja
OS	Pełna analiza (FAS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny
PFS	Pełna analiza (FAS)	Czas od randomizacji do udokumentowanego postępu choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny
TTD	Analiza bezpieczeństwa (SAS)	Czas od pierwszej dawki do ostatniej ekspozycji na leczenie

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*); FAS - pełna analiza (ang. *Full analysis set*); SAS - analiza bezpieczeństwa (ang. *Safety analysis set*).

Modelowanie przeżywalności opierało się na danych dotyczących OS i PFS z populacji FAS badania PHAROS, natomiast TTD uzyskano z populacji SAS i wykorzystano do określenia kosztów związanych z leczeniem pierwotnym. W przypadku środków porównawczych wykorzystano wyniki pośrednie porównania terapii. Ze względu na horyzont czasowy modelu obejmujący całe życie, dane dotyczące PFS i OS musiały zostać ekstrapolowane poza okres trwania badania PHAROS, aby oszacować pełną korzyść w zakresie przeżycia. Parametryczne modele statystyczne są powszechnie stosowane do ekstrapolacji wyników na dłuższy okres. Parametryczne analizy przeżycia dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem przeprowadzono zgodnie z dokumentem wsparcia technicznego *National Institute for Health and Clinical Excellence Decision Support Unit* [NICE DSU]. Jednakże, ponieważ badanie PHAROS jest badaniem jednoramiennym, a dane są dostępne tylko dla pacjentów otrzymujących enkorafenib i binimetynib, niektóre aspekty tych wytycznych były nieistotne, takie jak badanie proporcjonalnego ryzyka między wieloma grupami terapeutycznymi, niemniej jednak założenie to zostało przetestowane i zweryfikowane w pośrednim porównaniu terapii.

Aby zamodelować prawdopodobieństwo OS, PFS i TTD w każdym cyklu modelu, krzywe przeżycia zostały dopasowane do indywidualnych danych pacjentów z badania PHAROS oraz

z HR ekstrapolowanym z literatury dotyczącej innych komparatorów. W ramach planu statystycznego przetestowano różne modele parametryczne w celu znalezienia najlepiej dopasowanego modelu, wykorzystując wyniki badania PHAROS dotyczącego enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem. Następnie wygenerowano różne modele parametryczne przy użyciu replikowanych danych *Kaplana-Meiera* (KM) w SAS lub w R z pakietami „*survival*" (dla Weibulla, wykładniczego, log-logistycznego i log-normalnego) oraz „*flexsurv*" (dla gamma i Gompertza). Następnie wyodrębniono niezbędne parametry w celu odtworzenia modeli parametrycznych w programie Microsoft Excel 2013®.

Wytyczne NICE sugerują trzy sposoby porównania różnych dopasowań modeli do danych dotyczących przeżywalności w celu określenia modelu parametrycznego najlepiej dopasowanego do krzywych KM:

- przegląd kryterium informacyjnego Akaike (AIC) i kryterium informacyjnego Bayesa (BIC) oraz kryteriów dopasowania (model najlepiej dostosowany do danych na poziomie pacjenta);
- wizualna kontrola krzywych;
- kliniczna wiarygodność długoterminowych prognoz (na podstawie średnio- i długoterminowych danych dotyczących interesującego wskazania), co zostało potwierdzone w wywiadach z ekspertami klinicznymi. Przy wyborze najbardziej wiarygodnych ekstrapolacji uwzględniono opinię ekspertów klinicznych.

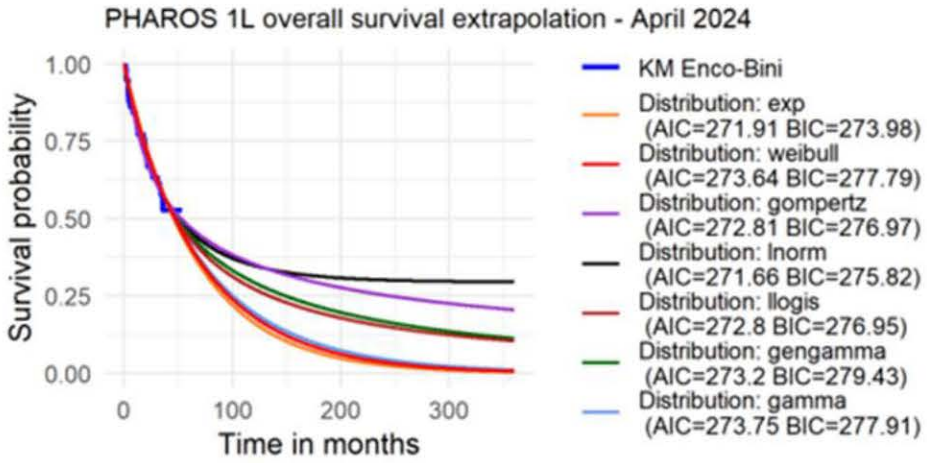
Specyfikacje te opisują podgrupę pacjentów nieleczonych wcześniej w badaniu PHAROS i to samo podejście zastosowano do zalecenia funkcji przeżycia dla pacjentów wcześniej leczonych.

2.3.3 Całkowity czas przeżycia pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem

2.3.3.1 Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem dla OS przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych, ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.



W Tab. 5 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji OS dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych. W tej grupie rozkład logarytmiczno-normalny i wykładniczy zapewniły najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wyniki AIC i BIC.

Tab. 5. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC OS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking
Wykładnicza	271,91	2	273,98	1
Weibulla	273,64	6	277,79	5
Logarytmiczny normlany	271,66	1	275,82	2
Uogólniony gamma	273,20	5	279,43	7
Log-logistyczna	272,80	3	276,96	3
Gompertza	272,81	4	276,97	4
Gamma	273,75	7	277,91	6

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 6 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik przeżywalności całkowitej (OS) dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 6. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	46,0	40,4	16,3	2,6
Weibulla	47,1	42,1	19,6	4,6
Logarytmiczny normlany	49,0	45,2	29,4	16,7
Uogólniony gamma	52,7	47,5	35,3	25,3
Log-logistyczna	47,6	44,0	27,3	15,2
Gompertza	50,6	46,3	34,8	30,2
Gamma	46,7	41,6	18,2	3,6

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Podczas wywiadów z ekspertami klinicznymi opartych na poprzednich danych (2023 r.) jeden z klinicystów opowiedział się za najbardziej pesymistycznymi ekstrapolacjami. Najbardziej pesymistyczne ekstrapolacje uzyskuje się przy użyciu rozkładów Weibulla, gamma i wykładniczego, ponieważ przewidują one najgorsze wskaźniki przeżywalności długoterminowej po 10 i 20 latach. Drugi klinicysta wskazał rozkład Weibulla jako najbardziej prawdopodobny z klinicznego punktu widzenia.

W Tab. 7 przedstawiono wyniki kryteriów wyboru oraz ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu pomiarów dopasowania i opinii ekspertów klinicznych.

Rozkład Weibulla przewiduje 10-letnie wskaźniki przeżywalności na poziomie około 20%, co ogólnie uznano za mało prawdopodobne w warunkach klinicznych. Pozostałe, klinicznie prawdopodobne ekstrapolacje to rozkład gamma i wykładniczy.

Ponieważ rozkład gamma nie wykazuje silnego dopasowania statystycznego, w przeciwieństwie do rozkładu wykładniczego, który uzyskał najwyższy wynik przy uwzględnieniu wyniku BIC i drugi najwyższy wynik przy uwzględnieniu wyniku AIC. Rozkład wykładniczy uznaje się za najbardziej odpowiedni dla całkowitego przeżycia pacjentów nieleczonych wcześniej.

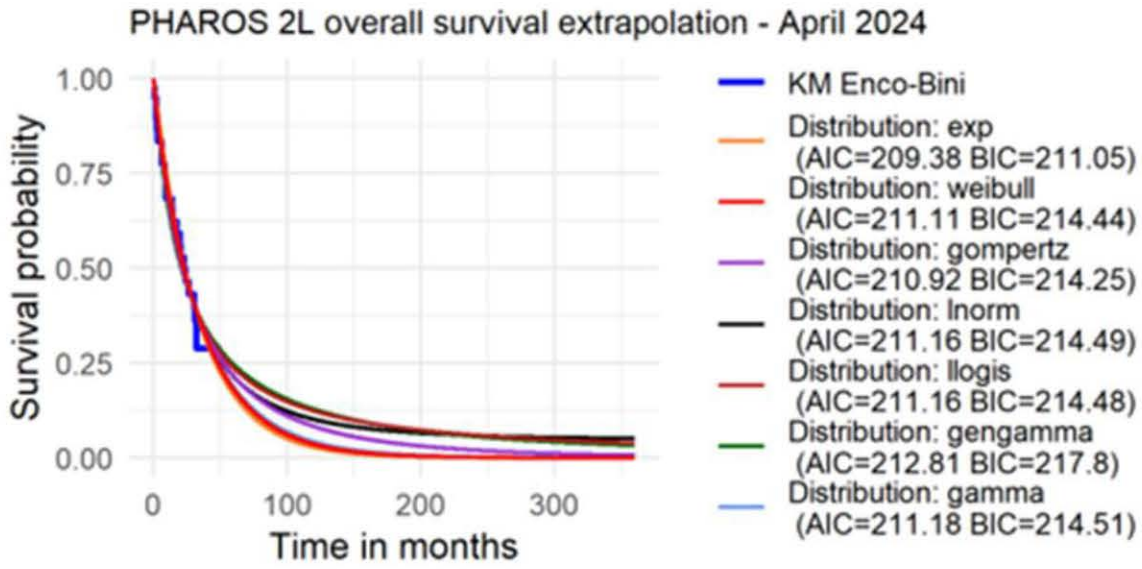
Tab. 7. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej OS: Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej.

Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	Rozkład logarytmiczno-normalny i wykładniczy zapewniły najlepszą dopasowalność przy uwzględnieniu wyniku BIC.
Opinia eksperta klinicznego	Najbardziej pesymistyczny/Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład wykładniczy

2.3.3.2 Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem dla OS przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.



Tab. 8 przedstawia wyniki dopasowania i ich odpowiednie rankingi. Rozkład wykładniczy uzyskał najniższe wyniki AIC i BIC, co sugeruje, że zapewnił on najlepsze dopasowanie przy uwzględnieniu tego pomiaru.

Tab. 8. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC OS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking
Wykładnicza	209,38	1	211,05	1
Weibulla	211,11	3	214,44	3
Logarytmiczny normlany	211,16	5	214,49	5
Uogólniony gamma	212,81	7	217,80	7
Log-logistyczna	211,16	4	214,49	4
Gompertza	210,92	2	214,25	2
Gamma	211,18	6	214,51	6

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 9 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik przeżywalności całkowitej (OS) dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 9. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	23,2	16,7	2,8	0,1
Weibulla	22,8	18,7	4,2	0,3
Logarytmiczny normlany	20,7	24.6	12,8	5,6
Uogólniony gamma	21,6	21,6	8,3	2,0
Log-logistyczna	21,4	23,7	12,3	6,0

Gompertza	21,8	21,5	10,1	5,9
Gamma	23,0	18,1	3,6	0,2

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Podobnie jak w przypadku ekstrapolacji w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej, eksperci kliniczni opowiedzieli się za bardziej pesymistycznymi ekstrapolacjami, a jeden z ekspertów wskazał jako preferowaną dystrybucję Weibulla (w poprzednim zestawieniu danych z 2023 r.).

W Tab. 10 przedstawiono kryteria wyboru i ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu miar dopasowania i opinii ekspertów klinicznych.

Chociaż obaj klinicyści zgodzili się, że najbardziej pesymistyczne ekstrapolacje są prawdopodobnie najbardziej prawdopodobne w przypadku pacjentów wcześniej leczonych, jeden z klinicystów wskazał rozkład Weibulla. Jest to trzecia najbardziej pesymistyczna ekstrapolacja długoterminowa po ekstrapolacjach gamma i wykładniczych.

Wykładnicza jest najbardziej pesymistyczną prognozą i ma najlepsze dopasowanie statystyczne, biorąc pod uwagę zarówno AIC, jak i BIC. Kontrastuje to z rozkładem Weibulla, który ma gorsze dopasowanie statystyczne i wyższy wskaźnik przeżywalności w punkcie czasowym 10 lat. Dlatego w przypadku całkowitej przeżywalności pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni, za najbardziej odpowiednią uznaje się ekstrapolację wykładniczą.

Tab. 10. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej OS: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych.

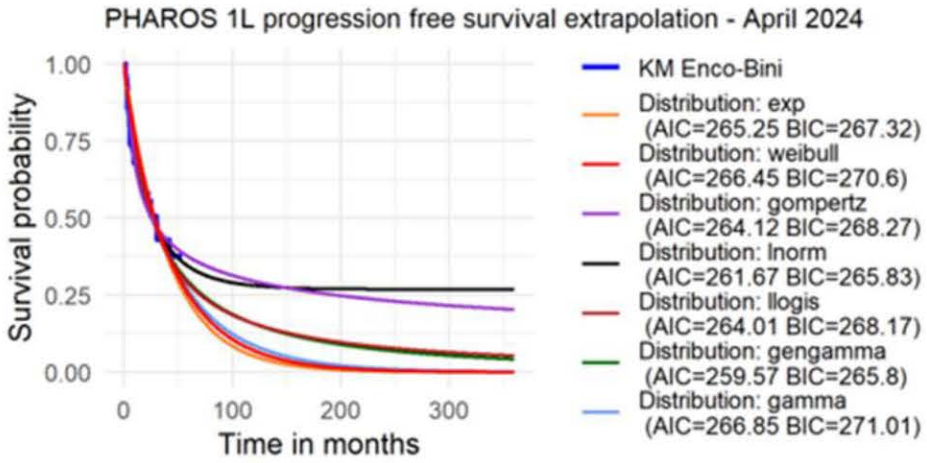
Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	W przypadku uwzględnienia wyniku AIC/BIC najlepszym rozwiązaniem jest model wykładniczy.
Opinia eksperta klinicznego	Najbardziej pesymistyczny/Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład wykładniczy

2.3.4 Przeżycie wolne od progresji

2.3.4.1 Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem dla PFS przedstawiono w Rys. 4.

Rys. 4. Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych, ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.



W Tab. 11 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji OS dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych. W tej grupie rozkłady wykładniczy, logarytmiczno-normalny, logarytmiczno-logistyczny i uogólniony gamma zapewniły najlepszą dopasowalność pod względem wyników AIC i BIC.

Tab. 11. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC PFS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking
Wykładnicza	265,25	5	267,32	3
Weibulla	266,45	6	270,60	6
Logarytmiczny normlany	261,67	2	265,83	2
Uogólniony gamma	259,57	1	265,80	1
Log-logistyczna	264,01	3	268,17	4
Gompertza	264,12	4	268,27	5
Gamma	266,85	7	271,00	7

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 12 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik PFS dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 12. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	28,3	22,8	5,2	0,3
Weibulla	28,3	26,3	8,6	1,1
Logarytmiczny normlany	26,0	29,1	15,7	7,2
Uogólniony gamma	25,1	37,3	29,5	23,3
Log-logistyczna	25,8	28,5	15,7	8,1
Gompertza	26,4	34,2	28,1	26,9

Gamma	28,5	25,1	7,0	0,6

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Eksperci kliniczni ponownie opowiedzieli się za najbardziej pesymistycznymi ekstrapolacjami. Jeden z ekspertów klinicznych wyraźnie zasugerował, że rozkład Weibulla jest najbardziej prawdopodobny z klinicznego punktu widzenia (na podstawie danych z 2023 r.).

W Tab. 13 przedstawiono kryteria wyboru i ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu miar dopasowania i opinii ekspertów klinicznych.

Uogólniona krzywa gamma ma najniższy wynik AIC/BIC, a wykładnicza jest najbardziej pesymistyczną prognozą dla 10- i 20-letnich wskaźników przeżywalności. W tym przypadku rozkład Weibulla uznano za najbardziej odpowiednią ekstrapolację ze względu na opinię ekspertów klinicznych, wizualne dopasowanie do krzywej KM oraz jego zbliżenie do ekstrapolacji wykładniczych we wszystkich kategoriach czasowych.

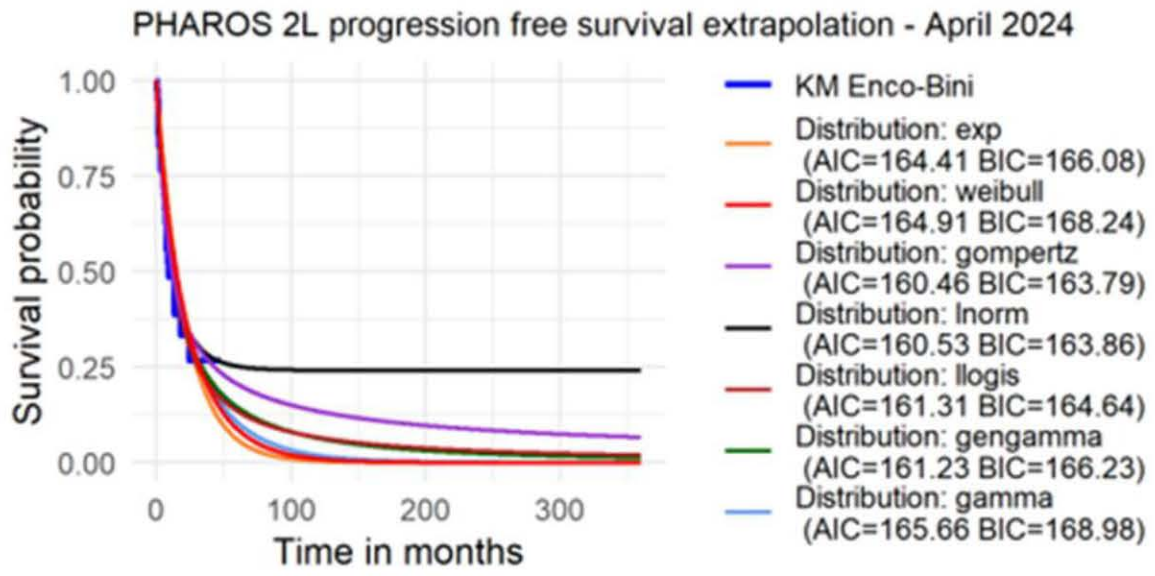
Tab. 13. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej PFS: Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej.

Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	Uogólniona gamma zapewnia najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wynik AIC/BIC.
Opinia eksperta klinicznego	Rozkład Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład Weibulla

2.3.4.2 Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetinybem dla PFS przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.



W Tab. 14 przedstawiono wyniki AIC i BIC dla ekstrapolacji PFS dla podgrupy wcześniej leczonych pacjentów. W tej grupie rozkład logarytmiczno-normalny zapewnił najlepszą dopasowalność przy uwzględnieniu pomiarów AIC i BIC. Dlatego też rozkład logarytmiczno-normalny uznaje się za odpowiedni, biorąc pod uwagę wyłącznie wskaźniki dopasowalności.

Tab. 14. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC PFS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking
Wykładnicza	164,41	5	166,08	4
Weibulla	164,91	6	168,24	6
Logarytmiczny normlany	160,53	2	163,86	2
Uogólniony gamma	161,23	3	166,23	5
Log-logistyczna	161,31	4	164,64	3
Gompertza	160,46	1	163,79	1
Gamma	165,66	7	168,98	7

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 15 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik PFS dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 15. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	14,9	6,1	0,4	0,0
Weibulla	14,3	10,6	1,9	0,1
Logarytmiczny normlany	12,4	14,5	6,4	2,3
Uogólniony gamma	11,5	20,6	13,4	8,6
Log-logistyczna	12,0	13,5	6,6	3,1
Gompertza	11,5	25,2	24,2	24,1
Gamma	14,7	8,8	1,0	0,0

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Eksperci kliniczni uznali bardziej pesymistyczne ekstrapolacje za bardziej prawdopodobne z klinicznego punktu widzenia; rozkład Weibulla został uznany za najbardziej prawdopodobny z klinicznego punktu widzenia. W Tab. 16 przedstawiono kryteria wyboru i ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu pomiarów dopasowania i opinii ekspertów klinicznych.

Chociaż rozkład logarytmiczno-normalny zapewnia najlepsze dopasowanie statystyczne zgodnie z wynikami AIC i BIC (po rozkładzie Gompertza, który jest nieprawdopodobny), przewiduje się, że 10- i 20-letnie przeżycie będzie bardzo podobne do podgrupy pacjentów nieleczonych, co uznaje się za nieprawdopodobne. W tym przypadku rozkład Weibulla jest zalecany jako najbardziej odpowiedni ze względu na opinię ekspertów klinicznych dotyczącą prawdopodobieństwa klinicznego.

Tab. 16. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej PFS: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych.

Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	Gompertz zapewnia najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wynik AIC/BIC.
Opinia eksperta klinicznego	Rozkład Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład Weibulla

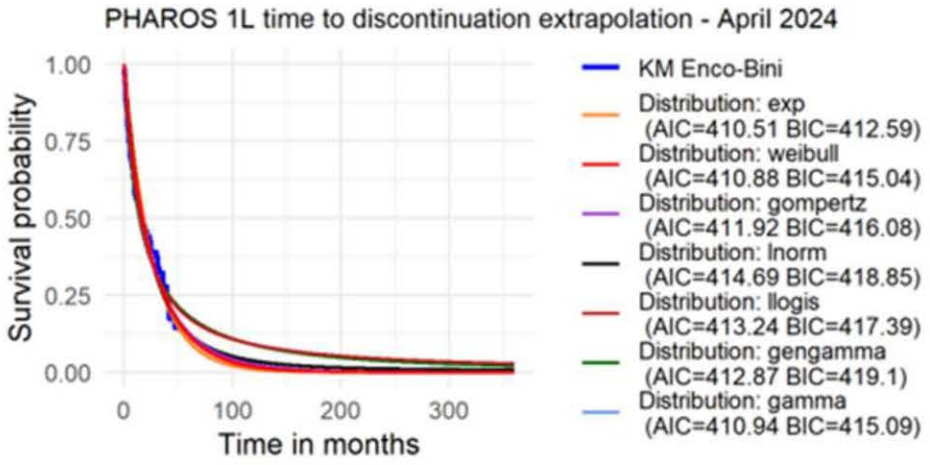
2.3.5 Czas do przerwania leczenia

Pacjenci uczestniczący w badaniu PHAROS mogli przerwać leczenie w dowolnym momencie z różnych powodów, takich jak działania niepożądane, postęp choroby, preferencje badacza lub pacjenta. Dlatego też, zamiast zakładać, że leczenie zostało przerwane z powodu postępu choroby, przeanalizowano czas do przerwania leczenia (TTD), aby lepiej oszacować czas trwania leczenia i uzyskać jak najdokładniejsze dane dotyczące kosztów związanych z leczeniem podstawowym. W niniejszej sekcji przedstawiono różne funkcje parametryczne dla TTD dla obu podgrup.

2.3.5.1 Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w odniesieniu do TTD przedstawiono na Rys. 6. W badaniu PHAROS (dane z kwietnia 2024 r.) mediana TTD osiągnęła 16,26 miesiąca.

Rys. 6. Populacja nieleczona wcześniej, ekstrapolacja TTD - rozkłady standardowe.



W Tab. 17 przedstawiono wyniki dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. W tej grupie rozkład Gompertza zapewnił najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę zarówno wyniki AIC, jak i BIC.

Tab. 17. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC TTD ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking

Wykładnicza	410,51	1	412,59	1
Weibulla	410,88	2	415,04	2
Logarytmiczny normlany	414,69	7	418,85	6
Uogólniony gamma	412,87	5	419,10	7
Log-logistyczna	413,24	6	417,39	5
Gompertza	411,92	4	416,08	4
Gamma	410,94	3	415,09	3

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 18 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik TTD dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 18. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	18,2	10,0	1,0	0,0
Weibulla	16,8	12,4	2,3	0,1
Logarytmiczny normlany	14,3	18,1	8,9	3,7
Uogólniony gamma	16,6	12,7	2,6	0,2
Log-logistyczna	15,2	17,6	9,0	4,3
Gompertza	16,8	12,6	3,7	1,2
Gamma	17,0	11,9	1,8	0,0

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Eksperci kliniczni ponownie skłaniali się ku najbardziej pesymistycznym ekstrapolacjom ze względu na ciężkość choroby, a rozkład Weibulla został uznany za najbardziej prawdopodobny klinicznie. W Tab. 19 przedstawiono kryteria wyboru i ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu pomiarów dopasowania i opinii ekspertów klinicznych. W tym przypadku rozkład Weibulla uznano za najbardziej odpowiedni ze względu na opinię ekspertów klinicznych, ponadto rozkład log-logistyczny zapewnia najlepsze dopasowanie, ale ma mniej prawdopodobne klinicznie wskaźniki przeżywalności 10- i 20-letniej w porównaniu z rozkładem Weibulla.

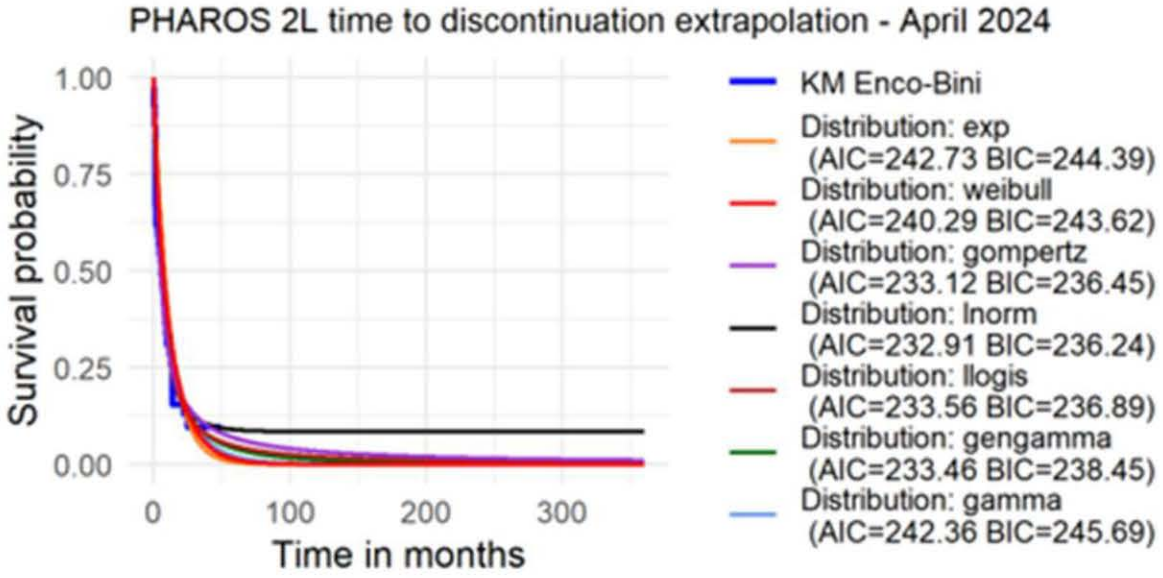
Tab. 19. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej TTD: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych.

Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	Rozkład wykładniczy zapewnia najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę wynik AIC/BIC.
Opinia eksperta klinicznego	Rozkład Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład Weibulla

2.3.5.2 Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych

Różne dopasowania funkcji parametrycznych dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem dla TTD przedstawiono na Rys. 7. W badaniu PHAROS (dane z kwietnia 2024 r.) mediana TTD osiągnęła 5,52 miesiąca.

Rys. 7. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja TTD dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem.



W Tab. 20Tab. 14 przedstawiono wyniki dopasowania AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD wcześniej leczonej podgrupy. W tej grupie rozkład logarytmiczno-normalny zapewnił najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę zarówno wyniki AIC, jak i BIC.

Tab. 20. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC TTD ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem.

Dystrubucja	AIC	Ranking	BIC	Ranking
Wykładnicza	242,73	7	244,39	6
Weibulla	240,29	5	243,62	5
Logarytmiczny normlany	232,91	1	236,24	1
Uogólniony gamma	233,46	3	238,45	4
Log-logistyczna	233,56	4	236,89	3
Gompertza	233,12	2	236,45	2
Gamma	242,36	6	245,69	7

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Tab. 21 przedstawia medianę, 5-, 10- i 20-letni wskaźnik TTD dla każdego z rozpatrywanych powyżej rozkładów.

Tab. 21. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych.

Dystrubucja	Mediana długości przeżycia (miesiące)	5 lat (%)	10 lat (%)	20 lat (%)
Wykładnicza	8,0	0,5	0,0	0,0
Weibulla	6,4	2,0	0,1	0,0
Logarytmiczny normlany	5,5	4,0	1,2	0,3
Uogólniony gamma	4,8	6,7	3,4	1,7
Log-logistyczna	5,3	4,7	2,1	0,9
Gompertza	5,3	9,0	8,5	8,5
Gamma	7,1	1,3	0,0	0,0

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*); BIC - kryterium informacyjne Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Eksperci kliniczni (na podstawie danych z lipca 2023 r.) opowiedzieli się za rozkładami w dolnej części wykresu, a konkretnie za najbardziej pesymistycznymi rozkładami, czyli rozkładami Weibulla. W Tab. 22 przedstawiono kryteria wyboru i ostateczną ekstrapolację uznaną za najbardziej odpowiednią po uwzględnieniu pomiarów dopasowania i opinii ekspertów klinicznych. W tym przypadku, mimo że rozkład logarytmiczno-normalny zapewnia lepsze dopasowanie statystyczne na podstawie wyników AIC i BIC, eksperci kliniczni wybrali rozkład Weibulla, który ma podobną długoterminową stopę ekstrapolacji do rozkładu logarytmiczno-normalnego i dlatego jest uważany za bardziej odpowiedni.

Tab. 22. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej TTD: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych.

Kryteria wyboru	Wynik
Testy statystyczne	Rozkład logarytmiczno-normalny zapewnia najlepsze dopasowanie, biorąc pod uwagę zarówno AIC, jak i BIC.
Opinia eksperta klinicznego	Rozkład Weibulla
Ogólna ocena	Rozkład Weibulla

2.3.6 Względna skuteczność leczenia przy użyciu pośredniego porównania terapii

2.3.6.1 Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej

Porównanie enkorafenibu z binimetynibem (PHAROS) z pembrolizumabem z chemioterapią (FLATIRON)

Tab. 23 przedstawia wyniki MAIC dla analizy podstawowej, która obejmuje wszystkie czynniki korygujące. Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności terapii immunologicznej.

Tab. 23. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Porównanie pośrednie	PFS [CI 95%]	OS [CI 95%]
Analiza podstawowa: MAIC z wykorzystaniem wszystkich współczynników korygujących	[redacted]	[redacted]

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*)

Porównanie enkorafenibu z binimetynibem (PHAROS) z chemioterapią (KEYNOTE-189)

Tab. 24 przedstawia wyniki porównania pośredniego dla analizy podstawowej.

Tab. 24. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z chemioterapią w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Porównanie pośrednie	PFS [CI95%]	OS [CI95%]
Analiza podstawowa; porównanie pośrednie	[redacted]	[redacted]

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*)

Nie użyto danych z badania FLATIRON raportowanych w analizie klinicznej, ponieważ na podstawie tych danych terapia chemioterapią ma lepsze efekty od immunoterapii, a w świetle dowodów naukowych, immunoterapia jest istotnie statystycznie lepsza od chemioterapii (badanie KEYNOTE-024). Na podstawie tych informacji, w modelu użyto dane, które pierwotnie były w modelu na podstawie badania KEYNOTE-189.

2.3.6.2 Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych

Porównanie enkorafenibu z binimetynibem (PHAROS) oraz immunoterapia (FLATIRON)

W Tab. 25 przedstawiono wyniki MAIC dla analizy podstawowej, która obejmuje wszystkie czynniki korygujące. Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności monoterapii immunologicznej.

Tab. 25. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z immunoterapią w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych.

Porównanie pośrednie	PFS [CI95%]	OS [CI95%]
Analiza podstawowa; podwójne porównanie pośrednie	[redacted]	[redacted]

OS - przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-Free Survival*)

Poprawność założenia proporcjonalnego zagrożenia została oceniona graficznie za pomocą wykresów log-log i przetestowana za pomocą reszt Schoenfelda. Równoległe krzywe między grupami wskazują na proporcjonalne zagrożenia. Ta ocena graficzna ma charakter głównie orientacyjny i jest uzupełniona testem reszt Schoenfelda, gdzie nieistotna wartość *p* wskazuje, że założenie PH nie zostało naruszone. Analizę tę przeprowadzono dwukrotnie, raz na danych nieważonych (porównanie nieskorygowane) i raz na danych ważonych

(porównanie skorygowane). Na podstawie tych wyników stosujemy współczynniki ryzyka w całym horyzoncie czasowym.

Porównanie enkorafenibu z binimetynibem (PHAROS) z chemioterapią (KEYNOTE-189)

Założenia identyczne jak w przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych.

2.3.7 Kolejne linie terapii

Odsetki oraz rozkład stosowania kolejnych linii terapii zostały określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych i znajdują się w Tab. 26 i Tab. 27.

Tab. 26. Kolejne terapie w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Kolejne terapie	enkorafenib+ binimetynib		pembrolizumab		atezolizumab		Pemetreksed +cisplatyna		Pemetreksed +karboplatyna		pembrolizumab+cisplatyna		pembrolizumab+karboplatyna		nivwlumab+ipilimumab+cisplatyna		niwolumab+ipilimumab+karboplatyna		Cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna		Cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna		Chemioterapia		cemiplimab	
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia spośród tych, u których nastąpiła progresja choroby																										
enkorafenib+binimetynib																										
atezolizumab																										
nivwlumab																										
Pemetreksed+cisplatyna																										
Pemetreksed+karboplatyna																										
Chemioterapia																										

W podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych czas trwania kolejnego leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem opiera się na danych PHAROS (mediana 10 tygodni). Ze względu na brak danych zakładamy, że leki porównawcze mają taki sam czas trwania leczenia jak enkorafenib w połączeniu z binimetynibem.

Tab. 27. Kolejne terapie w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych.

Kolejne terapie	enkorafenib+binimetynib	atezolizumab	niwolumab	chemioterapia
Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia spośród tych, u których nastąpiła progresja choroby				

Kolejne terapie	enkorafenib+binimetynib		atezolizumab		niwolumab		chemioterapia	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
enkorafenib+binimetynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
atezolizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
nivwlumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetreksed+cisplatyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pemetreksed+karboplatyna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Chemioterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W podgrupie pacjentów wcześniej leczonych czas trwania kolejnego leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binemitynibem opiera się na danych PHAROS (13,99 tygodnia). Ze względu na brak danych zakładamy, że leki porównawcze mają taki sam czas trwania leczenia jak enkorafenib w połączeniu z binemitynibem.

2.3.8 Śmiertelność ogółu populacji

Dostosowania śmiertelności ogólnej zostały dokonane z wykorzystaniem danych dotyczących śmiertelności populacji ogólnej. W analizie podstawowej zastosowano śmiertelność populacji ogólnej jako ograniczenie dla całkowitego przeżycia (OS) pacjentów we wszystkich ramionach leczenia; ryzyko zgonu pacjentów nie mogło być niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej (dopasowanej pod względem wieku i płci). Dane dotyczące śmiertelności populacji ogólnej z 2023 roku zostały pozyskane z tablic trwania życia opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny [GUS 2023].

2.3.9 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane uwzględniono w celu odzwierciedlenia kosztów opieki zdrowotnej i utraty jakości życia związanej ze zdrowiem spowodowanej toksycznością związaną z każdą grupą terapeutyczną. Zgodnie z poprzednimi analizami przeprowadzonymi przez NICE kryteria wyboru zdarzeń niepożądanych uwzględniają zdarzenia związane z leczeniem (w miarę możliwości), o nasileniu trzeciego stopnia lub wyższym, które wystąpiły u ≥5% pacjentów [NICE ATE, NICE NIWO].

Działania niepożądane związane z leczeniem enkorafenibem w skojarzeniu z binemitynibem pochodzą z badania klinicznego PHAROS, a dane dotyczące innych terapii pochodzą z innych badań (źródła podane w tabeli poniżej).

Tab. 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej.

Stopień ¾ TEAEs	enkorafenib +binimetynib	pembrolizumab	atezolizumab	Pemetreksed+cisplatyna	Pemetreksed+karboplatyna	pembrolizumab+cisplatyna	pembrolizumab+karboplatyna	nivwlumab+ipilimumab +cisplatyna	niwolumab+ipilimumab +karboplatyna	Cemiplimab +pemetreksed+cisplatyna	Cemiplimab +pemetreksed+karboplatyna	Chemioterapia	cemiplimab
Źródło	PHAROS (dane 22 września 2022)	Gandhi 2018	Herbst 2020	Garassino 2023	Garassino, 2023	Garassino 2023	Garassino 2023	Kenemans 2009	Kenemans 2009	Gogishvili 2022	Gogishvili 2022	Garassino 2023	Reck 2016
Ból brzucha	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	8,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,00%	1,00%	2,20%	2,10%	0,00%	0,00%
Niedokrwistość	20,30%	16,30%	1,70%	17,80%	17,80%	19,00%	19,00%	6,00%	6,00%	9,90%	6,30%	17,80%	0,00%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	11,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,30%	0,00%	0,00%	0,00%
Osłabienie	0,00%	0,00%	0,00%	3,50%	3,50%	6,70%	6,70%	0,00%	0,00%	1,90%	0,00%	3,50%	0,00%
Bóle stawów	0,00%	0,00%	0,00%	0,50%	0,50%	1,20%	1,20%	0,00%	0,00%	0,60%	0,00%	0,50%	0,00%
Ból pleców	0,00%	0,00%	0,00%	2,00%	2,00%	1,70%	1,70%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,00%	0,00%
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi	5,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Stopień ¾ TEAEs	enkorafenib +binimetynib	pembrolizumab	atezolizumab	Pemetreksed+cisplatyna	Pemetreksed+karboplatyna	pembrolizumab+cisplatyna	pembrolizumab+karboplatyna	nivwlumab+ipilimumab+cisplatyna	niwolumab+ipilimumab+karboplatyna	Cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna	Cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna	Chemioterapia	cemiplimab
Zapalenie jelita grubego	5,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,70%	1,70%	1,00%	1,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,30%
Zaparcia	0,00%	0,00%	0,00%	0,50%	0,50%	1,00%	1,00%	0,00%	0,00%	0,30%	0,00%	0,50%	0,00%
Biegunka	6,80%	5,20%	0,00%	3,00%	3,00%	5,20%	5,20%	4,00%	4,00%	1,30%	4,20%	3,00%	3,90%
Duszność	5,10%	0,00%	0,00%	4,00%	4,00%	4,20%	4,20%	0,00%	0,00%	2,20%	0,00%	4,00%	0,00%
Zmęczenie	0,00%	5,70%	0,70%	3,50%	3,50%	7,70%	7,70%	2,00%	2,00%	2,20%	0,00%	3,50%	10,40%
Podwyższony poziom gamma-glutationylotransferazy	5,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nadciśnienie	8,50%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Hiponatremia	8,50%	0,00%	2,10%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom lipazy	18,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,00%	5,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba limfocytów	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	14,60%	0,00%	0,00%
Nudności	5,10%	3,50%	0,30%	4,00%	4,00%	3,50%	3,50%	1,00%	1,00%	0,00%	2,10%	4,00%	9,70%
Neutropenia	0,00%	15,80%	0,00%	11,90%	11,90%	16,80%	16,80%	4,00%	4,00%	5,80%	14,60%	11,90%	0,00%
Zmniejszona liczba neutrofili	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	22,90%	22,90%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00%	7,90%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,30%	8,30%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	5,10%	0,00%	2,40%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,10%	2,10%	0,00%	2,60%
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	14,60%	14,60%	0,00%	0,00%

Stopień ¾ TEAEs	enkorafenib +binimetynib	pembrolizumab	atezolizumab	Pemetreksed+cisplatyna	Pemetreksed+karboplatyna	pembrolizumab+cisplatyna	pembrolizumab+karboplatyna	nivwlumab+ipilimumab +cisplatyna	niwolumab+ipilimumab +karboplatyna	Cemiplimab +pemetreksed+cisplatyna	Cemiplimab +pemetreksed+karboplatyna	Chemioterapia	cemiplimab
Zmniejszony apetyt	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,00%	1,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,60%	2,60%	0,00%	0,00%
Zmniejszenie masy ciała	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,30%	1,30%	0,00%	0,00%

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów leczonych wcześniej.

Stopień ¾ TEAEs	enkorafenib+binimetynib	atezolizumab	niwolumab	Chemioterapia
Źródło	PHAROS (dane 22 września 2022)	Xu 2023	Gettinger 2016	Reck 2016
Ból brzucha	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	2,60%	0,00%	0,00%	0,00%
Niedokrwistość	5,10%	2,90%	0,00%	1,60%
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	2,60%	0,00%	0,00%	0,00%
Osłabienie	7,70%	0,00%	0,00%	1,90%
Bóle stawów	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból pleców	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie jelita grubego	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zaparcia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Biegunka	7,70%	0,60%	2,00%	2,30%
Duszność	15,40%	1,50%	0,00%	0,00%
Zmęczenie	7,70%	0,20%	0,00%	3,60%

Stopień ¾ TEAEs	enkorafenib+binimetynib	atezolizumab	niwolumab	Chemioterapia
Podwyższony poziom gamma-glutationylotransferazy	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nadciśnienie	5,10%	0,00%	0,00%	0,00%
Hiponatremia	12,80%	0,00%	0,00%	0,00%
Podwyższony poziom lipazy	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba limfocytów	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Nudności	2,60%	0,00%	0,00%	0,30%
Neutropenia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba neutrofili	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	0,00%	4,40%	0,00%	0,00%
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszony apetyt	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Trombocytopenia	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmniejszenie masy ciała	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

2.4 Użyteczności

Jakość życia związana ze zdrowiem kohorty w horyzoncie czasowym modelu została uwzględniona poprzez przypisanie wartości użyteczności każdemu stanowi zdrowia.

2.4.1 Jakość życia związana ze zdrowiem

W badaniu PHAROS nie przeprowadzono pomiarów wyników zgłaszanych przez pacjentów w celu uchwycenia użyteczności leczenia. Aby uchwycić dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem i użyteczności, wykorzystano dane z raportu NICE dla skojarzenia dabrafenibu z trametynibem [NICE Dabra+tram]. W przypadku drugiej linii leczenia wykorzystano użyteczność po progresji choroby dla stanu przed progresją, a użyteczność po progresji choroby została określona na podstawie opinii ekspertów klinicznych przekazanych przez twórców modelu ekonomicznego ([redacted]). Użyto kwestionariusza EQ-5D.

Zastosowanie wartości użyteczności dla wszystkich terapii jest podejściem konserwatywnym, ponieważ można oczekiwać, że schematy chemioterapii będą miały niższy wpływ na jakość życia niż enkorafenib w połączeniu z binemitynibem.

Tab. 30. Wartości użyteczności w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych.

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Bez progresji	0,71	NICE Dabra+tram
Postępująca choroba	0,63	NICE Dabra+tram

Tab. 31. Wartości użyteczności w populacji pacjentów wcześniej leczonych .

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Bez progresji	0,63	NICE Dabra+tram
Postępująca choroba	[redacted]	Opinia ekspertów

2.4.2 Dekrementy użyteczności zdarzeń niepożądanych

Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi jest wykorzystywany do uchwycenia negatywnego wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia związaną ze zdrowiem. Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono dla podgrup pacjentów wcześniej nieleczonych i wcześniej leczonych, odpowiednio w Tab. 28 i Tab. 29. Dane dotyczące dekrementów użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przedstawiono w Tab. 32. Dane dotyczące dekrementów użyteczności zostały zidentyfikowane na podstawie literatury oraz raportów NICE.

Dekrementy użyteczności zdarzeń niepożądanych i czas trwania każdego zdarzenia niepożądanego przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 32. Dekrementy użyteczności zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement	Źródło	Czas (dni)	Źródło
Ból brzucha	-0,069	NICE Dabra+tram	31	NICE Dabra+tram

Zdarzenie niepożądane	Dekrement	Źródło	Czas (dni)	Źródło
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	-0,050	NICE Dabra+tram	54,8	NICE Dabra+tram
Niedokrwistość	-0,073	NICE Dabra+tram	3	NICE Dabra+tram
Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej	-0,051	NICE Dabra+tram	54,8	NICE Dabra+tram
Osłabienie	-0,073	NICE Dabra+tram	52	NICE Dabra+tram
Bóle stawów	-0,069	NICE Dabra+tram	31	NICE Dabra+tram
Ból pleców	-0,069	Założono, że jest to to samo co ból brzucha.	31	Założono, że jest to to samo co ból brzucha.
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	-0,050	Założono, że jest to to samo co podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej.	54,8	NICE Tepo
Podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej we krwi	-0,050	Założono, że jest to to samo co ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe.	30	NICE Sema
Zapalenie jelita grubego	-0,110	Założono, że jest to to samo co biegunka.	3	NICE Tepo
Zaparcia	-0,047	Założono, że jest to to samo co biegunka.	3	Założono, że jest to to samo co biegunka.
Biegunka	-0,047	NICE Tepo	3	NICE Tepo
Duszność	-0,050	NICE Tepo	18,8	Doyle 2008
Zmęczenie	-0,073	NICE Tepo	212	NICE Tepo
Podwyższony poziom gamma-glutamylotransferazy	-0,050	Założono, że jest taki sam jak podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej.	54,8	NICE Tepo
Nadciśnienie tętnicze	-0,030	NICE Tepo	150	NICE Tepo
Hiponatremia	-0,030	NICE Dabra+tram	183,4	NICE Dabra+tram
Podwyższony poziom lipazy	-0,050	Założono, że jest taki sam jak podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej.	54,8	NICE Tepo
Zmniejszona liczba limfocytów	-0,167	Wilder 2021	10	Założenie takie samo jak zmniejszenie liczby neutrofili
Nudności	-0,048	NICE Tepo	10,5	NICE Tepo
Neutropenia	-0,090	NICE Dabra+tram	158	NICE Dabra+tram
Zmniejszona liczba neutrofili	-0,090	NICE Dabra+tram	158	NICE Dabra+tram
Zmniejszona liczba płytek krwi	-0,167	Wilder 2021	158	Założenie takie samo jak zmniejszenie liczby neutrofili
Zapalenie płuc	-0,008	NICE Tepo	19,6	NICE Tepo
Zmniejszona liczba białych krwinek	-0,090	NICE Dabra+tram	158	NICE Dabra+tram
Zmniejszony apetyt	-0,085	NICE Dabra+tram	10,5	NICE Dabra+tram
Trombocytopenia	-0,003	NICE Dabra+tram	37,2	NICE Dabra+tram
Zmniejszenie masy ciała	0,000	NICE Dabra+tram	0	NICE Dabra+tram

2.4.3 Współczynniki użyteczności skorygowane o wiek

W modelu uwzględniono użyteczność skorygowaną o wiek, aby uwzględnić ogólny spadek jakości życia populacji wraz z wiekiem. Funkcja ta była elastyczna i umożliwiała zastosowanie mnożnika opartego na wieku, zmniejszenia opartego na wieku oraz ograniczenia opartego na wieku. Opcje te opisano poniżej:

- Mnożnik użyteczności: użyteczność pacjenta zmniejsza się w takim samym tempie jak użyteczność ogółu populacji.
- Obniżenie użyteczności: użyteczność pacjenta zmniejsza się w takim samym stopniu bezwzględnym jak użyteczność ogółu populacji.
- Limit użyteczności: użyteczność pacjenta jest ograniczona przez użyteczność ogółu populacji skorygowaną o wiek (normy użyteczności oparte na wieku).

Zgodnie z dokumentem NICE 2023 oraz publikacją Alava 2022, w przypadku podstawowym zastosowano mnożniki użyteczności oparte na wieku.

Dane dotyczące użyteczności dla ogółu populacji Polski zaczerpnięto z publikacji Golicki 2015.

2.5 Struktura zużycia zasobów i kosztów

Parametry kosztów uwzględnione w modelu obejmowały nabywanie i podawanie leków (leczenie pierwszego rzutu, drugiego rzutu i kolejne), wykorzystanie zasobów związanych z leczeniem choroby w zależności od stadium zaawansowania, postępowanie w przypadku zdarzeń niepożądanych, badania biomarkerów oraz opiekę terminalną.

Dane dotyczące kosztów uzyskano z publicznie dostępnych danych NFZ, AOTMiT oraz MZ. Obejmowały one koszty podawania leków, zdarzeń niepożądanych i wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej. W celu uzupełnienia tych danych, wykorzystano odpowiedzi z ankiety ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe.

2.5.1 Koszty nabycia leków

2.5.1.1 Schematy dawkowania

Koszty nabycia leków zostały obliczone dla każdego leczenia przy użyciu odpowiednich schematów dawkowania i czasów trwania leczenia. Patrz Tab. 33.

Tab. 33. Dawkowanie interwencji i technologii opcjonalnych w modelu.

Lek	Dawka	Harmonogram	Źródło
Enkorafenib + Binimetynib	Enkorafenib 450 mg (6×75 mg) Binimetynib 45 mg (3×15 mg ×2)	Enkorafenib: raz dziennie Binimetynib: dwa razy dziennie	Badanie PHAROS
Pembrolizumab	200 mg	Co 3 tyg.	ChPL Pembrolizumab
Pemetreksed	500 mg/m^2	Co 3 tyg.	Chpl Pemetreksed
Cisplatyna	75 mg/m^2	Co 3 tyg.	Chpl Cisplatyna
Niwolumab	240 mg	Co 2 tygodnie	Chpl Niwolumab
Karboplatyna	400 mg/m^2	Co 3 tyg.	Chpl Karboplatyna

Lek	Dawka	Harmonogram	Źródło
Ipilimumab	1 mg/kg	Co 6 tyg.	ChPL Ipilimumab
Atezolizumab	840 mg	Co 2 tyg.	ChPL Atezolizumab
Docetaksel	75 mg/m^2	Co 3 tyg.	Chpl Docetaksel
Gemcytabina	1000 mg/m^2	Co 1 tydz.	Chpl Gemcytabina
Winorelbina	30 mg/kg	Co 1 tydz.	Chpl Winorelbina
Cemiplimab	350 mg	Co 3 tyg.	ChPL Cemiplimab

2.5.1.2 Kolejne terapie

Koszty kolejnych terapii są ustalane na podstawie ich cen nabycia i kosztów administracji. Koszty te są traktowane jako jednorazowe koszty związane z kolejną terapią w momencie progresji choroby. Podejście to jest zgodne z poprzednimi wnioskami HTA [NICE Dabra+tram].

2.5.1.3 Współdzielenie fiolek

W modelu zakłada się pełne współdzielenie fiolek, co oznacza, że nie dopuszcza się żadnych strat.

2.5.1.4 Względna intensywność dawki

Dane dotyczące względnej intensywności dawki dla poszczególnych terapii pochodzą z badania PHAROS lub NICE Dabra+tram. Względna intensywność dawki ma wpływ wyłącznie na koszty leków i jest stosowana do dawki w miligramach na podanie przed przypisaniem wymaganej liczby fiolek. W Tab. 34 przedstawiono podsumowanie terapii uwzględnionych w modelu oraz odpowiadających im poziomów względnej intensywności dawki. W przypadku technologii opcjonalnych przyjęto, że względna intensywność dawki jest taka sama jak w przypadku pembrolizumabu.

Tab. 34. Względna intensywność dawki.

Lek	Względna intensywność dawki	Źródło
Enkorafenib	85,8%	Badanie PHAROS
Binimetynib	84,7%	Badanie PHAROS
Pembrolizumab	95,6%	NICE Dabra+tram
Pemetreksed		Założenie, że jest taki sam jak pembrolizumab
Cisplatyna		
Niwolumab		
Karboplatyna		
Ipilimumab		
Atezolizumab		
Docetaksel		
Gemcytabina		
Winorelbina		
Cemiplimab		

2.5.1.5 Koszty leków

Koszty nabycia wszystkich leków pochodzą z najnowszego Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ].

W modelu możliwe jest zastosowanie cen rzeczywistych (z RSS). Koszty nabycia leków dla kombinacji enkorafenib + binimetynib pochodzą od Wnioskodawcy. Natomiast koszty pozostałych terapii zostały wyliczone na podstawie Uchwały Nr 5/2025/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r., kwoty refundacji za styczeń-czerwiec 2025 r. oraz komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r. [Uchwała NFZ, Raport NFZ, Komunikat NFZ].

Tab. 35. Koszty leków za mg.

Lek	Cena za mg bez RSS	Źródło	Cena za mg z RSS	Źródło
Enkorafenib	[redacted]	Obwieszczenie MZ	[redacted]	Dane od Wnioskodawcy
Binimetynib	[redacted]		[redacted]	Dane od Wnioskodawcy
Pembrolizumab	149,28 PLN		69,37 PLN	Uchwała NFZ, Raport NFZ
Pemetreksed	1,36 PLN		0,43 PLN	Komunikat NFZ
Cisplatyna	0,66 PLN		0,63 PLN	Komunikat NFZ
Niwolumab	67,72 PLN		37,36 PLN	Uchwała NFZ, Raport NFZ
Karboplatyna	0,31 PLN		0,25 PLN	Komunikat NFZ
Ipilimumab	272,79 PLN		54,62 PLN	Uchwała NFZ, Raport NFZ
Atezolizumab	14,91 PLN		7,94 PLN	Uchwała NFZ, Raport NFZ
Docetaksel	1,72 PLN		1,20 PLN	Komunikat NFZ
Gemcytabina	0,09 PLN		0,07 PLN	Komunikat NFZ
Winorelbina	2,29 PLN		2,14 PLN	Komunikat NFZ
Cemiplimab	46,45 PLN		27,89 PLN	Uchwała NFZ, Raport NFZ

2.5.2 Koszty podania leków

Koszt podania leczenia w programie lekowym B.6. został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczeń „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu /hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu" oraz „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" pochodzących z zarządzenia 93/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Na podstawie Uchwały NFZ za II kwartał 2025 r. oszacowano średni koszt leczenia, ważony liczbą udzielonych świadczeń. Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,77 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.

Koszt podania leczenia w ramach chemioterapii został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków" pochodzących z zarządzenia nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo, zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,0 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie SUBSTANCJE CZYNNE W CHEMIOTERAPII W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.

Koszt podania leków doustnych został wyzerowany.

Tab. 36. Koszt podania leków.

Leczenie	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Liczba świadczeń	Skorygowany koszt
Program lekowy	5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,77 PLN	31 207,00	732,87 PLN
	5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu				
	5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,77 PLN	7 414,06	
Chemioterapia	5.08.05.0000175 hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,00 PLN	-	390,00 PLN
Leki doustne	-	-	-	-	0,00 PLN

2.5.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3.+ stopnia nasilenia. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.9. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (dane za rok 2023) oraz

informacje przedstawione w załączniku 1a do zarządzenia nr 57/2025/DSOZ i w załączniku 1c do zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, w ramach której odbywa się leczenie pacjenta z danym zdarzeniem. W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni koszt leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

Koszt jednostkowy zdarzenia niepożądanego stosuje się do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w każdej grupie terapeutycznej, a całkowite koszty zdarzeń niepożądanych stosuje się jako koszt jednorazowy w cyklu rozpoczęcia leczenia (tj. pierwszym cyklu modelu).

Tab. 37 przedstawia koszty jednostkowe zastosowane w modelu.

Tab. 37. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Wartość punktowa grupy JGP z zarządzenia	Koszt punktu *	Koszt skorygowany [PLN]	Koszy uwzględniony w analizie [PLN]
Ból brzucha	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 415	1,84	4 443,60	4 443,60
Anemia	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	9 862	1,84	18 146,08	9 764,64
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	417	1,84	767,28	
Bóle stawów	H89 CHOROBY NIEZAPALNE KOŚCI I STAWÓW	26 717	3 182	1,84	5 854,88	6 669,77
	H88 CHOROBY INFEKCYJNE KOŚCI I STAWÓW	3 736	5 246	1,84	9 652,64	
	H87 CHOROBY ZAPALNE STAWÓW I TKANKI ŁĄCZNEJ	51 511	3 737	1,84	6 876,08	
Ból pleców	H56C ZESPOŁY BÓLOWE KRĘGOSLUPA < 4 DNI	2 142	709	1,84	1 304,56	2 274,94
	H56D ZESPOŁY BÓLOWE KRĘGOSŁUPA >3 DNI	2 113	1 771	1,84	3 258,64	
Zapalenie jelita grubego	F58E CHOROBY ZAPALNE JELIT > 65 R.Ż	17 189	7 074	1,84	13 016,16	10 835,65
	F58F CHOROBY ZAPALNE JELIT < 66 R.Ż.	19 550	4 847	1,84	8 918,48	
Zaparcia	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	n.d.	2 415	1,84	4 443,60	4 443,60
Biegunka	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	2 957	1,84	5 440,88	5 440,88
Duszność	D52 NIEWYDOLNOŚĆ ODDECHOWA	n.d.	2 835	1,2	3 402,00	3 402,00
Nadciśnienie	E86 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE I WTÓRNE	773	5 612	1,84	10 326,08	5 430,35
	E87 CIĘŻKIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	1 019	3 786	1,84	6 966,24	
	E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	34 496	2 867	1,84	5 275,28	
Hiponatremia (obniżony poziom sodu we krwi)	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	2 957	1,84	5 440,88	5 440,88
Obniżona liczba limfocytów	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	5 497,92

Zdarzenia niepożądane	Nazwa grupy JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Wartość punktowa grupy JGP z zarządzenia	Koszt punktu *	Koszt skorygowany [PLN]	Koszy uwzględniony w analizie [PLN]
Nudności	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	2 957	1,84	5 440,88	5 440,88
Neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofili)	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	9 862	1,84	18 146,08	9 764,64
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	417	1,84	767,28	
Obniżona liczba neutrofili	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	9 862	1,84	18 146,08	9 764,64
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	417	1,84	767,28	
Obniżona liczba płytek krwi	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	5 497,92
Zapalenie płuc	D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	n.d.	1 602	1,2	1 922,40	1 922,40
Obniżona liczba leukocytów (krwinek białych)	S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	9 862	1,84	18 146,08	9 764,64
	S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	2 988	1,84	5 497,92	
	S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	417	1,84	767,28	
Trombocytopenia	Przetoczenie płytek krwi	n.d.	n.d.	n.d.	1 171,00	1 171,00

JGP — Jednorodne Grupy Pacjentów; n.d. - nie dotyczy

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji — wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [Obwieszczenie Prezesa AOTMiT]. Wyjątek stanowią grupy D48 i D52, które mają indywidualne współczynniki.

2.5.4 Koszty monitorowania leczenia

W modelu uwzględniono koszty monitorowania przed progresją choroby oraz koszty monitorowania po progresji choroby. Kosztów monitorowania nie różnicowano w zależności od stosowanego schematu leczenia, tj. w przypadku wszystkich ocenianych schematów leczenia uwzględniono takie same koszty monitorowania leczenia.

Wnioskowany schemat leczenia jak i większość uwzględnionych technologii opcjonalnych jest refundowanych w ramach programu lekowego, jednak część terapii jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii. Jak wspomniano powyżej, ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia w zależności od stosowanej terapii, przyjęto założenie, że koszty monitorowania leczenia chemioterapią będą takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego.

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego B.6. przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 87/2025/DGL, załącznik nr 1l. Koszt monitorowania i diagnostyki rozliczane są jako ryczałt roczny. Na potrzeby modelu roczny ryczałt przeliczono na tygodniowy koszt.

Tab. 38. Koszt monitorowania leczenia przed progresją.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (pkt)	Koszt punktu*	Skorygowany koszt na tydzień [PLN]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00	1,77 PLN	133,67

* Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.

Eksperci kliniczni opisali częstotliwość wykorzystania zasobów wśród pacjentów po progresji choroby. Dane przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Częstotliwość procedur.

Procedura	Częstotliwość	Przedział czasu
Tomografia komputerowa (klatka piersiowa)	[redacted]	Na rok
Tomografia komputerowa (inne)	[redacted]	
Wizyta ambulatoryjna bez badań dodatkowych	[redacted]	
Wizyta u radioterapeuty	[redacted]	
Rezonans magnetyczny pojedynczej okolicy	[redacted]	
Wizyty u specjalisty onkologa z badaniami dodatkowymi (RTG i inne)	[redacted]	
Pulmonolog	[redacted]	

Koszty związane monitorowaniem leczenia po progresji wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 57/2025/DSOZ i nr 60/2025/DSOZ. Dane przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Koszt zasobów wykorzystywanych wśród pacjentów po progresji.

Procedura	Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu*	Skorygowany koszt
Tomografia komputerowa (klatka piersiowa)	5.03.00.0000071 TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	415,00	1,46 PLN	605,90 PLN
Tomografia komputerowa (inne)				
Wizyta ambulatoryjna	5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne1-go typu	44,00	1,76 PLN	77,22 PLN
Wizyta radioterapeuty				
Pulmonolog				
Rezonans magnetyczny pojedynczej okolicy	5.03.00.0000076 MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż kręgosłup bez wzmocnienia kontrastowego	463,00	1,48 PLN	685,24 PLN
Wizyty u specjalisty onkologa z badaniami dodatkowymi (RTG i inne)	5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	1,76 PLN	131,63 PLN

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o wycenę danego świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Jak opisano wcześniej, wszystkie koszty poniesione w modelowanym horyzoncie czasowym są przeliczane na koszt cyklu. Koszt cyklu leczenia choroby oblicza się, przyjmując

częstotliwość zasobu oszacowaną na cykl na etapie progresji, pomnożoną przez jednostkowy koszt każdego zasobu opieki zdrowotnej.

Tab. 41. Tygodniowy koszt monitorowania leczenia

	Przed progresją	Postępująca choroba
Tygodniowy koszt monitorowania leczenia	133,67 PLN	109,12 PLN

2.5.5 Koszty badania biomarkerów

Model jest elastyczny i uwzględnia koszty badań biomarkerów jako koszty jednorazowe. Koszt ten może zostać wyłączony przez użytkownika, jeśli lokalne dostosowania nie wymagają uwzględnienia tych kosztów, tak jak w przypadku modelu bazowego opartego na założeniach dla Wielkiej Brytanii. W przypadku Polski koszt ten jest uwzględniony jednorazowo na początku leczenia.

Koszt badania biomarkerów szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ. W przypadku uwzględnienia grup D28, D06 oraz D07, oszacowano średni koszt leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w związku z przezskórną igłową biopsją płuca.

Tab. 42.Koszty badania biomarkerów.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu [PLN]	Skorygowany koszt [PLN]	Liczba hospitalizacji	Suma kosztów [PLN]	Koszt użyty w analizie [PLN]
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	649,00	1,84	1 194,16	n.d.	1 194,16	5 336,30
5.51.01.0004028	D28 CHOROBY NOWOTWOROWE UKŁADU ODDECHOWEGO I KLATKI PIERSIOWEJ	4488,00	1,84	8 257,92	1 878	4 142,14	
5.51.01.0004006	D06 ŚREDNIE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ *	4724,00	1,84	8 692,16	764		
5.51.01.0004007	D07 MAŁE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ *	1890,00	1,84	3 477,60	5231		

n.d. - nie dotyczy

2.5.6 Koszty opieki terminalnej

Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej w opiece nad pacjentami w stanie terminalnym uznaje się za wystarczająco odmienne od wykorzystania zasobów podczas leczenia choroby po jej progresji. W związku z tym koszty związane z końcem życia są uwzględniane jako koszty jednorazowe, naliczane w momencie śmierci.

Pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 65% oraz 35% na podstawie uchwały nr 5/2025/V Rady Narodowego Funduszu Zdrowia — sprawozdanie za II kwartał 2025 roku.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia

w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2025 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 5/2025/II. Koszty opieki terminalnej przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Koszty opieki terminalnej.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	7,19
			żywienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000235	9,02*
			kompletne żywienie pozajelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000236	10,84*
Średnia					9,02
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,08
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum domowego					65%
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego					35%
Liczba dni w hospicjum domowym					88
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					34
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					116,47
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					993,37
Całkowity koszt ponoszony na opiekę terminalną [PLN]					18 687,54

* Żywieniu dojelitowemu przypisano wagę 1,83, żywieniu pozajelitowemu wagę 3,65. Dane z zsumowano z wagą punktową osobodnia w hospicjum stacjonarnym.

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- horyzont czasowy analizy;
- dyskontowanie;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia: alternatywne modele parametryczne dla krzywej PFS, krzywej OS, krzywej TTD;
- korekta użyteczności ze względu na wiek;
- parametry charakterystyczne dla populacji docelowej;
- źródło efektywności chemioterapii;
- parametry kosztowe.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 44 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Brak dyskontowania	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Dyskontowanie wyłącznie kosztów		Efekty: 0%	
C	Krótszy horyzont czasowy: 15 lat	Dożywotni horyzont czasowy (30 lat)	15 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6
D1	Krzywa OS - Weibull	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibull	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.3
D2	Krzywa PFS - Generalized gamma	Rozkład Weibulla	Rozkład uogólniony gamma	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.4
E1	Wiek - niższa wartość	Pacjenci wcześniej nieleczeni 66,5 lat Pacjenci wcześniej leczeni 71,0 lat	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 53 lata	Testowanie alternatywnych danych w zakresie charakterystyki populacji docelowej, rozdział 2.3.1
E2	Wiek - wyższa wartość		Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 80 lat	
F1	Waga - niższa wartość	Pacjenci wcześniej nieleczeni 74,60 kg Pacjenci wcześniej leczeni 72,14	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 58 kg	
F2	Waga - wyższa wartość		Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 86.28 kg	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
G1	Wzrost - niższa wartość	Pacjenci wcześniej nieleczeni 1,67 m Pacjenci wcześniej leczeni 1,67 m	Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 1,503 m	
G2	Wzrost - wyższa wartość		Pacjenci wcześniej nieleczeni oraz leczeni 1,837 m	
H1	Koszt opieki przed progresją - niższa wartość	133,67 PLN	120,30 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów monitorowania leczenia, rozdział 2.5.4
H2	Koszt opieki przed progresją - wyższa wartość		147,04 PLN	
I1	Koszt opieki po progresji - niższa wartość	109,12 PLN	98,21 PLN	
I2	Koszt opieki po progresji - wyższa wartość		120,03 PLN	
J1	Koszt opieki terminalnej - niższa wartość	18 687,54 PLN	16 818,79 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów opieki terminalnej, +/-10%, rozdział 2.5.6
J2	Koszt opieki terminalnej - wyższa wartość		20 556,30 PLN	
K1	Koszty podania - niższa wartość	Chemioterapia 390,00 PLN Program lekowy 732,87 PLN	Chemioterapia 351,00 PLN Program lekowy 659,58 PLN	Testowanie alternatywnych kosztów podania leków, +/-10%, rozdział 2.5.2
K2	Koszty podania - wyższa wartość		Chemioterapia 429,00 PLN Program lekowy 806,15 PLN	
L	Krzywa TTD - log-normalna	Rozkład Weibulla	Rozkład logarytmiczno-normalny	Testowanie alternatywnych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.5
M	Brak korekty użyteczności ze względu na wiek	Zastosowanie korekty użyteczności ze względu na wiek.	Brak korekty użyteczności ze względu na wiek.	Testowanie alternatywnych założeń modelu w zakresie użyteczności, 2.4.3
N	Efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON	PFS HR = 0,26 OS HR = 0,29	PFS HR = 0,41 OS HR = 0,54	Testowanie alternatywnego źródła efektywności chemioterapii, badanie FLATIRON, 2.3.6

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty

zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR).

W Tab. 45 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu.

Tab. 45. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Parametr	Rozkład
Dane kosztowe, czas trwania kolejnych linii terapii	Gamma
Wartości użyteczności, częstość występowania zdarzeń niepożądanych	Beta
Parametry ekstrapolacji przeżycia	Wielowymiarowy normalny z wykorzystaniem rozkładu Choleskiego
Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do przerwania leczenia (TDD)	Logarytmiczno-normalny

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii);
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Natomiast w przypadku przypisania w ramieniu analizowanych komparatorów, tj. przyjęcia po stronie uwzględnionych technologii opcjonalnych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzyskanych dla wnioskowanej interwencji, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych dla wnioskowanego schematu leczenia, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Brak identyfikacji jakichkolwiek badań efektywności praktycznej, wynika najprawdopodobniej z wczesnego etapu rejestracji i stosowania terapii - enkorafenib z binimetynibem zostały zatwierdzone przez FDA (październik 2023) i Europejską Agencję Leków (sierpień 2024). Krótki czas od rejestracji do szerokiego wdrożenia ogranicza dostępność danych z codziennej praktyki klinicznej.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnej analizy ekonomicznej, która umożliwiłaby przeprowadzenie walidacji konwergencji.

3 Wyniki

3.1 Porównanie vs pembrolizumab

3.1.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.1.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia pembrolizumabem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 437 529 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 305 223 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadkach nieuwzględnienia RSS ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), w przypadku jego uwzględnienia ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 326 PLN dla Braftovi® 50 mg, 5 233 PLN dla Braftovi® 75 mg i 8 912 PLN dla Mektovi® (15 mg i 45 mg) w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	790 824	437 529
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	646 638	472 953
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	66 010	-13 780
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	37 797	-37 797

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	594	1 644
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	4 042	336
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	164 077
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	305 223
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 326	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	5 233	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	8 912	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	402 792	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	300 507	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 108	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	37 797	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	594	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	4 042	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.1.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od pembrolizumabu.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza D2. Z kolei w przypadku wariantu z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	790 824	437 529	2,37	0,93	1,43	305 223	-	2 326	5 233	8 912
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	833 079	533 727	2,67	0,97	1,70	314 387	3,00%	2 278	5 124	8 728
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	790 824	437 529	2,67	0,97	1,70	257 722	-15,56%	2 481	5 582	9 507
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	790 703	431 591	2,32	0,93	1,38	311 839	2,17%	2 310	5 198	8 852
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	790 819	438 293	2,37	0,93	1,43	305 756	0,17%	2 324	5 229	8 905
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	974 964	253 193	2,84	0,96	1,89	134 219	-56,03%	3 034	6 827	11 627
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	790 824	437 529	2,32	0,92	1,40	312 144	2,27%	2 307	5 191	8 841
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	790 824	437 529	2,39	0,93	1,46	300 041	-1,70%	2 340	5 265	8 968
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	790 586	437 573	2,37	0,93	1,43	305 253	0,01%	2 326	5 232	8 912
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	790 977	437 502	2,37	0,93	1,43	305 204	-0,01%	2 326	5 233	8 912
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	790 721	437 548	2,37	0,93	1,43	305 236	0,00%	2 326	5 233	8 912
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	790 923	437 512	2,37	0,93	1,43	305 211	0,00%	2 326	5 233	8 912
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	789 900	436 191	2,37	0,93	1,43	304 289	-0,31%	2 329	5 240	8 924
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	791 749	438 868	2,37	0,93	1,43	306 157	0,31%	2 322	5 225	8 900
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	790 437	437 227	2,37	0,93	1,43	305 012	-0,07%	2 326	5 234	8 915

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica					
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	791 212	437 831	2,37	0,93	1,43	305 434	0,07%	2 325	5 231	8 909
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	789 096	437 753	2,37	0,93	1,43	305 379	0,05%	2 325	5 231	8 910
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	792 553	437 306	2,37	0,93	1,43	305 067	-0,05%	2 326	5 234	8 914
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	786 985	441 145	2,37	0,93	1,43	307 745	0,83%	2 317	5 213	8 879
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	794 664	433 914	2,37	0,93	1,43	302 701	-0,83%	2 334	5 252	8 945
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	790 824	749 564	2,37	0,93	1,43	522 900	71,32%	1 795	4 039	6 879
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	790 824	437 529	2,39	0,93	1,46	300 041	-1,70%	2 340	5 265	8 968
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	790 824	437 529	2,37	0,93	1,43	305 223	0,00%	2 326	5 233	8 912
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab	Różnica					
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

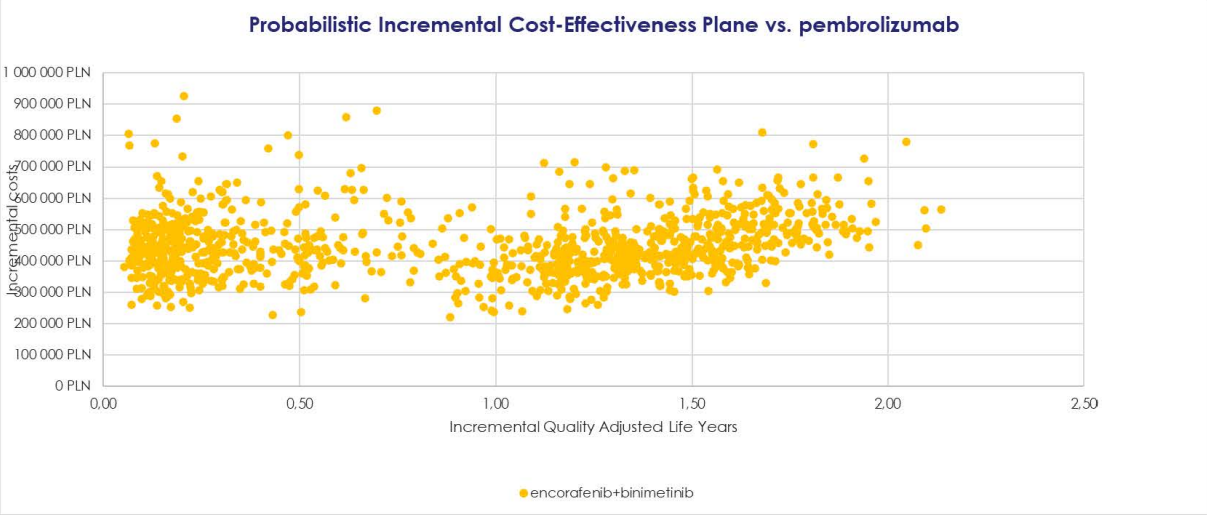
3.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 8, Rys. 9, Rys. 10 i Rys. 11. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od pembrolizumabu. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

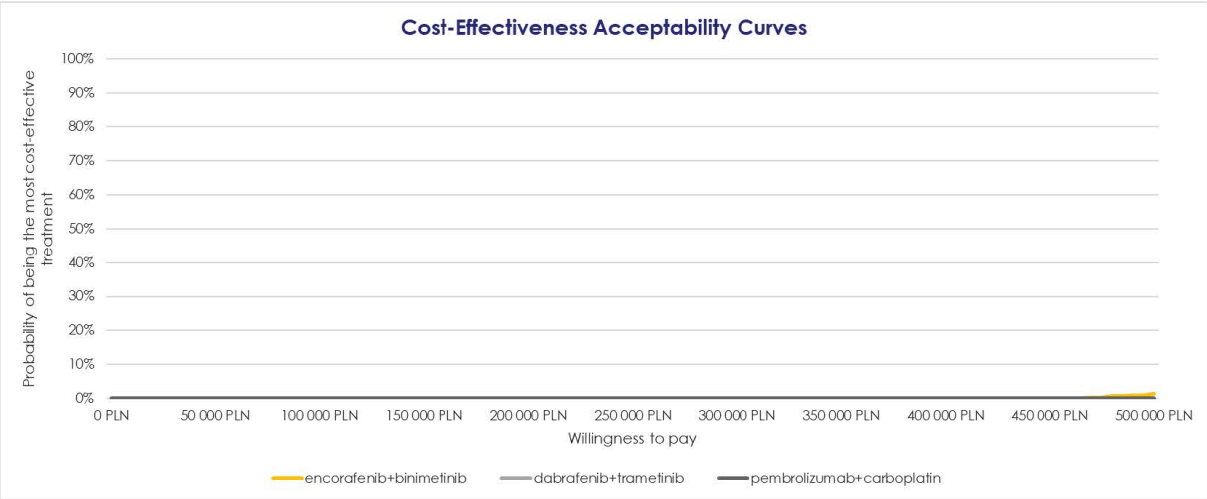
- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,

[redacted]

Rys. 8 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 10 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.2 Porównanie vs atezolizumab

3.2.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.2.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia atezolizumabem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 676 835 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka,

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 472 164 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 1 751 PLN dla Braftovi® 50 mg, 3 940 PLN dla Braftovi® 75 mg i 6 711 PLN dla Mektovi® (15 mg i 45 mg) w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 48.

Tab. 48. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Atezolizumab - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	551 519	676 835
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	411 031	708 559
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	66 010	-13 780
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	37 797	-37 797
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	594	1 644
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	343	4 035
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	253 818
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	472 164
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	1 751	n.d.	n.d.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 940	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	6 711	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	317 399	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	218 813	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 108	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	37 797	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	594	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	343	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.2.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od atezolizumabu.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy. W przypadku wariantu z RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	551 519	676 835	2,37	0,93	1,43	472 164	-	1 751	3 940	6 711
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	580 996	785 810	2,67	0,97	1,70	462 874	-1,97%	1 731	3 895	6 635
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	551 519	676 835	2,67	0,97	1,70	398 683	-15,56%	1 907	4 290	7 306
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	551 430	670 863	2,32	0,93	1,38	484 721	2,66%	1 734	3 901	6 644
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	551 513	677 599	2,37	0,93	1,43	472 696	0,11%	1 749	3 936	6 704
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	666 864	561 293	2,84	0,96	1,89	297 545	-36,98%	2 295	5 163	8 794
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	551 519	676 835	2,32	0,92	1,40	482 870	2,27%	1 733	3 898	6 640
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	551 519	676 835	2,39	0,93	1,46	464 147	-1,70%	1 766	3 973	6 767
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	551 280	676 878	2,37	0,93	1,43	472 194	0,01%	1 751	3 940	6 711
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	551 671	676 808	2,37	0,93	1,43	472 145	0,00%	1 751	3 941	6 711
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	551 415	676 854	2,37	0,93	1,43	472 177	0,00%	1 751	3 940	6 711
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	551 617	676 817	2,37	0,93	1,43	472 151	0,00%	1 751	3 941	6 711
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	550 595	675 496	2,37	0,93	1,43	471 230	-0,20%	1 755	3 948	6 723
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	552 443	678 174	2,37	0,93	1,43	473 098	0,20%	1 748	3 933	6 699
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	551 131	676 533	2,37	0,93	1,43	471 953	-0,04%	1 752	3 942	6 714
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	551 907	677 137	2,37	0,93	1,43	472 375	0,04%	1 751	3 939	6 708

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	549 790	677 058	2,37	0,93	1,43	472 320	0,03%	1 751	3 939	6 709
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	553 248	676 612	2,37	0,93	1,43	472 008	-0,03%	1 752	3 942	6 713
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	547 680	680 450	2,37	0,93	1,43	474 686	0,53%	1 743	3 921	6 678
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	555 358	673 220	2,37	0,93	1,43	469 642	-0,53%	1 760	3 960	6 744
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	551 519	988 869	2,37	0,93	1,43	689 841	46,10%	1 352	3 041	5 180
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	551 519	676 835	2,39	0,93	1,46	464 147	-1,70%	1 766	3 973	6 767
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	551 519	676 835	2,37	0,93	1,43	472 164	0,00%	1 751	3 940	6 711
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										

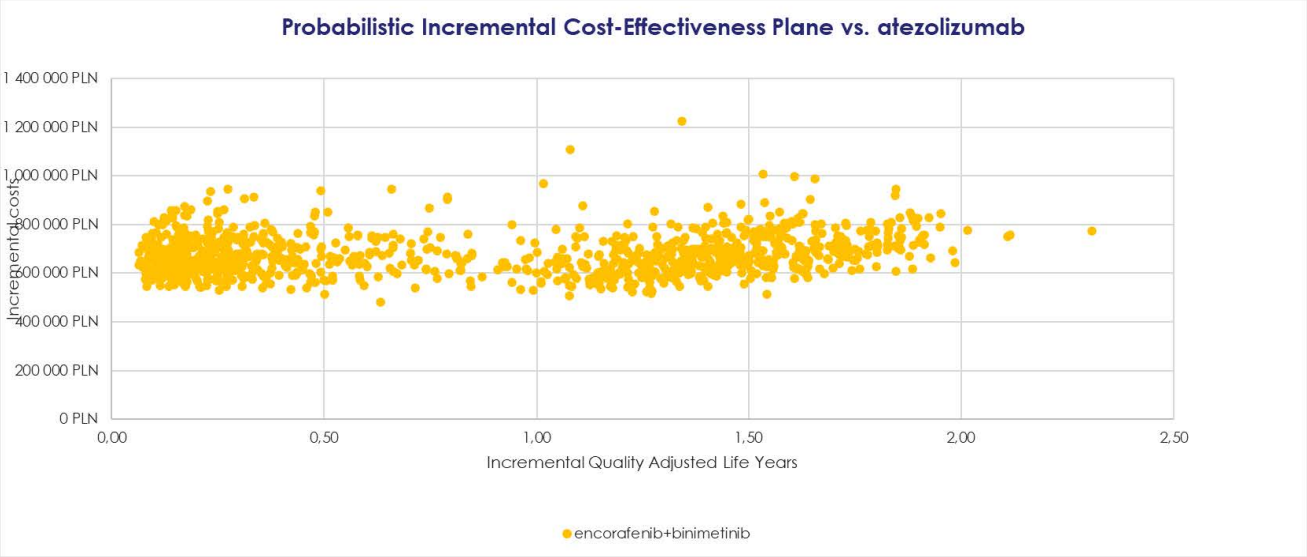
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

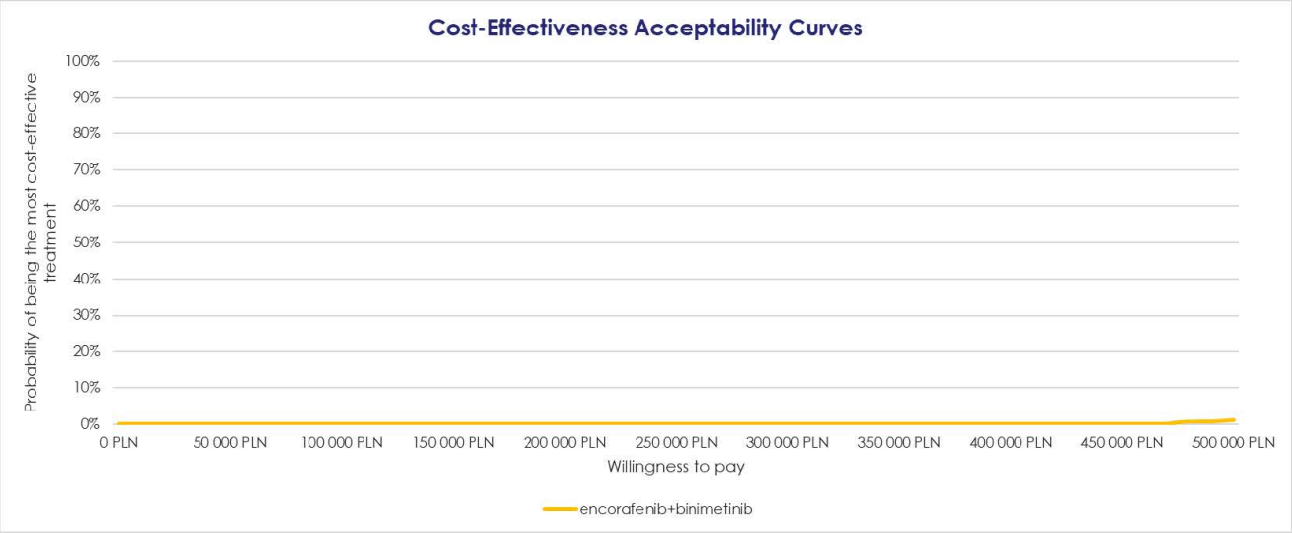
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 12, Rys. 13, Rys. 14 i Rys. 15. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od atezolizumabu. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 12 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 13 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 14 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 15 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.2.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych

3.2.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,61. W porównaniu do leczenia atezolizumabem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 195 561 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka,

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 322 193 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 270 PLN dla Braftovi® 50 mg, 5 108 PLN dla Braftovi® 75 mg i 8 700 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 50.

Tab. 50. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Atezolizumab - populacja wcześniej leczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica
Efekty (LY)	2,58	1,60	0,98
Efekty (QALY)	1,48	0,88	0,61
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	596 783	401 222	195 561
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	517 880	270 888	246 992
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	36 237	67 848	-31 611
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	28 242	-28 242
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	1 144	590	554
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	18 576	11 450	7 126
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	3 569	4 101	-532
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	2 556	451	2 104
Koszty opieki terminalnej [PLN]	16 822	17 652	-830
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	200 162
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	322 193
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 270	n.d.	n.d.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	5 108	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	8 700	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	231 600	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	144 208	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 906	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	28 242	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	590	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	11 450	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	4 101	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	451	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 652	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.2.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,60 (scenariusz C) do 0,68 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od atezolizumabu (wyjątek stanowi scenariusz D2 w wariancie z RSS).

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

W przypadku wariantu z RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 51.

Tab. 51 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab (komparator) - populacja wcześniej leczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	596 783	401 222	195 561	1,48	0,88	0,61	322 193	-	2 270	5 108	8 700
Scenariusz A (brak dyskontowania)	626 378	414 848	211 530	1,60	0,91	0,68	309 294	-4,00%	2 297	5 168	8 801
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	596 783	401 222	195 561	1,60	0,91	0,68	285 945	-11,25%	2 376	5 346	9 105
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	596 572	401 214	195 358	1,48	0,88	0,60	323 966	0,55%	2 266	5 099	8 684
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	597 159	401 205	195 953	1,54	0,88	0,65	299 216	-7,13%	2 334	5 251	8 944
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	596 831	448 072	148 758	1,51	0,88	0,63	236 256	-26,67%	2 564	5 768	9 824
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	596 783	401 222	195 561	1,48	0,87	0,61	321 582	-0,19%	2 272	5 112	8 706
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	596 783	401 222	195 561	1,51	0,88	0,63	310 475	-3,64%	2 302	5 179	8 821
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	596 652	400 990	195 662	1,48	0,88	0,61	322 360	0,05%	2 270	5 107	8 698
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	596 902	401 433	195 469	1,48	0,88	0,61	322 041	-0,05%	2 271	5 110	8 702
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	596 718	401 107	195 611	1,48	0,88	0,61	322 275	0,03%	2 270	5 108	8 699
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	596 845	401 332	195 513	1,48	0,88	0,61	322 114	-0,02%	2 271	5 109	8 701
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	595 459	400 611	194 849	1,48	0,88	0,61	321 018	-0,36%	2 274	5 117	8 716
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	598 107	401 833	196 274	1,48	0,88	0,61	323 367	0,36%	2 266	5 099	8 685
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	596 426	400 812	195 614	1,48	0,88	0,61	322 280	0,03%	2 270	5 108	8 699
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	597 140	401 632	195 508	1,48	0,88	0,61	322 105	-0,03%	2 271	5 109	8 701

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	595 101	399 457	195 644	1,48	0,88	0,61	322 329	0,04%	2 270	5 107	8 699
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	598 466	402 987	195 478	1,48	0,88	0,61	322 056	-0,04%	2 271	5 109	8 702
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	596 669	398 339	198 330	1,48	0,88	0,61	326 754	1,42%	2 255	5 073	8 641
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	596 898	404 105	192 792	1,48	0,88	0,61	317 631	-1,42%	2 286	5 143	8 760
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	638 517	401 222	237 295	1,48	0,88	0,61	390 950	21,34%	2 079	4 677	7 965
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	596 783	401 222	195 561	1,51	0,88	0,63	310 475	-3,64%	2 302	5 179	8 821
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]										

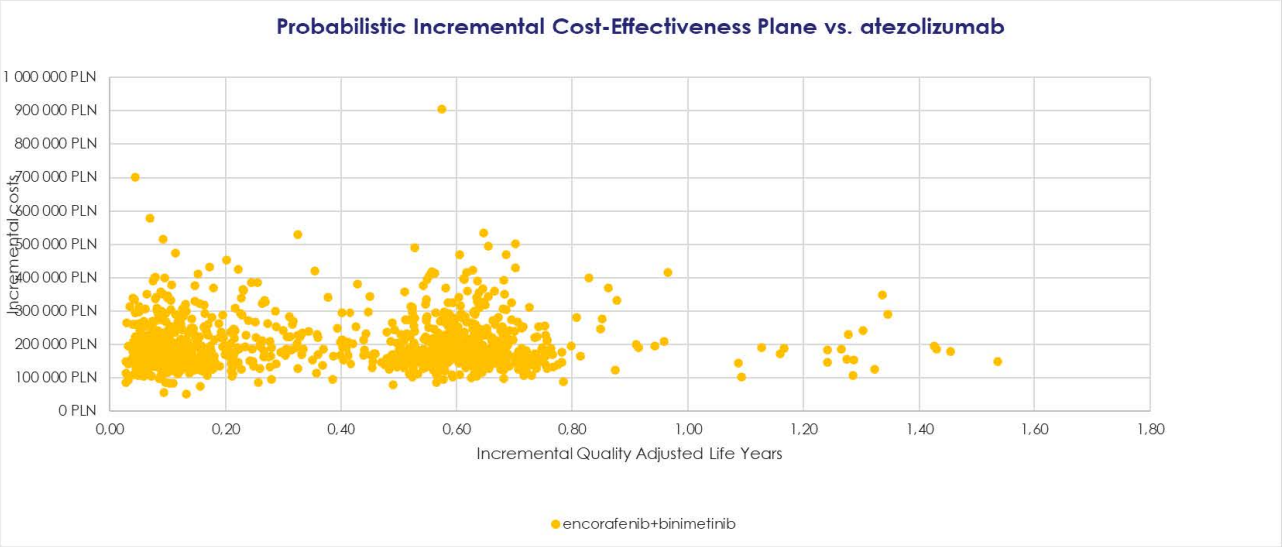
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Atezolizumab	Różnica					
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

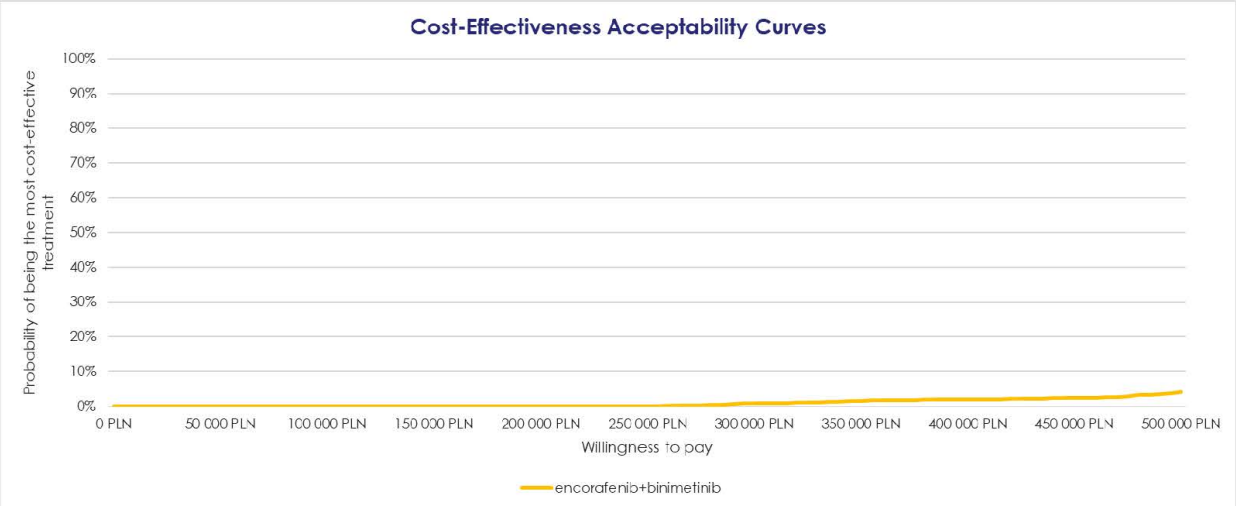
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 16, Rys. 17, Rys. 18 i Rys. 19. Analiza wykazała, że w wariancie bez RSS leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od atezolizumabu. W wariancie z RSS w niektórych przypadkach leczenie Braftovi® + Mektovi® jest tańsze niż atezolizumab. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 16 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 17 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 18 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej leczona.

Rys. 19 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej leczona.

3.3 Porównanie vs cemiplimab

3.3.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia cemiplimabem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 735 184 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka,

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 512 868 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS

[redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 1 611 PLN dla Braftovi® 50 mg, 3 625 PLN dla Braftovi® 75 mg i 6 175 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 52.

Tab. 52. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Cemiplimab - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	493 170	735 184
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	352 094	767 496
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	66 010	-13 780
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	37 797	-37 797
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	594	1 644
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	931	3 447
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	275 700
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	512 868
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	1 611	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	3 625	n.d.	n.d.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	6 175	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	310 587	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	211 413	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 108	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	37 797	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	594	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	931	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od cemiplimabu.

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy. W przypadku wariantu z RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	493 170	735 184	2,37	0,93	1,43	512 868	-	1 611	3 625	6 175
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	519 450	847 356	2,67	0,97	1,70	499 126	-2,68%	1 598	3 595	6 124
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	493 170	735 184	2,67	0,97	1,70	433 053	-15,56%	1 766	3 975	6 769
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	493 089	729 204	2,32	0,93	1,38	526 874	2,73%	1 593	3 585	6 106
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	493 164	735 948	2,37	0,93	1,43	513 401	0,10%	1 609	3 621	6 168
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	591 305	636 852	2,84	0,96	1,89	337 598	-34,17%	2 113	4 755	8 099
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	493 170	735 184	2,32	0,92	1,40	524 498	2,27%	1 593	3 583	6 103
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	493 170	735 184	2,39	0,93	1,46	504 160	-1,70%	1 626	3 658	6 230
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	492 931	735 227	2,37	0,93	1,43	512 898	0,01%	1 611	3 625	6 174
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	493 322	735 157	2,37	0,93	1,43	512 849	0,00%	1 611	3 625	6 175
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	493 066	735 203	2,37	0,93	1,43	512 881	0,00%	1 611	3 625	6 174
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	493 268	735 166	2,37	0,93	1,43	512 856	0,00%	1 611	3 625	6 175
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	492 246	733 845	2,37	0,93	1,43	511 935	-0,18%	1 614	3 633	6 187
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	494 094	736 523	2,37	0,93	1,43	513 802	0,18%	1 608	3 618	6 162
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	492 782	734 882	2,37	0,93	1,43	512 658	-0,04%	1 612	3 627	6 177
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	493 558	735 486	2,37	0,93	1,43	513 079	0,04%	1 611	3 624	6 172

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	491 441	735 407	2,37	0,93	1,43	513 024	0,03%	1 611	3 624	6 172
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	494 899	734 961	2,37	0,93	1,43	512 713	-0,03%	1 612	3 627	6 177
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	489 331	738 799	2,37	0,93	1,43	515 390	0,49%	1 603	3 606	6 141
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	497 009	731 569	2,37	0,93	1,43	510 346	-0,49%	1 620	3 645	6 208
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	493 170	1 047 218	2,37	0,93	1,43	730 545	42,44%	1 244	2 798	4 766
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	493 170	735 184	2,39	0,93	1,46	504 160	-1,70%	1 626	3 658	6 230
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	493 170	735 184	2,37	0,93	1,43	512 868	0,00%	1 611	3 625	6 175
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										

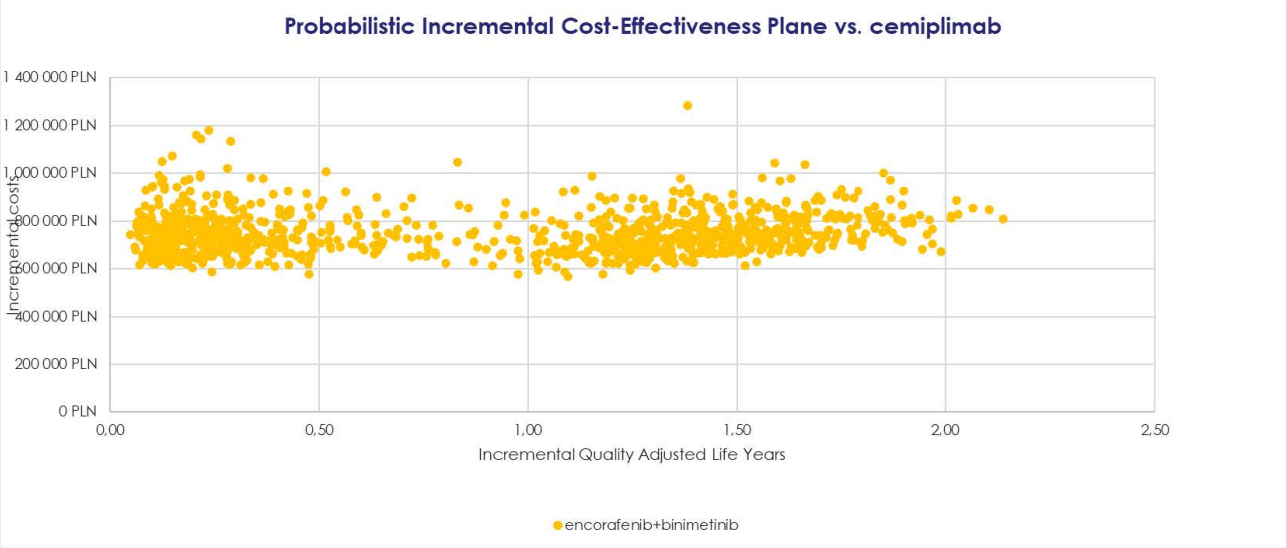
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab	Różnica					
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

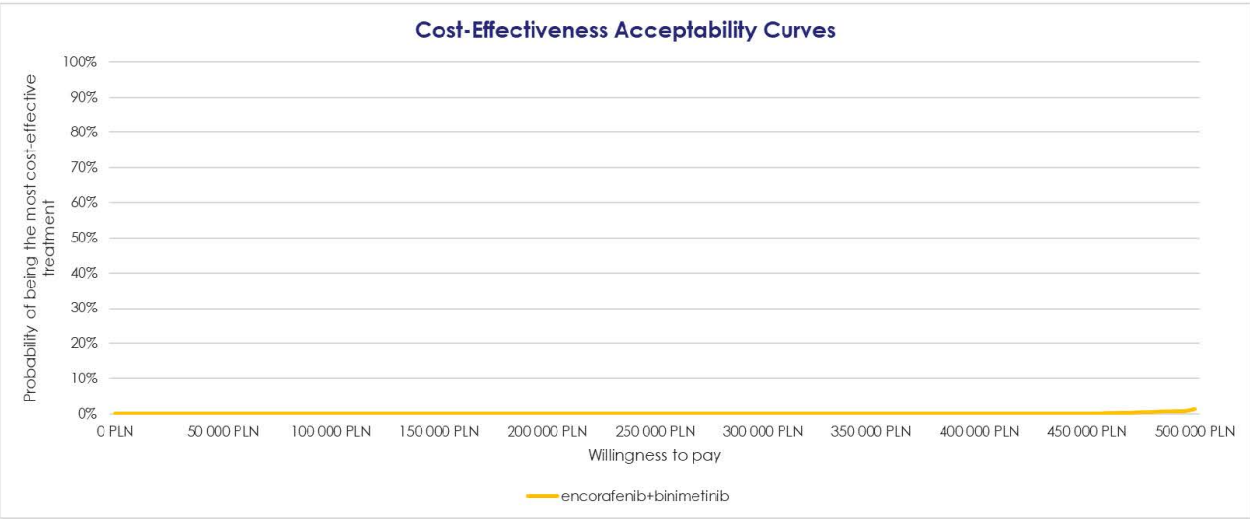
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 20, Rys. 21, Rys. 22 i Rys. 23. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od cemiplimabu. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 20 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 21 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 22 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 23 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.4 Porównanie vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną

3.4.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.4.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną, w perspektywie

dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 380 915 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 265 729 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 459 PLN dla Braftovi® 50 mg, 5 533 PLN dla Braftovi® 75 mg i 9 423 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 54.

Tab. 54. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	847 439	380 915
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	674 554	445 037
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	99 250	-47 020
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	198	2 040
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	4 459	-81

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	142 846
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	265 729
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 459	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	5 533	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	9 423	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	419 439	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	309 584	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	36 220	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	198	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	4 459	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.4.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od terapii pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna (wyjątek stanowi scenariusz D2, w przypadku uwzględnienia RSS).

W przypadku wariantu bez RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza D2 i B. W przypadku wariantu z RSS oszacowana wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna (komparator) - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	847 439	380 915	2,37	0,93	1,43	265 729	-	2 459	5 533	9 423
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	893 147	473 659	2,67	0,97	1,70	279 004	5,00%	2 404	5 408	9 211
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	847 439	380 915	2,67	0,97	1,70	224 374	-15,56%	2 620	5 894	10 039
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	847 304	374 989	2,32	0,93	1,38	270 942	1,96%	2 443	5 498	9 363
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	847 418	381 694	2,37	0,93	1,43	266 272	0,20%	2 457	5 529	9 416
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	1 040 556	187 601	2,84	0,96	1,89	99 448	-62,58%	3 214	7 232	12 317
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	847 439	380 915	2,32	0,92	1,40	271 754	2,27%	2 440	5 489	9 349
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	847 439	380 915	2,39	0,93	1,46	261 217	-1,70%	2 474	5 567	9 481
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	844 096	384 063	2,37	0,93	1,43	267 924	0,83%	2 451	5 515	9 393
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	849 571	378 907	2,37	0,93	1,43	264 328	-0,53%	2 464	5 544	9 442
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	845 988	382 281	2,37	0,93	1,43	266 681	0,36%	2 456	5 525	9 410
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	848 819	379 616	2,37	0,93	1,43	264 822	-0,34%	2 462	5 540	9 436
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	846 515	379 577	2,37	0,93	1,43	264 795	-0,35%	2 462	5 540	9 436

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica					
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	848 363	382 254	2,37	0,93	1,43	266 662	0,35%	2 456	5 525	9 411
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	847 051	380 613	2,37	0,93	1,43	265 518	-0,08%	2 460	5 535	9 426
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	847 826	381 217	2,37	0,93	1,43	265 939	0,08%	2 458	5 531	9 420
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	845 710	381 139	2,37	0,93	1,43	265 884	0,06%	2 458	5 532	9 421
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	849 168	380 692	2,37	0,93	1,43	265 573	-0,06%	2 460	5 534	9 425
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	844 095	384 035	2,37	0,93	1,43	267 905	0,82%	2 451	5 515	9 394
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	850 782	377 796	2,37	0,93	1,43	263 552	-0,82%	2 467	5 550	9 453
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	847 439	692 949	2,37	0,93	1,43	483 405	81,92%	1 883	4 237	7 217
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	847 439	380 915	2,39	0,93	1,46	261 217	-1,70%	2 474	5 567	9 481
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	847 439	380 915	2,37	0,93	1,43	265 729	0,00%	2 459	5 533	9 423
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica					
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

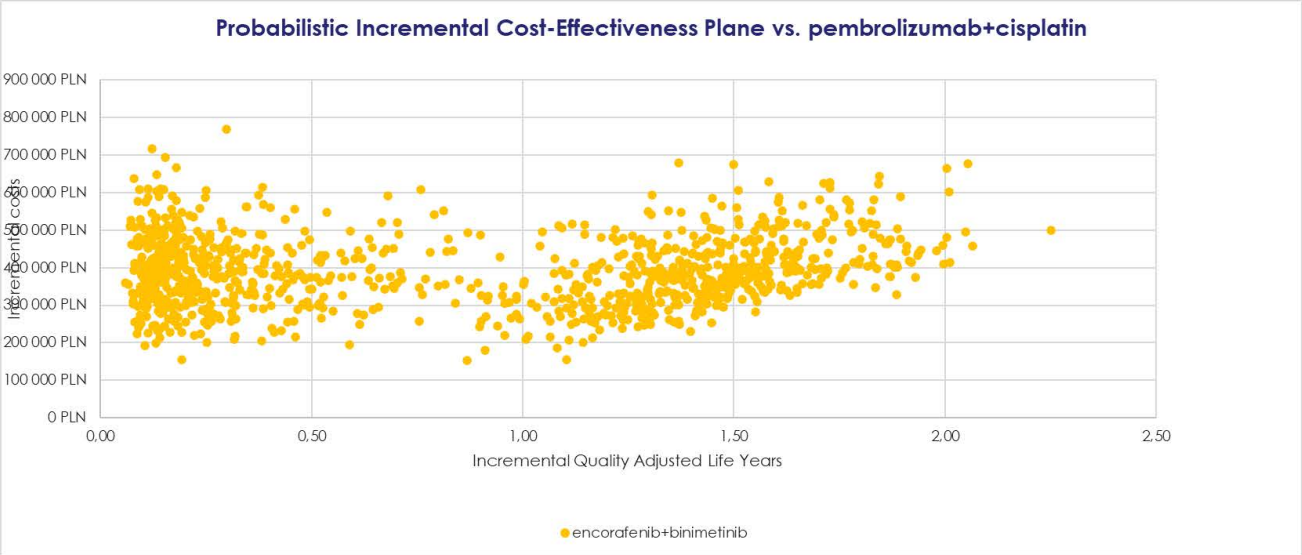
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab+ pemetraksed+ cisplatyna	Różnica					
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.4.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

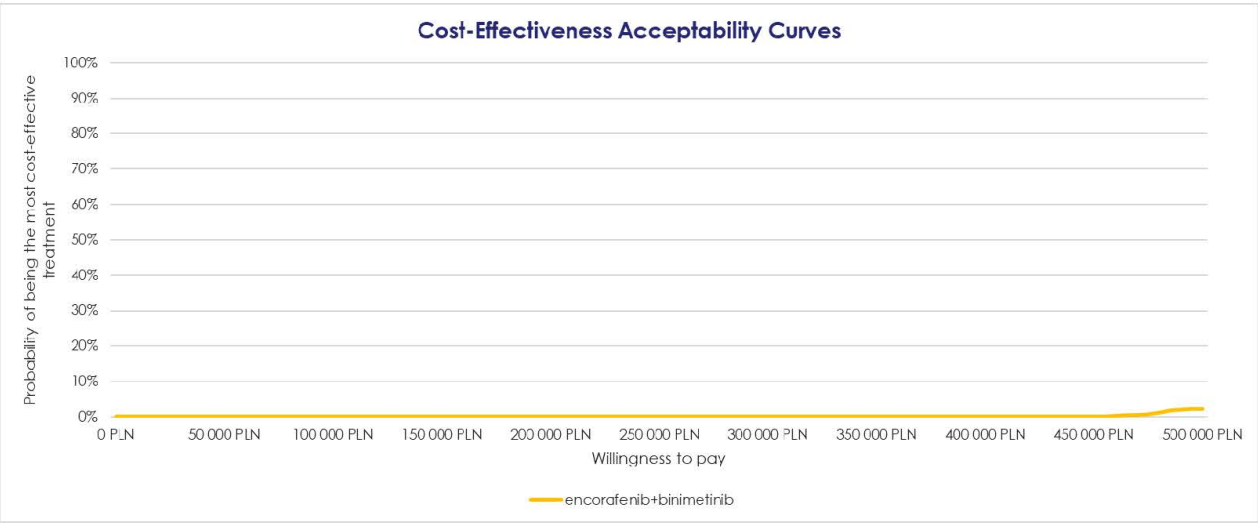
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 24, Rys. 25, Rys. 26 i Rys. 27. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od terapii pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna (pojedyncze wyjątki w wariancie z RSS). Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 24 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 25 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 26 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 27 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.5 Porównanie vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną

3.5.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.5.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną,

w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 384 346 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 268 122 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 451 PLN dla Braftovi® 50 mg, 5 514 PLN dla Braftovi® 75 mg i 9 392 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 56.

Tab. 56. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	844 008	384 346
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	675 267	444 323
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	95 115	-42 885
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	190	2 049
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	4 459	-81

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	144 133
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	268 122
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 451	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	5 514	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	9 392	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	418 429	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	310 092	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	34 711	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	190	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	4 459	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.5.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną (wyjątek stanowi scenariusz D2 w przypadku uwzględnienia RSS).

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku prawie wszystkich analizowanych scenariuszy (wyjątkiem był scenariusz D2 i B), z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	844 008	384 346	2,37	0,93	1,43	268 122	-	2 451	5 514	9 392
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	889 455	477 351	2,67	0,97	1,70	281 179	4,87%	2 396	5 391	9 181
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	844 008	384 346	2,67	0,97	1,70	226 395	-15,56%	2 611	5 874	10 005
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	843 875	378 418	2,32	0,93	1,38	273 420	1,98%	2 435	5 479	9 332
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	843 989	385 122	2,37	0,93	1,43	268 663	0,20%	2 449	5 510	9 385
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	1 037 171	190 986	2,84	0,96	1,89	101 243	-62,24%	3 203	7 207	12 274
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	844 008	384 346	2,32	0,92	1,40	274 201	2,27%	2 432	5 471	9 318
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	844 008	384 346	2,39	0,93	1,46	263 569	-1,70%	2 466	5 548	9 449
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	840 583	387 576	2,37	0,93	1,43	270 375	0,84%	2 443	5 496	9 361
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	846 194	382 285	2,37	0,93	1,43	266 684	-0,54%	2 456	5 526	9 411
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	842 522	385 747	2,37	0,93	1,43	269 099	0,36%	2 447	5 507	9 379
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	845 422	383 012	2,37	0,93	1,43	267 192	-0,35%	2 454	5 522	9 405
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	843 084	383 007	2,37	0,93	1,43	267 188	-0,35%	2 454	5 522	9 405

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	844 932	385 684	2,37	0,93	1,43	269 055	0,35%	2 448	5 507	9 379
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	843 621	384 044	2,37	0,93	1,43	267 911	-0,08%	2 452	5 516	9 395
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	844 396	384 648	2,37	0,93	1,43	268 332	0,08%	2 450	5 513	9 389
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	842 280	384 569	2,37	0,93	1,43	268 277	0,06%	2 450	5 513	9 390
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	845 737	384 122	2,37	0,93	1,43	267 966	-0,06%	2 451	5 516	9 394
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	840 666	387 464	2,37	0,93	1,43	270 297	0,81%	2 443	5 497	9 362
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	847 351	381 227	2,37	0,93	1,43	265 946	-0,81%	2 459	5 532	9 422
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	844 008	696 380	2,37	0,93	1,43	485 798	81,19%	1 879	4 227	7 200
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	844 008	384 346	2,39	0,93	1,46	263 569	-1,70%	2 466	5 548	9 449
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	844 008	384 346	2,37	0,93	1,43	268 122	0,00%	2 451	5 514	9 392
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]										

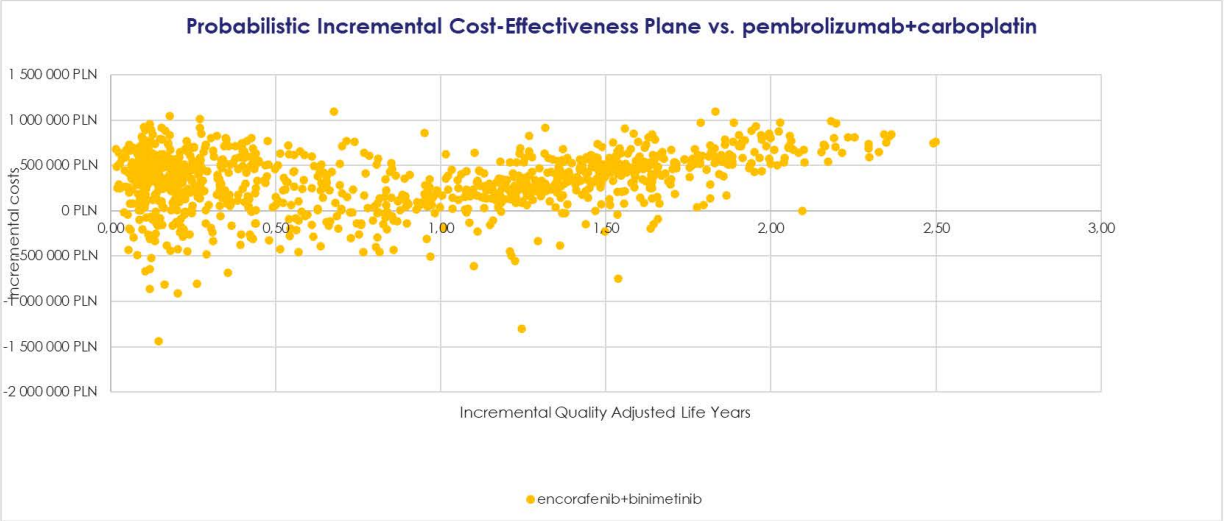
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.5.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

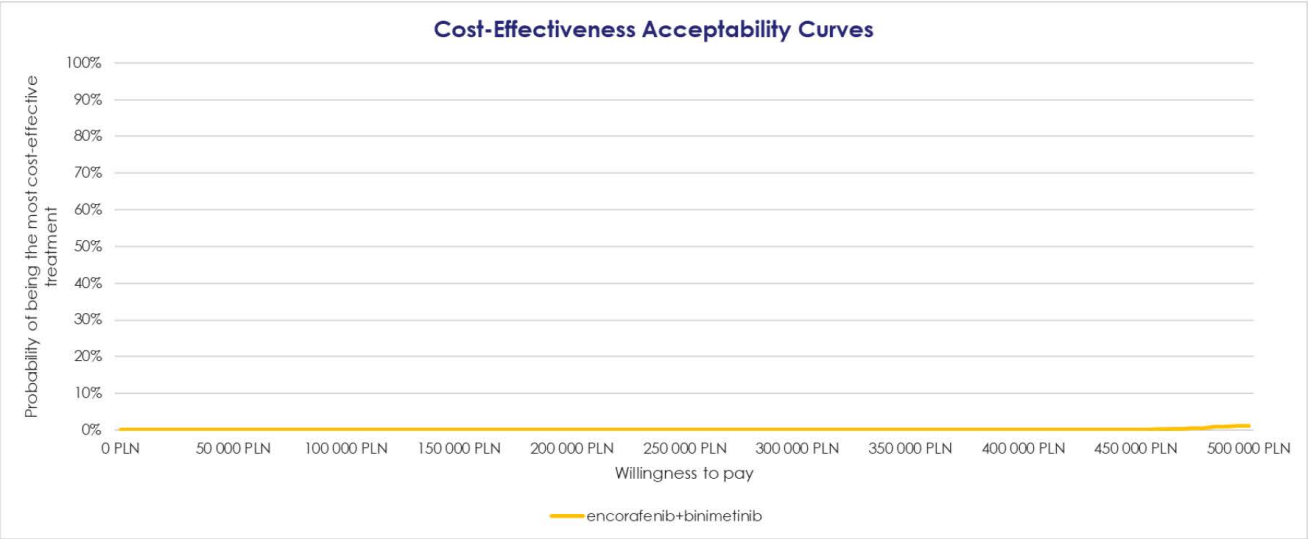
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 28, Rys. 29, Rys. 30 i Rys. 31. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i w większości przypadków jest droższe od terapii pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 28 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 29 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 30 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 31 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.6 Porównanie vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną

3.6.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.6.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu

do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 275 548 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 192 224 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W obu przypadkach uzyskany ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 721 PLN dla Braftovi® 50 mg, 6 121 PLN dla Braftovi® 75 mg i 10 426 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	952 806	275 548
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	783 024	336 567
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	99 250	-47 020
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	198	2 040
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	1 357	3 021
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	103 333
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	192 224
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 721	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	6 121	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	10 426	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	452 619	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	345 866	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	36 220	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	198	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	1 357	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.6.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38

(scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną (wyjątek stanowi scenariusz D2 w przypadku uwzględnienia RSS).

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza L. Z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	952 806	275 548	2,37	0,93	1,43	192 224	-	2 721	6 121	10 426
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	1 004 397	362 409	2,67	0,97	1,70	213 474	11,05%	2 653	5 968	10 165
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	952 806	275 548	2,67	0,97	1,70	162 309	-15,56%	2 881	6 483	11 041
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	952 656	269 637	2,32	0,93	1,38	194 822	1,35%	2 706	6 088	10 369
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	952 785	276 326	2,37	0,93	1,43	192 767	0,28%	2 719	6 117	10 418
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	1 177 596	50 561	2,84	0,96	1,89	26 803	-86,06%	3 554	7 997	13 620
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	952 806	275 548	2,32	0,92	1,40	196 582	2,27%	2 701	6 078	10 352
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	952 806	275 548	2,39	0,93	1,46	188 960	-1,70%	2 736	6 155	10 483
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	898 937	329 221	2,37	0,93	1,43	229 666	19,48%	2 587	5 822	9 915
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	990 490	237 989	2,37	0,93	1,43	166 023	-13,63%	2 814	6 331	10 783
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	951 355	276 914	2,37	0,93	1,43	193 176	0,50%	2 717	6 114	10 413
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	954 186	274 249	2,37	0,93	1,43	191 317	-0,47%	2 724	6 129	10 438
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	951 882	274 209	2,37	0,93	1,43	191 290	-0,49%	2 724	6 129	10 438
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	953 730	276 886	2,37	0,93	1,43	193 157	0,49%	2 717	6 114	10 413
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	952 418	275 246	2,37	0,93	1,43	192 013	-0,11%	2 721	6 123	10 428
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	953 194	275 850	2,37	0,93	1,43	192 434	0,11%	2 720	6 120	10 423

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	951 077	275 771	2,37	0,93	1,43	192 379	0,08%	2 720	6 120	10 423
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	954 535	275 324	2,37	0,93	1,43	192 068	-0,08%	2 721	6 123	10 428
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	949 463	278 667	2,37	0,93	1,43	194 400	1,13%	2 713	6 104	10 396
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	956 149	272 428	2,37	0,93	1,43	190 047	-1,13%	2 728	6 139	10 455
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	952 806	587 582	2,37	0,93	1,43	409 900	113,24%	2 084	4 688	7 985
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	952 806	275 548	2,39	0,93	1,46	188 960	-1,70%	2 736	6 155	10 483
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	952 806	275 548	2,37	0,93	1,43	192 224	0,00%	2 721	6 121	10 426
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										

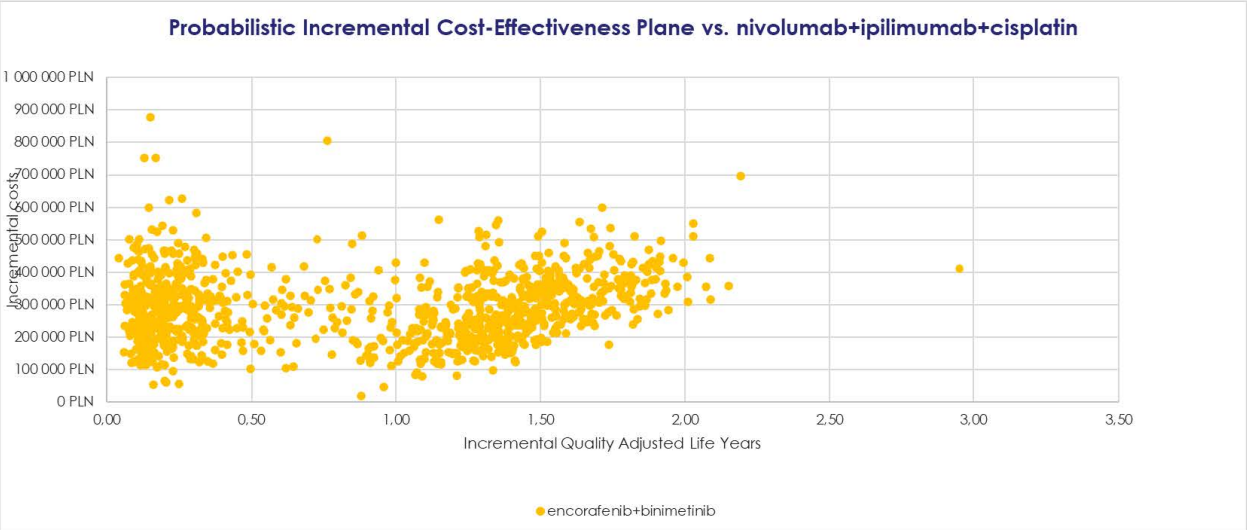
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną	Różnica					
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]										
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]										
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]										

3.6.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

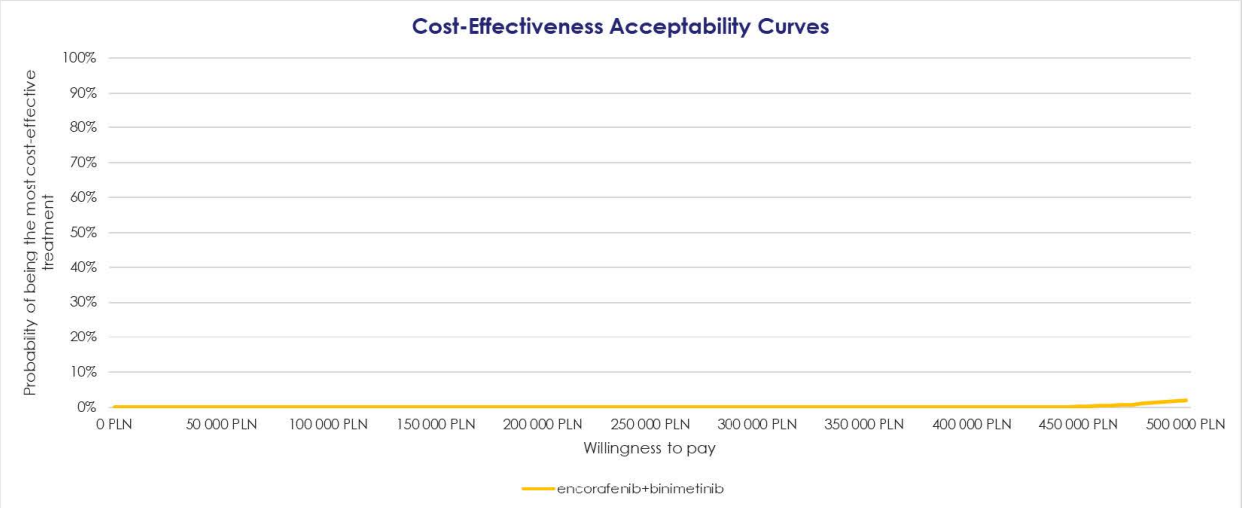
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 32, Rys. 33, Rys. 34 i Rys. 35. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i w przypadku wariantu bez RSS jest zawsze, a w przypadku wariantu z RSS prawie zawsze droższe od terapii niwolumab+ipilimumab+cisplatyn. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 32 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 33 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 34 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 35 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.7 Porównanie vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną

3.7.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.7.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 278 978 PLN w sytuacji braku

uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 194 617 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W obu przypadkach uzyskany ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 711 PLN dla Braftovi® 50 mg, 6 101 PLN dla Braftovi® 75 mg i 10 390 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	949 376	278 978
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	783 737	335 853
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	95 115	-42 885
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	190	2 049
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	1 357	3 021
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	104 619

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	194 617
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 711	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	6 101	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	10 390	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	451 610	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	346 374	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	34 711	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	190	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	1 357	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.7.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od niwolumabu

w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną (z wyjątkiem scenariusza D2 w wariancie z RSS).

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z wyjątkiem scenariusza L. Z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusze A i B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 61.

Tab. 61 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	949 376	278 978	2,37	0,93	1,43	194 617	-	2 711	6 101	10 390
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	1 000 705	366 101	2,67	0,97	1,70	215 648	10,81%	2 644	5 949	10 131
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	949 376	278 978	2,67	0,97	1,70	164 329	-15,56%	2 871	6 460	11 003
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	949 227	273 066	2,32	0,93	1,38	197 299	1,38%	2 697	6 067	10 334
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	949 357	279 755	2,37	0,93	1,43	195 158	0,28%	2 709	6 096	10 383
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	1 174 211	53 946	2,84	0,96	1,89	28 597	-85,31%	3 542	7 969	13 572
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	949 376	278 978	2,32	0,92	1,40	199 030	2,27%	2 692	6 057	10 316
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	949 376	278 978	2,39	0,93	1,46	191 312	-1,70%	2 726	6 134	10 448

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	895 424	332 734	2,37	0,93	1,43	232 117	19,27%	2 578	5 802	9 881
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	987 112	241 367	2,37	0,93	1,43	168 379	-13,48%	2 804	6 310	10 746
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	947 889	280 380	2,37	0,93	1,43	195 594	0,50%	2 708	6 093	10 377
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	950 790	277 645	2,37	0,93	1,43	193 687	-0,48%	2 715	6 108	10 403
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	948 452	277 639	2,37	0,93	1,43	193 683	-0,48%	2 715	6 108	10 403
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	950 300	280 317	2,37	0,93	1,43	195 551	0,48%	2 708	6 093	10 377
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	948 988	278 676	2,37	0,93	1,43	194 406	-0,11%	2 712	6 102	10 393
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	949 764	279 280	2,37	0,93	1,43	194 827	0,11%	2 711	6 099	10 387

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	947 647	279 201	2,37	0,93	1,43	194 772	0,08%	2 711	6 099	10 388
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	951 105	278 755	2,37	0,93	1,43	194 461	-0,08%	2 712	6 102	10 392
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	946 033	282 097	2,37	0,93	1,43	196 792	1,12%	2 704	6 083	10 361
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	952 718	275 860	2,37	0,93	1,43	192 441	-1,12%	2 719	6 118	10 420
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	949 376	591 012	2,37	0,93	1,43	412 293	111,85%	2 078	4 677	7 965
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	949 376	278 978	2,39	0,93	1,46	191 312	-1,70%	2 726	6 134	10 448
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	949 376	278 978	2,37	0,93	1,43	194 617	0,00%	2 711	6 101	10 390
Z RSS											

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

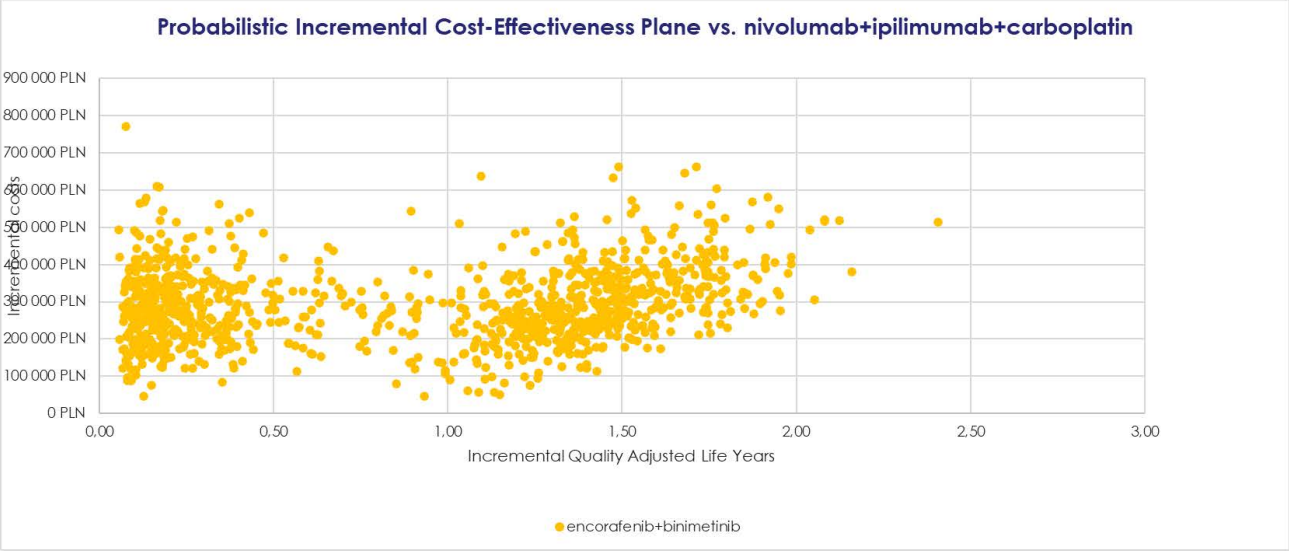
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi®75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

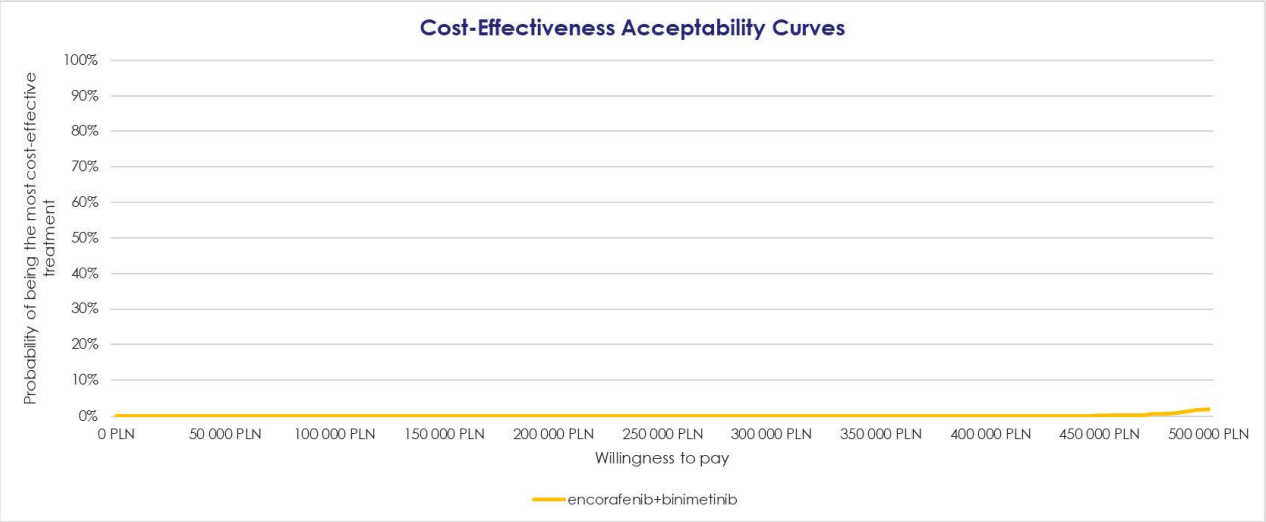
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 36, Rys. 37, Rys. 38 i Rys. 39. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i w przypadku wariantu bez RSS jest zawsze, a w przypadku wariantu z RSS prawie zawsze droższe od terapii niwolumab+ipilimumab+karboplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 36 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 37 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 38 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 39 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.8 Porównanie vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną

3.8.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.8.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 911 706 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 636 011 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 1 198 PLN dla Braftovi® 50 mg, 2 696 PLN dla Braftovi® 75 mg i 4 592 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 62.

Tab. 62. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	316 648	911 706
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	185 810	933 780
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	55 828	-3 598
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	111	2 127
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	5 921	-1 543
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	341 897
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	636 011
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	1 198	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 696	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	4 592	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	205 461	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	110 078	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	20 374	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	111	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	5 921	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.8.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od ważonego komparatora.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza L.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 63 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	316 648	911 706	2,37	0,93	1,43	636 011	-	1 198	2 696	4 592
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	325 736	1 041 070	2,67	0,97	1,70	613 232	-3,58%	1 188	2 674	4 554
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	316 648	911 706	2,67	0,97	1,70	537 031	-15,56%	1 352	3 042	5 182
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	316 619	905 674	2,32	0,93	1,38	654 380	2,89%	1 179	2 653	4 519
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	316 647	912 465	2,37	0,93	1,43	636 540	0,08%	1 196	2 692	4 585
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	296 899	931 258	2,84	0,96	1,89	493 665	-22,38%	1 416	3 185	5 425
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	316 648	911 706	2,32	0,92	1,40	650 433	2,27%	1 180	2 654	4 521
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	316 648	911 706	2,39	0,93	1,46	625 212	-1,70%	1 213	2 728	4 647
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	315 742	912 416	2,37	0,93	1,43	636 507	0,08%	1 196	2 692	4 585
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	317 226	911 253	2,37	0,93	1,43	635 695	-0,05%	1 199	2 698	4 596
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	316 255	912 014	2,37	0,93	1,43	636 226	0,03%	1 197	2 694	4 589
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	317 022	911 413	2,37	0,93	1,43	635 807	-0,03%	1 199	2 697	4 594
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	315 724	910 367	2,37	0,93	1,43	635 077	-0,15%	1 201	2 703	4 604

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica					
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	317 572	913 045	2,37	0,93	1,43	636 945	0,15%	1 195	2 689	4 579
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	316 260	911 404	2,37	0,93	1,43	635 800	-0,03%	1 199	2 698	4 594
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	317 036	912 008	2,37	0,93	1,43	636 222	0,03%	1 197	2 694	4 589
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	314 919	911 929	2,37	0,93	1,43	636 167	0,02%	1 198	2 695	4 590
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	318 377	911 483	2,37	0,93	1,43	635 855	-0,02%	1 199	2 697	4 594
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	313 313	914 817	2,37	0,93	1,43	638 181	0,34%	1 191	2 679	4 563
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	319 982	908 595	2,37	0,93	1,43	633 841	-0,34%	1 206	2 713	4 620
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	316 648	1 223 740	2,37	0,93	1,43	853 688	34,23%	926	2 085	3 550
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	316 648	911 706	2,39	0,93	1,46	625 212	-1,70%	1 213	2 728	4 647
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	316 648	911 706	2,37	0,93	1,43	636 011	0,00%	1 198	2 696	4 592
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica					
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

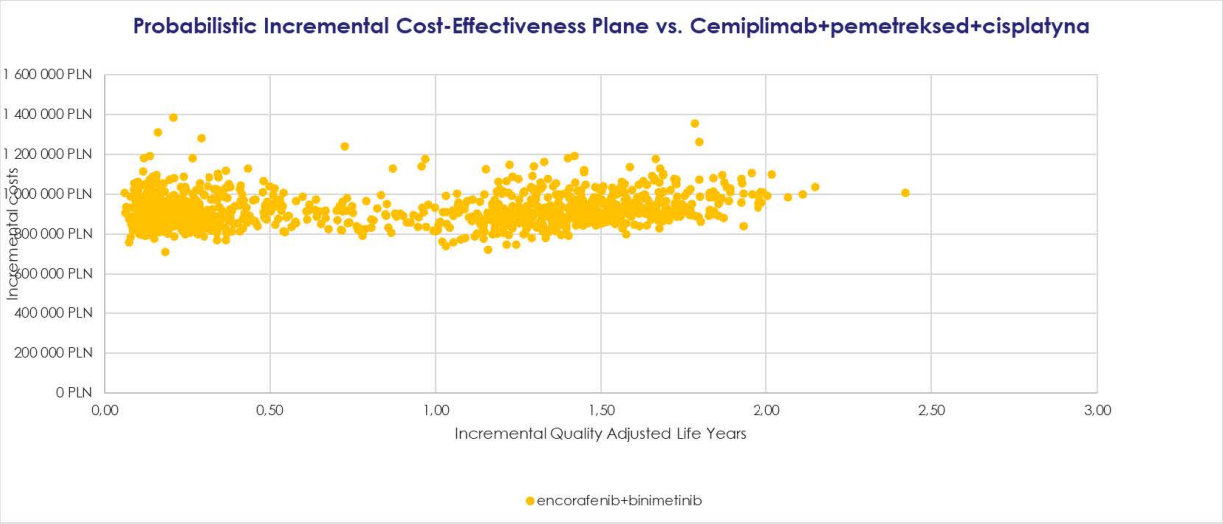
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną	Różnica					
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

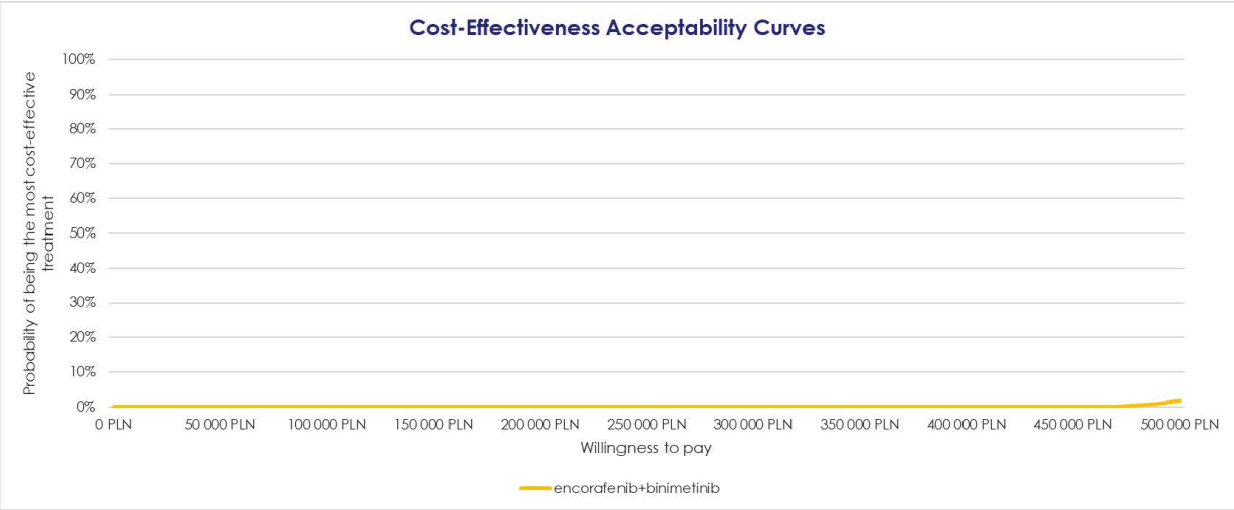
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 40, Rys. 41, Rys. 42 i Rys. 43. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od terapii cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 40 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 41 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 42 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 43 Krzywa akceptowalności Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.9 Porównanie vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną

3.9.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.9.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,43. W porównaniu do leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną, w perspektywie

dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 902 626 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 629 677 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 1 220 PLN dla Braftovi® 50 mg, 2 745 PLN dla Braftovi® 75 mg i 4 674 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 64.

Tab. 64. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	2,03	2,67
Efekty (QALY)	2,37	0,93	1,43
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	325 728	902 626
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	193 435	926 155
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	55 828	-3 598
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	33 234	-33 234
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	111	2 127
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 577	13 387
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 877	3 020
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	7 375	-2 997

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 288	-2 233
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	338 492
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	629 677
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	1 220	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 745	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	4 674	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	209 253	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	112 415	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	20 374	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	33 234	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	111	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 577	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 877	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	7 375	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 288	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.9.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,38 (scenariusz C) do 1,89 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od cemiplimabu w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza L.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 65.

Tab. 65 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	325 728	902 626	2,37	0,93	1,43	629 677	-	1 220	2 745	4 674
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	335 008	1 031 798	2,67	0,97	1,70	607 770	-3,48%	1 208	2 719	4 631
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	325 728	902 626	2,67	0,97	1,70	531 683	-15,56%	1 374	3 091	5 265
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	325 699	896 594	2,32	0,93	1,38	647 819	2,88%	1 201	2 702	4 602
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	325 727	903 385	2,37	0,93	1,43	630 206	0,08%	1 218	2 741	4 668
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	304 480	923 677	2,84	0,96	1,89	489 646	-22,24%	1 434	3 226	5 494
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	325 728	902 626	2,32	0,92	1,40	643 955	2,27%	1 201	2 703	4 603
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	325 728	902 626	2,39	0,93	1,46	618 986	-1,70%	1 234	2 777	4 730
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	323 920	904 238	2,37	0,93	1,43	630 801	0,18%	1 216	2 736	4 660
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	326 881	901 598	2,37	0,93	1,43	628 960	-0,11%	1 222	2 750	4 684
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	324 943	903 326	2,37	0,93	1,43	630 165	0,08%	1 218	2 741	4 668
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	326 474	901 961	2,37	0,93	1,43	629 213	-0,07%	1 221	2 748	4 681
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	324 804	901 288	2,37	0,93	1,43	628 743	-0,15%	1 223	2 752	4 687

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	326 652	903 965	2,37	0,93	1,43	630 611	0,15%	1 217	2 737	4 662
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	325 340	902 324	2,37	0,93	1,43	629 466	-0,03%	1 221	2 746	4 677
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	326 115	902 928	2,37	0,93	1,43	629 888	0,03%	1 219	2 743	4 672
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	323 999	902 850	2,37	0,93	1,43	629 833	0,02%	1 219	2 743	4 672
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	327 457	902 403	2,37	0,93	1,43	629 521	-0,02%	1 220	2 746	4 676
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	322 393	905 737	2,37	0,93	1,43	631 847	0,34%	1 212	2 728	4 646
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	329 062	899 516	2,37	0,93	1,43	627 507	-0,34%	1 227	2 761	4 703
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	325 728	1 214 660	2,37	0,93	1,43	847 354	34,57%	943	2 122	3 614
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	325 728	902 626	2,39	0,93	1,46	618 986	-1,70%	1 234	2 777	4 730
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	325 728	902 626	2,37	0,93	1,43	629 677	0,00%	1 220	2 745	4 674
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]										

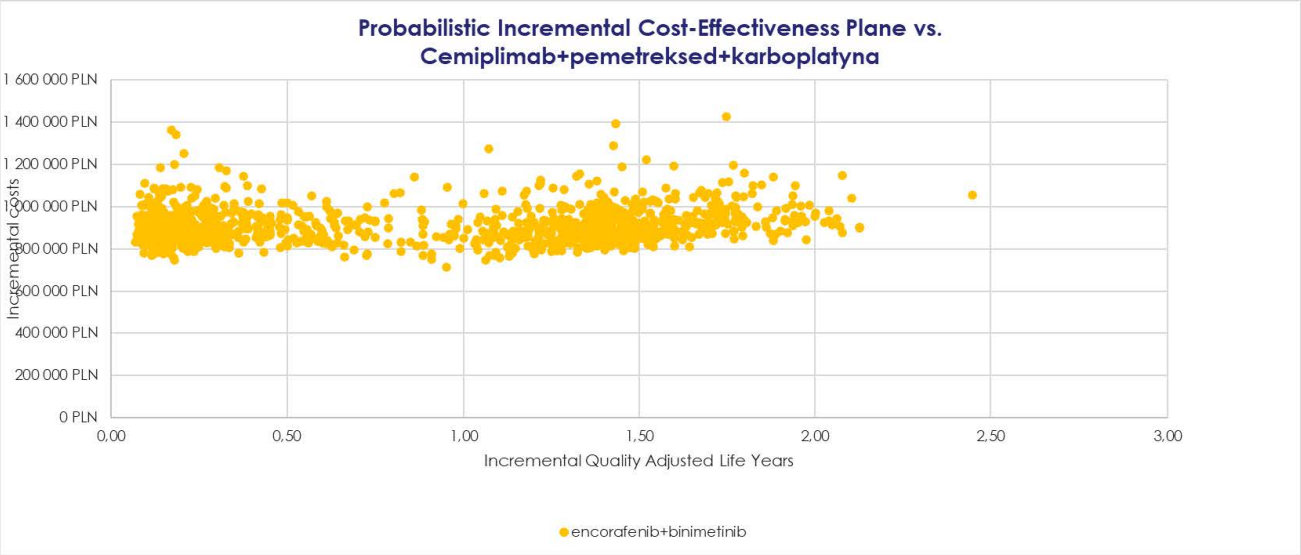
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną	Różnica					
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.9.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

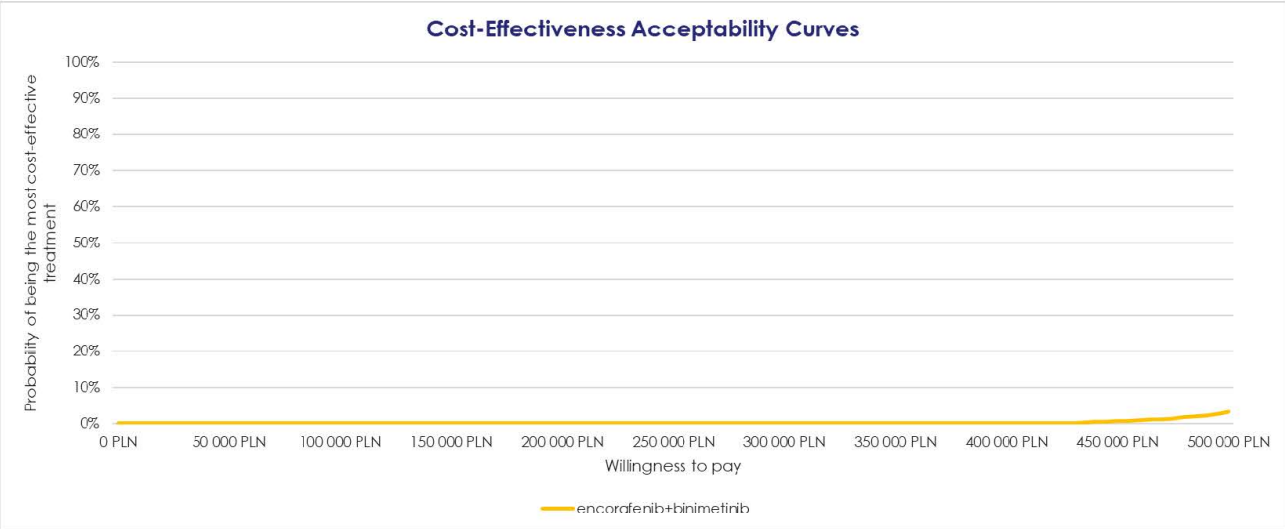
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 44, Rys. 45, Rys. 46 i Rys. 47. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od terapii cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 44 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 45 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 46 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 47 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.10 Porównanie vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

3.10.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.10.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,80. W porównaniu

do leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 1 106 046 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 612 954 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 959 PLN dla Braftovi® 50 mg, 2 158 PLN dla Braftovi® 75 mg i 3 675 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 66.

Tab. 66. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	1,54	3,16
Efekty (QALY)	2,37	0,56	1,80
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	122 308	1 106 046
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	18 050	1 101 540
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	56 475	-4 245
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	11 259	-11 259
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	191	2 048
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	11 026	16 938
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	4 080	2 817
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	3 518	860
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 709	-2 654
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	349 923

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	612 954
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	959	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 158	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	3 675	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	75 859	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	6 454	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	21 622	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	11 259	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	191	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	11 026	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	4 080	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	3 518	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 709	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.10.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,75 (scenariusz C) do 2,32 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariuszy L i N.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), zmiana źródła danych o efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia na badanie FLATIRON (scenariusz N) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 67Tab. 77.

Tab. 67 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	122 308	1 106 046	2,37	0,56	1,80	612 954	-	959	2 158	3 675
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	126 395	1 240 411	2,67	0,57	2,09	592 152	-3,39%	978	2 199	3 746
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	122 308	1 106 046	2,67	0,57	2,09	528 008	-13,86%	1 128	2 537	4 321
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	122 306	1 099 987	2,32	0,56	1,75	626 829	2,26%	939	2 114	3 600
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	122 176	1 106 936	2,37	0,56	1,80	613 448	0,08%	957	2 153	3 667
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	121 494	1 106 663	2,84	0,53	2,32	477 248	-22,14%	1 256	2 826	4 813
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	122 308	1 106 046	2,32	0,56	1,77	626 568	2,22%	936	2 107	3 588
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	122 308	1 106 046	2,39	0,56	1,83	604 490	-1,38%	974	2 191	3 731
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	120 174	1 107 984	2,37	0,56	1,80	614 029	0,18%	954	2 148	3 658
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	123 670	1 104 809	2,37	0,56	1,80	612 269	-0,11%	962	2 165	3 687
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	121 382	1 106 887	2,37	0,56	1,80	613 420	0,08%	957	2 153	3 668
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	123 189	1 105 245	2,37	0,56	1,80	612 511	-0,07%	961	2 162	3 683

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica					
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	121 739	1 104 352	2,37	0,56	1,80	612 015	-0,15%	963	2 167	3 691
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	122 877	1 107 739	2,37	0,56	1,80	613 893	0,15%	955	2 149	3 660
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	121 900	1 105 764	2,37	0,56	1,80	612 798	-0,03%	960	2 159	3 678
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	122 716	1 106 327	2,37	0,56	1,80	613 110	0,03%	958	2 156	3 673
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	120 538	1 106 311	2,37	0,56	1,80	613 101	0,02%	958	2 157	3 673
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	124 079	1 105 780	2,37	0,56	1,80	612 807	-0,02%	960	2 159	3 678
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	121 163	1 106 967	2,37	0,56	1,80	613 465	0,08%	957	2 153	3 667
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	123 453	1 105 124	2,37	0,56	1,80	612 444	-0,08%	961	2 163	3 684
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	122 308	1 418 080	2,37	0,56	1,80	785 879	28,21%	742	1 670	2 845
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	122 308	1 106 046	2,39	0,56	1,83	604 490	-1,38%	974	2 191	3 731
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	140 153	1 088 201	2,37	0,93	1,43	759 135	23,85%	789	1 776	3 025
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica					
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

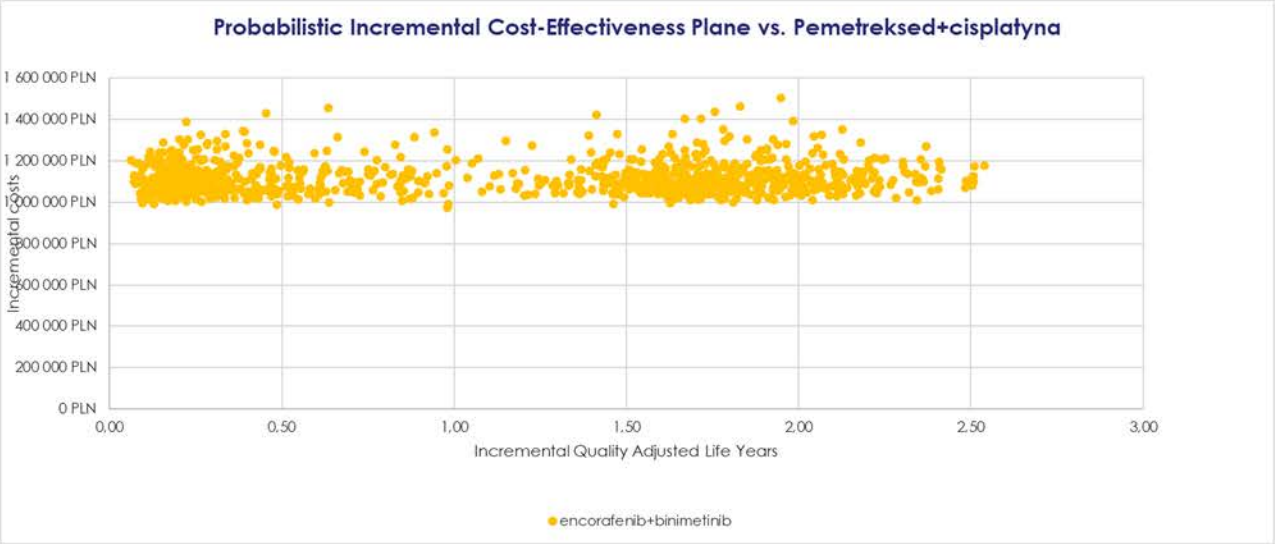
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną	Różnica					
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.10.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

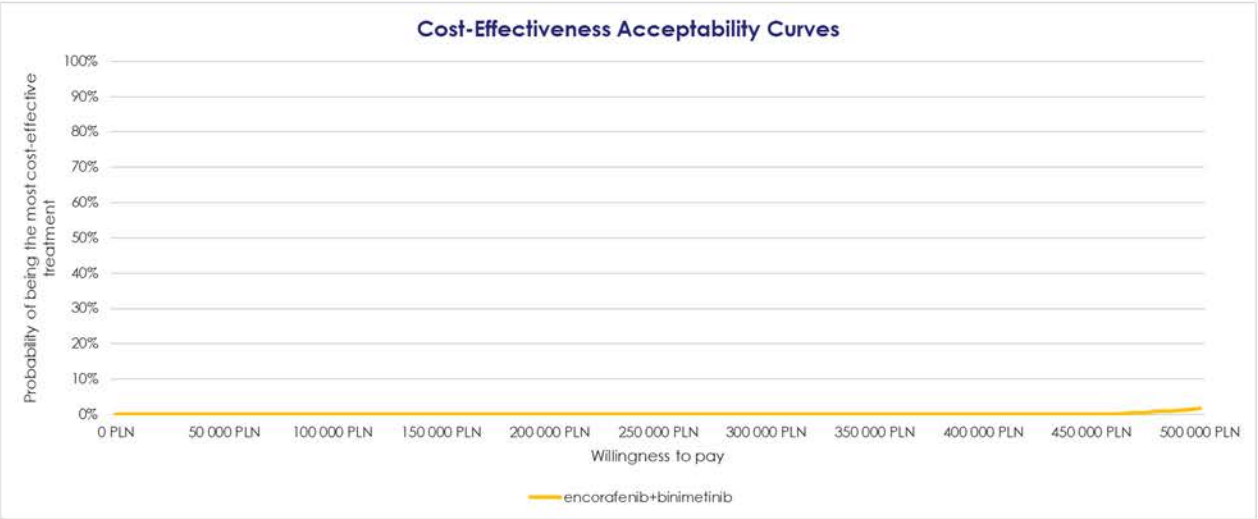
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 48, Rys. 49, Rys. 50 i Rys. 51. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od terapii pemetreksed+cisplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 48 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 49 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 50 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 51 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.11 Porównanie vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną

3.11.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.11.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,80. W porównaniu do leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 1 100 858 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 610 079 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W obu przypadkach uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 971 PLN dla Braftovi® 50 mg, 2 186 PLN dla Braftovi® 75 mg i 3 722 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS i [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica
Efekty (LY)	4,70	1,54	3,16
Efekty (QALY)	2,37	0,56	1,80
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	127 497	1 100 857
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	19 912	1 099 679
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	56 475	-4 245
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	14 585	-14 585
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	191	2 048
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	11 026	16 938
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	4 080	2 817
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	3 518	860
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 709	-2 654
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	348 282
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	610 079

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	971	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 186	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	3 722	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	80 512	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	7 780	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	21 622	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	14 585	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	191	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	11 026	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	4 080	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	3 518	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 709	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.11.1.2Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,05 (scenariusz C i E1) do 1,16 (scenariusz A i B) i jest jednocześnie droższe od pemetreksedu w skojarzeniu z karboplatyną.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariuszy L i N.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D1), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 69

Tab. 69 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	127 497	1 100 857	2,37	0,56	1,80	610 079	-	971	2 186	3 722
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	131 797	1 235 009	2,67	0,57	2,09	589 573	-3,36%	989	2 225	3 790
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	127 497	1 100 857	2,67	0,57	2,09	525 531	-13,86%	1 140	2 565	4 368
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	127 494	1 094 799	2,32	0,56	1,75	623 872	2,26%	952	2 141	3 647
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	127 364	1 101 748	2,37	0,56	1,80	610 572	0,08%	969	2 181	3 714
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	125 509	1 102 648	2,84	0,53	2,32	475 516	-22,06%	1 265	2 847	4 850
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	127 497	1 100 857	2,32	0,56	1,77	623 629	2,22%	949	2 134	3 635
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	127 497	1 100 857	2,39	0,56	1,83	601 655	-1,38%	986	2 219	3 779
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	125 142	1 103 016	2,37	0,56	1,80	611 275	0,20%	966	2 174	3 703
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	128 999	1 099 480	2,37	0,56	1,80	609 316	-0,13%	975	2 193	3 735
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	126 475	1 101 794	2,37	0,56	1,80	610 598	0,09%	969	2 181	3 714
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	128 469	1 099 966	2,37	0,56	1,80	609 585	-0,08%	973	2 190	3 731

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica					
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	126 928	1 099 163	2,37	0,56	1,80	609 140	-0,15%	975	2 195	3 738
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	128 066	1 102 551	2,37	0,56	1,80	611 018	0,15%	967	2 177	3 707
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	127 089	1 100 576	2,37	0,56	1,80	609 923	-0,03%	972	2 187	3 725
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	127 905	1 101 139	2,37	0,56	1,80	610 235	0,03%	971	2 184	3 720
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	125 726	1 101 123	2,37	0,56	1,80	610 226	0,02%	971	2 184	3 720
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	129 268	1 100 592	2,37	0,56	1,80	609 932	-0,02%	972	2 187	3 725
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	126 019	1 102 111	2,37	0,56	1,80	610 774	0,11%	968	2 179	3 711
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	128 974	1 099 603	2,37	0,56	1,80	609 384	-0,11%	974	2 192	3 734
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	127 497	1 412 891	2,37	0,56	1,80	783 004	28,34%	752	1 692	2 881
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	127 497	1 100 857	2,39	0,56	1,83	601 655	-1,38%	986	2 219	3 779
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	149 456	1 078 898	2,37	0,93	1,43	752 645	23,37%	811	1 826	3 110
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica					
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

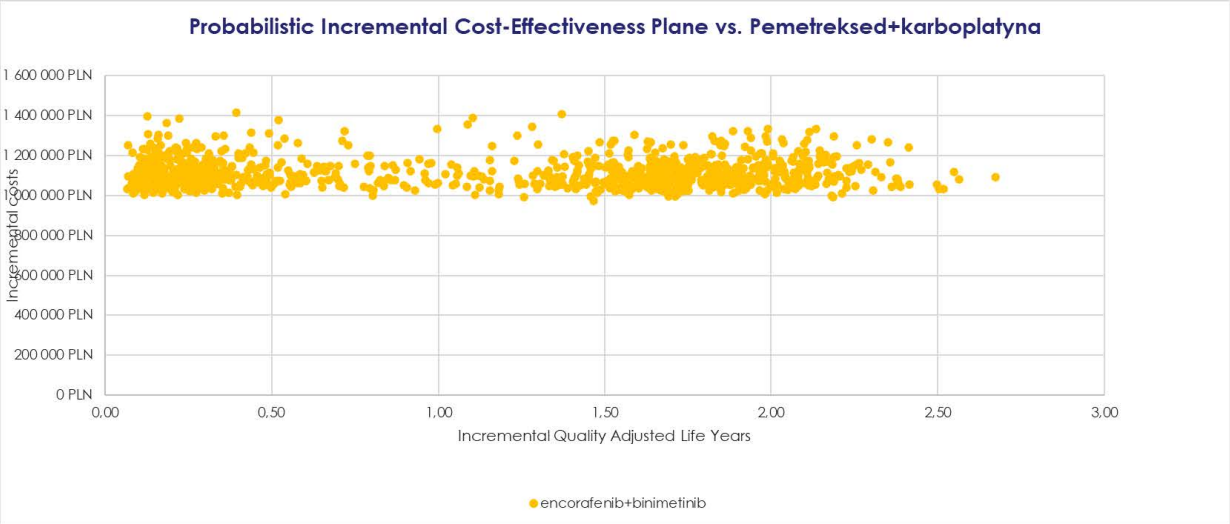
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną	Różnica					
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.11.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

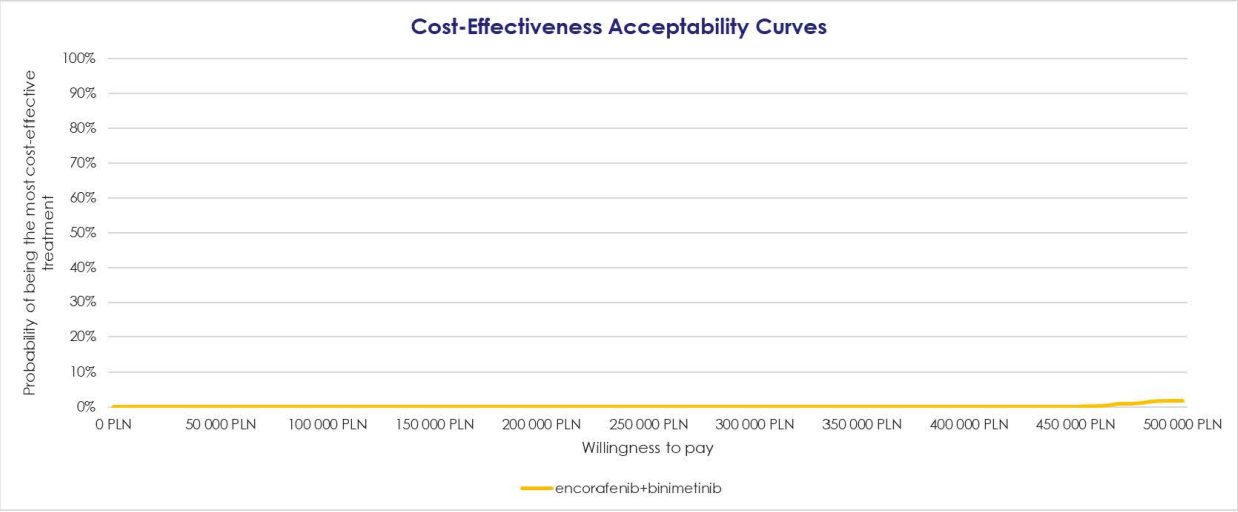
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 52, Rys. 53, Rys. 54 i Rys. 55. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od terapii pemetreksed+karboplatyna. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 52 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 53 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 54 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 55 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.12 Porównanie vs chemioterapia

3.12.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.12.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,80. W porównaniu do leczenia chemioterapią, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy

o 1 164 307 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 645 242 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W obu przypadkach uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 873 PLN dla Braftovi® 50 mg, 1 965 PLN dla Braftovi® 75 mg i 3 347 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 70.

Tab. 70. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica
Efekty (LY)	4,70	1,54	3,16
Efekty (QALY)	2,37	0,56	1,80
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	64 047	1 164 307
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	3 083	1 116 507
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	18 825	33 405
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	5 742	-5 742
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	64	2 175
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	11 026	16 938
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	4 080	2 817
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	3 518	860
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 709	-2 654
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	368 355
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	645 242

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	873	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	1 965	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	3 347	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	50 794	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	1 448	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	7 207	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	5 742	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	64	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	11 026	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	4 080	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	3 518	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 709	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.12.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,75 (scenariusz C) do 2,32 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od chemioterapii.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy. W wariancie z RSS wartość

ICUR również znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku większości scenariuszy (wyjątkiem były scenariusze A, B, D2, E2, H1, I1, J2, K2, M).

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 71

Tab. 71 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	64 047	1 164 307	2,37	0,56	1,80	645 242	-	873	1 965	3 347
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	66 242	1 300 564	2,67	0,57	2,09	620 868	-3,78%	897	2 019	3 438
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	64 047	1 164 307	2,67	0,57	2,09	555 821	-13,86%	1 037	2 333	3 973
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	64 046	1 158 248	2,32	0,56	1,75	660 029	2,29%	854	1 922	3 273
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	63 898	1 165 213	2,37	0,56	1,80	645 744	0,08%	871	1 961	3 339
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	64 889	1 163 268	2,84	0,53	2,32	501 659	-22,25%	1 165	2 621	4 465
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	64 047	1 164 307	2,32	0,56	1,77	659 572	2,22%	851	1 916	3 263
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	64 047	1 164 307	2,39	0,56	1,83	636 332	-1,38%	888	1 997	3 402
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	63 683	1 164 476	2,37	0,56	1,80	645 335	0,01%	873	1 964	3 346
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	64 280	1 164 199	2,37	0,56	1,80	645 182	-0,01%	874	1 966	3 348
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	63 889	1 164 380	2,37	0,56	1,80	645 282	0,01%	873	1 965	3 346
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	64 198	1 164 237	2,37	0,56	1,80	645 203	-0,01%	874	1 966	3 348
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	63 478	1 162 613	2,37	0,56	1,80	644 303	-0,15%	877	1 974	3 362

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	64 616	1 166 001	2,37	0,56	1,80	646 180	0,15%	870	1 956	3 332
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	63 639	1 164 025	2,37	0,56	1,80	645 086	-0,02%	874	1 967	3 350
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	64 455	1 164 589	2,37	0,56	1,80	645 398	0,02%	873	1 964	3 345
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	62 276	1 164 572	2,37	0,56	1,80	645 389	0,02%	873	1 964	3 345
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	65 818	1 164 042	2,37	0,56	1,80	645 095	-0,02%	874	1 967	3 349
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	63 467	1 164 664	2,37	0,56	1,80	645 439	0,03%	873	1 963	3 344
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	64 628	1 163 950	2,37	0,56	1,80	645 044	-0,03%	874	1 967	3 350
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	64 047	1 476 341	2,37	0,56	1,80	818 166	26,80%	681	1 532	2 609
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	64 047	1 164 307	2,39	0,56	1,83	636 332	-1,38%	888	1 997	3 402
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	70 258	1 158 096	2,37	0,93	1,43	807 894	25,21%	680	1 530	2 607
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

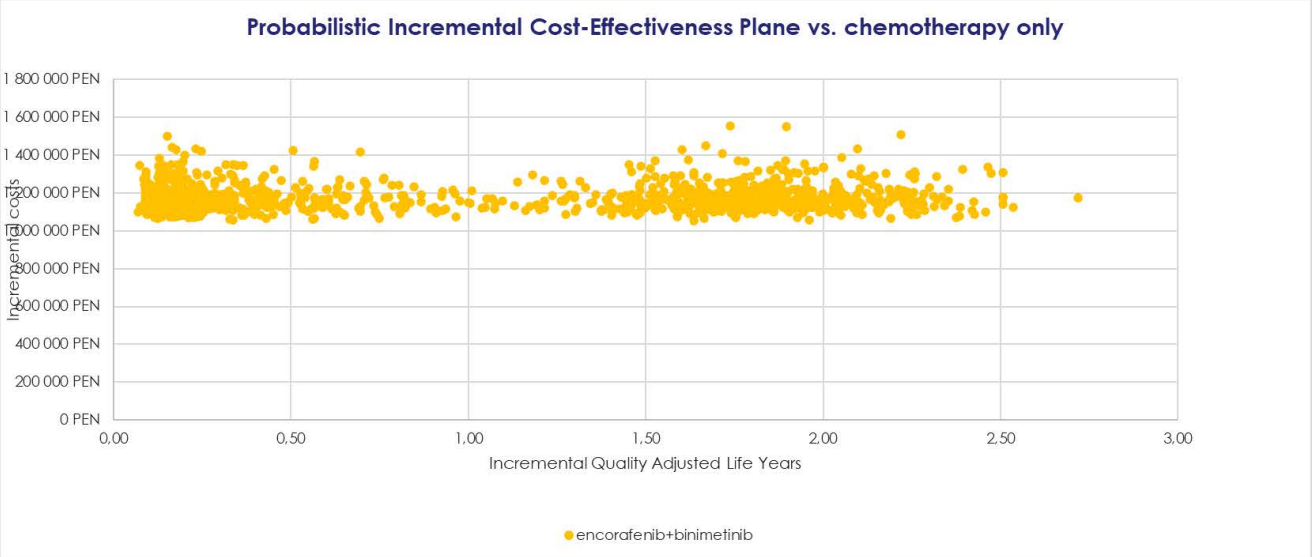
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.12.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

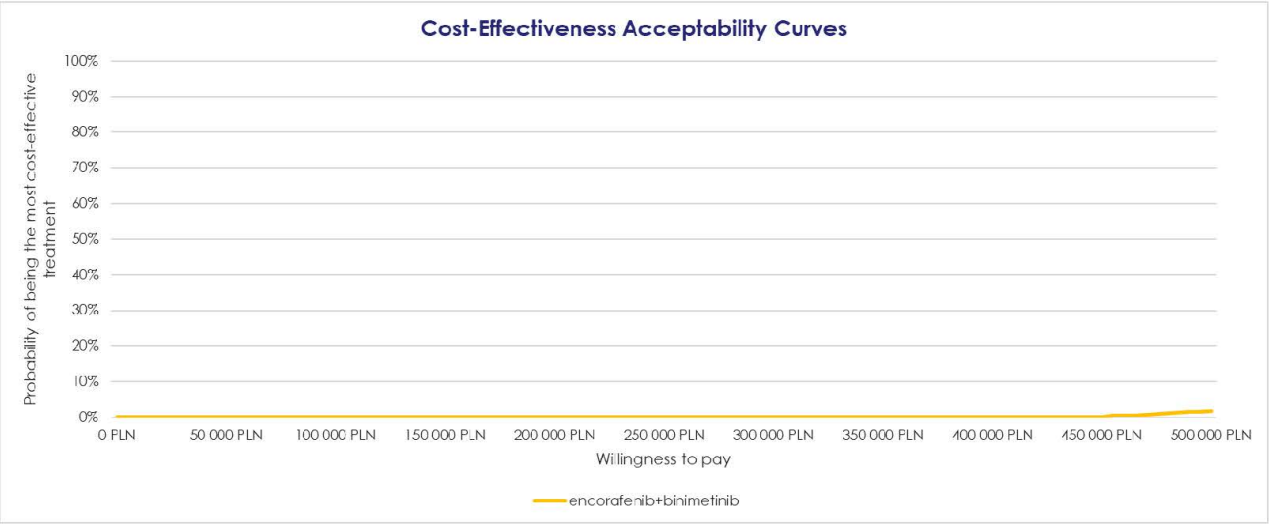
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 56, Rys. 57, Rys. 58 i Rys. 59. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od chemioterapii. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 56 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 57 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.



Rys. 58 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

Rys. 59 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej nieleczona.

3.12.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych

3.12.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,06. W porównaniu do leczenia chemioterapią, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 511 438 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 484 469 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

[redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 1 223 PLN dla Braftovi® 50 mg, 2 751 PLN dla Braftovi® 75 mg i 4 685 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 72Tab. 46.

Tab. 72. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Chemioterapia - populacja wcześniej leczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Chemioterapia	Różnica
Efekty (LY)	2,58	0,80	1,78
Efekty (QALY)	1,48	0,43	1,06
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	596 783	85 345	511 438
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	517 880	2 394	515 486
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	36 237	48 832	-12 596
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	4 534	-4 534
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	1 144	480	664
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	18 576	8 224	10 352
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	3 569	2 259	1 310
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	2 556	298	2 258
Koszty opieki terminalnej [PLN]	16 822	18 325	-1 503
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	286 636
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	484 469
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	1 223	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	2 751	n.d.	n.d.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Chemioterapia	Różnica
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	4 685	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	56 546	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	1 124	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	21 303	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	4 534	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	480	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	8 224	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	2 259	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	298	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	18 325	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.12.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,05 (scenariusz C) do 1,16 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od chemioterapii.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D1), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 73.

Tab. 73 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej leczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	596 783	85 345	511 438	1,48	0,43	1,06	484 469	-	1 223	2 751	4 685
Scenariusz A (brak dyskontowania)	626 378	86 427	539 951	1,60	0,43	1,16	465 322	-3,95%	1 265	2 846	4 847
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	596 783	85 345	511 438	1,60	0,43	1,16	440 751	-9,02%	1 355	3 050	5 194
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	596 572	85 345	511 227	1,48	0,43	1,05	486 114	0,34%	1 218	2 741	4 669
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	597 159	85 138	512 021	1,54	0,41	1,13	454 257	-6,24%	1 310	2 948	5 021
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	596 831	85 669	511 162	1,51	0,42	1,09	468 780	-3,24%	1 268	2 853	4 859
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	596 783	85 345	511 438	1,48	0,43	1,05	485 706	0,26%	1 219	2 743	4 672
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	596 783	85 345	511 438	1,51	0,43	1,08	471 620	-2,65%	1 259	2 833	4 825
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	596 652	85 098	511 554	1,48	0,43	1,06	484 579	0,02%	1 222	2 749	4 682
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	596 902	85 569	511 333	1,48	0,43	1,06	484 370	-0,02%	1 223	2 752	4 687
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	596 718	85 222	511 496	1,48	0,43	1,06	484 524	0,01%	1 222	2 750	4 684
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	596 845	85 462	511 383	1,48	0,43	1,06	484 418	-0,01%	1 223	2 751	4 686
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	595 459	85 056	510 403	1,48	0,43	1,06	483 489	-0,20%	1 228	2 763	4 705
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	598 107	85 634	512 473	1,48	0,43	1,06	485 450	0,20%	1 217	2 739	4 664
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	596 426	85 119	511 307	1,48	0,43	1,06	484 345	-0,03%	1 223	2 752	4 687
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	597 140	85 571	511 569	1,48	0,43	1,06	484 594	0,03%	1 222	2 749	4 682

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	595 101	83 513	511 588	1,48	0,43	1,06	484 612	0,03%	1 222	2 749	4 682
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	598 466	87 178	511 288	1,48	0,43	1,06	484 327	-0,03%	1 223	2 752	4 688
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	596 669	84 844	511 825	1,48	0,43	1,06	484 836	0,08%	1 220	2 746	4 677
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	596 898	85 846	511 051	1,48	0,43	1,06	484 103	-0,08%	1 225	2 755	4 692
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	638 517	85 345	553 172	1,48	0,43	1,06	524 002	8,16%	1 126	2 534	4 316
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	596 783	85 345	511 438	1,51	0,43	1,08	471 620	-2,65%	1 259	2 833	4 825
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

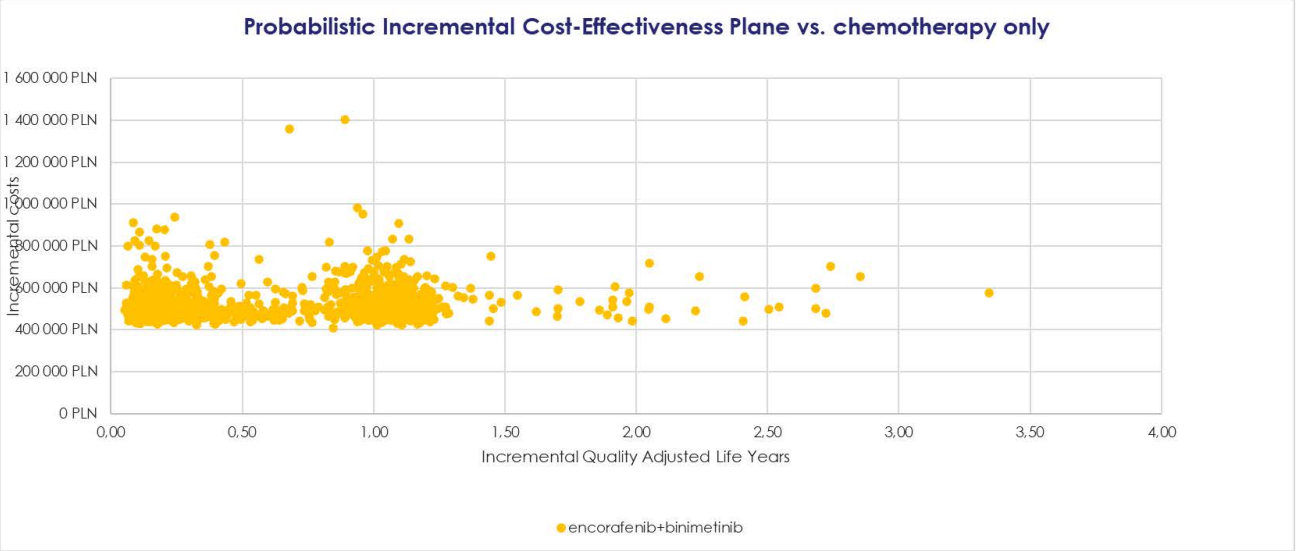
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	chemioterapia	Różnica					
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.12.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

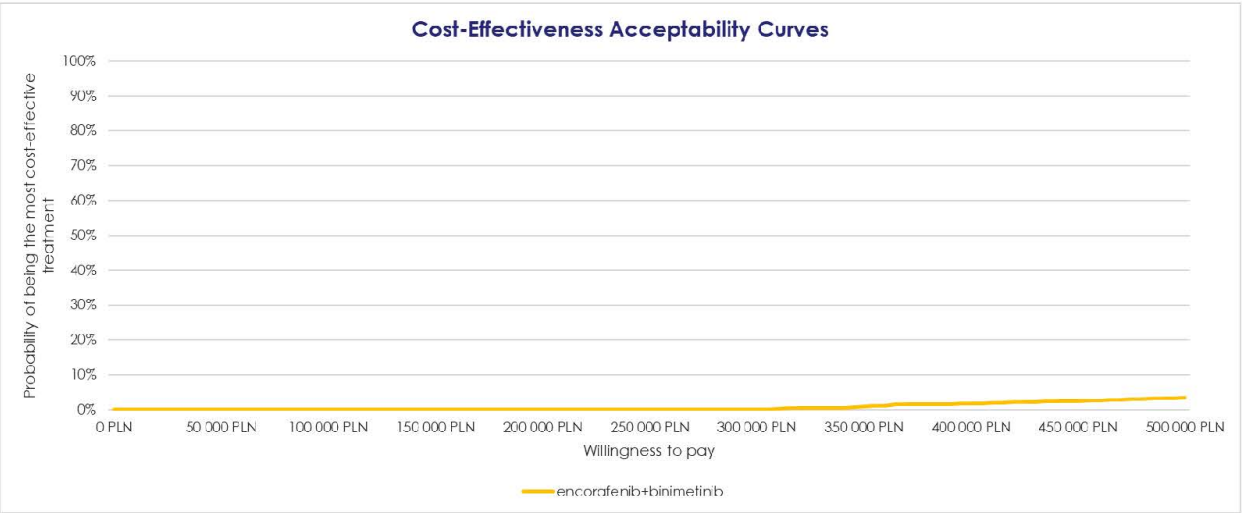
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 60, Rys. 61, Rys. 62 i Rys. 63. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od chemioterapii. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 60 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 61 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 62 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej leczona.

Rys. 63 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej leczona.

3.13 Porównanie vs niwolumab

3.13.1 Populacja pacjentów wcześniej leczonych

3.13.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,61. W porównaniu do leczenia niwolumabem, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 132 923 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka,

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 218 994 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS. W przypadku uwzględnienia RSS, oszacowany ICUR wskazał, że wnioskowany schemat terapii jest terapią dominująca, tj. terapia jest tańsza i jednocześnie skuteczniejsza. W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 621 PLN dla Braftovi® 50 mg, 5 898 PLN dla Braftovi® 75 mg i 10 045 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab - populacja wcześniej leczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab	Różnica
Efekty (LY)	2,58	1,60	0,98
Efekty (QALY)	1,48	0,88	0,61
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	596 783	463 861	132 923
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	517 880	351 521	166 358
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	36 237	67 848	-31 611
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	28 242	-28 242
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	1 144	590	554
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	18 576	11 450	7 126
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	3 569	4 101	-532
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	2 556	109	2 447
Koszty opieki terminalnej [PLN]	16 822	0	16 822
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	136 050
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	218 994

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Niwolumab	Różnica
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 621	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	5 898	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	10 045	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	263 334	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	193 936	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 906	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	28 242	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	590	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	11 450	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	4 101	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	109	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	0	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.13.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,60 (scenariusz C) do 0,68 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od niwolumabu w przypadku wariantu bez RSS oraz tańsze w przypadku wariantu z RSS (z wyjątkiem scenariusza L).

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku większości analizowanych scenariuszy z wyjątkiem scenariusza L. Z kolei w wariancie z RSS dla wszystkich analizowanych scenariuszy wnioskowana technologia była dominująca lub wartość ICUR znajdowała się znacznie poniżej obowiązującego progu opłacalności.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L). Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 75

Tab. 75 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs nivolumab - populacja wcześniej leczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	596 783	463 861	132 923	1,48	0,88	0,61	218 994	-	2 621	5 898	10 045
Scenariusz A (brak dyskontowania)	626 378	479 086	147 292	1,60	0,91	0,68	215 366	-1,66%	2 642	5 944	10 123
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	596 783	463 861	132 923	1,60	0,91	0,68	194 357	-11,25%	2 727	6 135	10 449
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	596 572	463 853	132 720	1,48	0,88	0,60	220 092	0,50%	2 617	5 888	10 029
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	597 159	463 859	133 300	1,54	0,88	0,65	203 545	-7,05%	2 685	6 041	10 289
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	596 831	525 445	71 386	1,51	0,88	0,63	113 374	-48,23%	2 997	6 743	11 485
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	596 783	463 861	132 923	1,48	0,87	0,61	218 579	-0,19%	2 623	5 901	10 051
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	596 783	463 861	132 923	1,51	0,88	0,63	211 030	-3,64%	2 653	5 968	10 165
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	596 652	463 628	133 024	1,48	0,88	0,61	219 161	0,08%	2 621	5 897	10 043
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	596 902	464 071	132 831	1,48	0,88	0,61	218 843	-0,07%	2 622	5 899	10 047
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	596 718	463 745	132 973	1,48	0,88	0,61	219 077	0,04%	2 621	5 897	10 044
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	596 845	463 970	132 875	1,48	0,88	0,61	218 915	-0,04%	2 622	5 898	10 046
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	595 459	463 249	132 210	1,48	0,88	0,61	217 820	-0,54%	2 625	5 907	10 060
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	598 107	464 472	133 635	1,48	0,88	0,61	220 168	0,54%	2 617	5 889	10 030
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	596 426	463 450	132 976	1,48	0,88	0,61	219 082	0,04%	2 621	5 897	10 044
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	597 140	464 271	132 870	1,48	0,88	0,61	218 906	-0,04%	2 622	5 898	10 046

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	595 101	463 861	131 241	1,48	0,88	0,61	216 223	-1,27%	2 631	5 919	10 081
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	598 466	463 861	134 605	1,48	0,88	0,61	221 766	1,27%	2 612	5 877	10 009
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	596 669	460 977	135 692	1,48	0,88	0,61	223 556	2,08%	2 606	5 863	9 985
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	596 898	466 744	130 154	1,48	0,88	0,61	214 432	-2,08%	2 637	5 933	10 104
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	638 517	463 861	174 656	1,48	0,88	0,61	287 751	31,40%	2 400	5 400	9 196
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	596 783	463 861	132 923	1,51	0,88	0,63	211 030	-3,64%	2 653	5 968	10 165
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]										
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]										
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]										
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]										
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]										
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]										
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]										

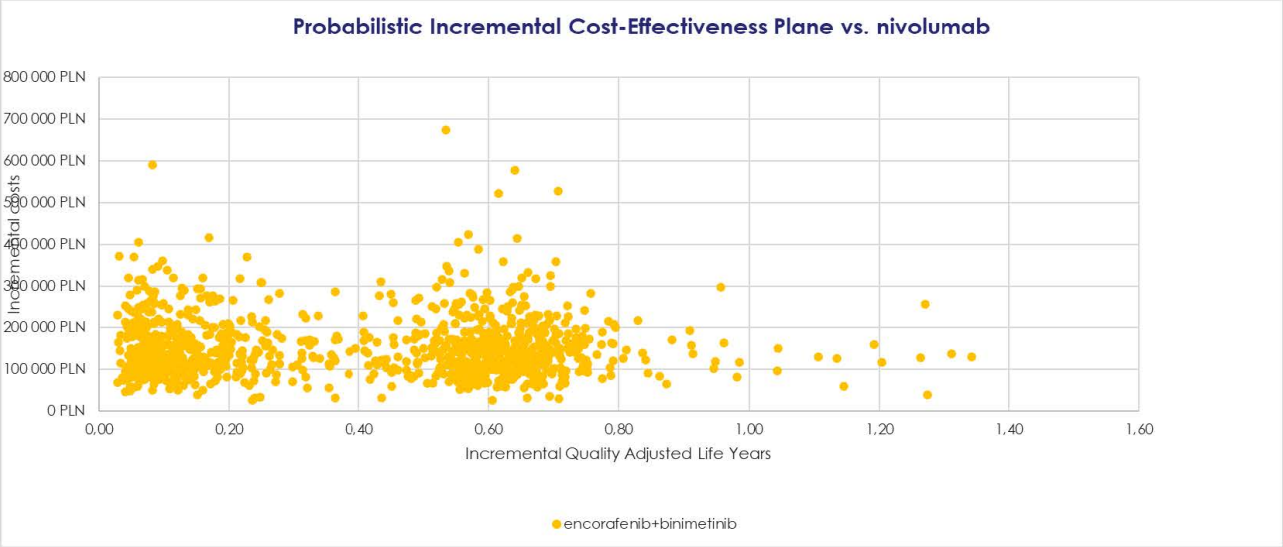
Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7]5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	nivolumab	Różnica					
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]										
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]										
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]										

3.13.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

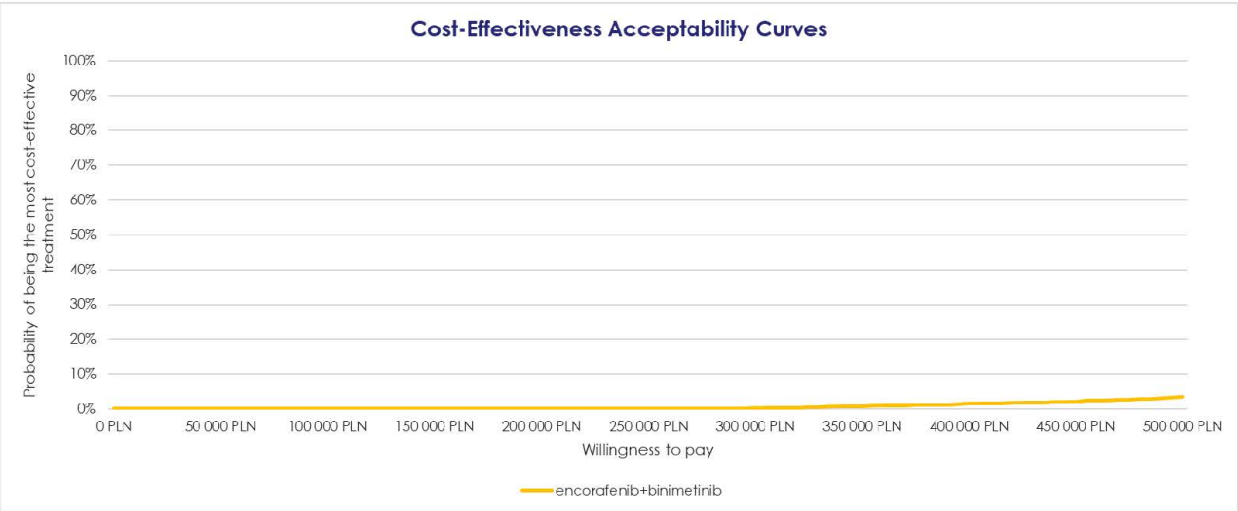
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 64, Rys. 65, Rys. 66 i Rys. 67. Analiza wykazała, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i w przypadku wariantu bez RSS zawsze jest droższe od niwolumabu. Przy uwzględnieniu wariantu z RSS wnioskowana technologia jest droższa od niwolumabu w większości przypadków. Prawdopodobieństwo, że leczenie Braftovi® + Mektovi® w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku wariantu analizy bez RSS,
- [redacted]

Rys. 64 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 65 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona.



Rys. 66 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, z RSS - populacja wcześniej leczona.

Rys. 67 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, z RSS - populacja wcześniej leczona.

3.14Porównanie vs ważony komparator

W celu obliczenia wyników dla ważonego komparatora wynikom poszczególnych substancji przydzielono odsetki obecnego użycia terapii, które zostały podane przez ekspertów klinicznych.

3.14.1 Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych

3.14.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 1,47. W porównaniu

do ważonego komparatora, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 576 766 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 391 685 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 009 PLN dla Braftovi® 50 mg, 4 521 PLN dla Braftovi® 75 mg i 7 701 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 76.

Tab. 76. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej nieleczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica
Efekty (LY)	4,70	1,98	2,72
Efekty (QALY)	2,37	0,89	1,47
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	1 228 354	651 588	576 766
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	1 119 590	504 533	615 057
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	52 230	75 257	-23 027
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	32 468	32 468
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	2 239	315	1 923
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	27 964	14 203	13 761
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	6 897	3 899	2 999
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	4 378	3 579	799
Koszty opieki terminalnej [PLN]	15 055	17 333	-2 277

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	212 153
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	391 685
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 009	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	4 521	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	7 701	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	339 246	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	239 889	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	27 559	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	32 468	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	315	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	14 203	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 899	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	3 579	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	17 333	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.14.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych

założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 1,42 (scenariusz C) do 1,93 (scenariusz D2) i jest jednocześnie droższe od ważonego komparatora.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 77 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej nieleczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	1 228 354	651 588	576 766	2,37	0,89	1,47	391 685	-	2 009	4 521	7 701
Scenariusz A (brak dyskontowania)	1 366 806	685 303	681 503	2,67	0,93	1,74	391 786	0,03%	1 975	4 443	7 567
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	1 228 354	651 588	576 766	2,67	0,93	1,74	331 575	-15,35%	2 168	4 878	8 307
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	1 222 293	651 490	570 804	2,32	0,89	1,42	401 112	2,41%	1 993	4 484	7 637
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	1 229 112	651 563	577 549	2,37	0,89	1,47	392 216	0,14%	2 008	4 517	7 693
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	1 228 157	785 052	443 105	2,84	0,91	1,93	229 358	-41,44%	2 606	5 863	9 986
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	1 228 354	651 588	576 766	2,32	0,88	1,44	400 543	2,26%	1 990	4 478	7 627
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	1 228 354	651 588	576 766	2,39	0,89	1,50	385 194	-1,66%	2 024	4 554	7 757
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	1 228 158	643 045	585 113	2,37	0,89	1,47	397 354	1,45%	1 989	4 476	7 623
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	1 228 479	657 474	571 005	2,37	0,89	1,47	387 772	-1,00%	2 023	4 553	7 754
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	1 228 269	650 765	577 504	2,37	0,89	1,47	392 186	0,13%	2 008	4 517	7 694
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	1 228 435	652 370	576 065	2,37	0,89	1,47	391 209	-0,12%	2 011	4 525	7 707
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	1 226 091	650 701	575 390	2,37	0,89	1,47	390 751	-0,24%	2 013	4 529	7 713
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	1 230 617	652 474	578 142	2,37	0,89	1,47	392 620	0,24%	2 006	4 514	7 688
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	1 227 664	651 198	576 466	2,37	0,89	1,47	391 481	-0,05%	2 010	4 523	7 703
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	1 229 044	651 978	577 066	2,37	0,89	1,47	391 889	0,05%	2 009	4 520	7 698

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	1 226 848	649 854	576 994	2,37	0,89	1,47	391 840	0,04%	2 009	4 520	7 698
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	1 229 859	653 321	576 539	2,37	0,89	1,47	391 530	-0,04%	2 010	4 523	7 703
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	1 228 130	648 309	579 821	2,37	0,89	1,47	393 759	0,53%	2 002	4 505	7 672
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	1 228 578	654 866	573 712	2,37	0,89	1,47	389 611	-0,53%	2 017	4 538	7 729
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	1 540 388	651 588	888 800	2,37	0,89	1,47	603 589	54,10%	1 548	3 482	5 931
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	1 228 354	651 588	576 766	2,39	0,89	1,50	385 194	-1,66%	2 024	4 554	7 757
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	1 228 354	653 322	575 032	2,37	0,93	1,43	401 145	2,42%	1 991	4 479	7 628
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz N (efektywność chemioterapii w 1. linii leczenia wg badania FLATIRON)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.14.2 Populacja pacjentów wcześniej leczonych

3.14.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii enkorafenibem (Braftovi®) stosowanym w skojarzeniu z binimetynibem we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 0,71. W porównaniu do ważonego komparatora, w perspektywie dożywotniej, koszt ocenianej terapii jest wyższy o 245 935 PLN w sytuacji braku uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka, [redacted]

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 345 150 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted] W przypadku nieuwzględnienia RSS uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), natomiast przy uwzględnieniu RSS znajduje się poniżej tego progu.

Cena zbytu netto przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi 2 140 PLN dla Braftovi® 50 mg, 4 816 PLN dla Braftovi® 75 mg i 8 203 PLN dla Mektovi® w przypadku nieuwzględnienia RSS [redacted]

Wyniki analizy podstawowej zestawiono w Tab. 78.

Tab. 78. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej leczona.

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica
Efekty (LY)	2,58	1,41	1,17
Efekty (QALY)	1,48	0,77	0,71
Bez RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	596 783	350 848	245 935
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	517 880	238 543	279 336
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	36 237	63 374	-27 137
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	0	22 664	-22 664
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	1 144	564	580
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	18 576	10 691	7 885

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	3 569	3 668	-99
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	2 556	284	2 271
Koszty opieki terminalnej [PLN]	16 822	11 061	5 761
ICER [PLN/LY]	n.d.	n.d.	210 749
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	345 150
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	2 140	n.d.	n.d.
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	4 816	n.d.	n.d.
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	8 203	n.d.	n.d.
Z RSS			
Koszty całkowite, w tym [PLN]	[redacted]	202 544	[redacted]
Koszty nabycia leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	129 555	[redacted]
Koszty nabycia leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	24 058	[redacted]
Koszty podania leków 1. linia terapii [PLN]	[redacted]	22 664	[redacted]
Koszty podania leków kolejne linie terapii [PLN]	[redacted]	564	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami przed progresją choroby [PLN]	[redacted]	10 691	[redacted]
Koszty opieki zdrowotnej nad pacjentami po progresji choroby [PLN]	[redacted]	3 668	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[redacted]	284	[redacted]
Koszty opieki terminalnej [PLN]	[redacted]	11 061	[redacted]
ICER [PLN/LY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 50 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]
Progowa CZN Braftovi® 75 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

Kategoria	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica
Progowa CZN Mektovi® 15 mg i 45 mg (dla ICUR) [PLN]	[redacted]	n.d.	[redacted]

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*);

3.14.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Braftovi® + Mektovi® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,71 (scenariusz C i inne) do 0,80 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od ważonego komparatora.

W przypadku wariantu bez RSS wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, z kolei w wariancie z RSS wartość ICUR znajdowała się poniżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Parametrami w pływającymi w największym stopniu na wyniki były: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B) i dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 79

Tab. 79 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs ważony koparator - populacja wcześniej leczona.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 75 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Bez RSS											
Podstawowy	596 783	350 848	245 935	1,48	0,77	0,71	345 150	-	2 140	4 816	8 203
Scenariusz A (brak dyskontowania)	626 378	362 134	264 244	1,60	0,80	0,80	331 955	-3,82%	2 168	4 879	8 309
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	596 783	350 848	245 935	1,60	0,80	0,80	308 955	-10,49%	2 253	5 069	8 633
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	596 572	350 842	245 730	1,48	0,77	0,71	346 791	0,48%	2 136	4 807	8 186
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	597 159	350 792	246 366	1,54	0,77	0,77	321 622	-6,82%	2 210	4 973	8 469
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	596 831	392 384	204 446	1,51	0,78	0,74	277 004	-19,74%	2 403	5 407	9 208
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	596 783	350 848	245 935	1,48	0,77	0,71	345 029	-0,04%	2 141	4 817	8 204
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	596 783	350 848	245 935	1,51	0,78	0,74	333 775	-3,30%	2 173	4 890	8 328
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	596 652	350 612	246 040	1,48	0,77	0,71	345 297	0,04%	2 140	4 815	8 200
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	596 902	351 062	245 840	1,48	0,77	0,71	345 017	-0,04%	2 141	4 817	8 205
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	596 718	350 731	245 987	1,48	0,77	0,71	345 223	0,02%	2 140	4 815	8 201
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	596 845	350 960	245 886	1,48	0,77	0,71	345 081	-0,02%	2 141	4 817	8 204
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	595 459	350 313	245 147	1,48	0,77	0,71	344 044	-0,32%	2 145	4 826	8 219
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	598 107	351 384	246 724	1,48	0,77	0,71	346 257	0,32%	2 136	4 806	8 186
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	596 426	350 481	245 945	1,48	0,77	0,71	345 164	0,00%	2 140	4 816	8 202
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	597 140	351 215	245 925	1,48	0,77	0,71	345 136	0,00%	2 141	4 816	8 203

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	595 101	349 742	245 359	1,48	0,77	0,71	344 342	-0,23%	2 144	4 823	8 215
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	598 466	351 954	246 511	1,48	0,77	0,71	345 959	0,23%	2 137	4 809	8 190
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	596 669	348 525	248 144	1,48	0,77	0,71	348 249	0,90%	2 128	4 789	8 156
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	596 898	353 171	243 727	1,48	0,77	0,71	342 051	-0,90%	2 153	4 843	8 249
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	638 517	350 848	287 669	1,48	0,77	0,71	403 720	16,97%	1 963	4 416	7 521
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	596 783	350 848	245 935	1,51	0,78	0,74	333 775	-3,30%	2 173	4 890	8 328
Z RSS											
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A (brak dyskontowania)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 15 lat)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D1 (krzywa OS - Weibull)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz D2 (krzywa PFS - Generalized gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E1 (wiek - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz E2 (wiek - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F1 (waga - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz F2 (waga - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G1 (wzrost - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz G2 (wzrost - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto Braftovi® 50 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Braftovi® [7] 5 mg [PLN]	Progowa cena zbytu netto Mektovi® (15 mg i 45 mg) [PLN]
	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica	Braftovi® + Mektovi®	Ważony komparator	Różnica					
Scenariusz H1 (koszt opieki przed progresją - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz H2 (koszt opieki przed progresją - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I1 (koszt opieki po progresji - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz I2 (koszt opieki po progresji - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J1 (koszt opieki terminalnej - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz J2 (koszt opieki terminalnej - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K1 (koszty podania - niższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz K2 (koszty podania - wyższa wartość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz L (krzywa TTD - log-normalna)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz M (brak korekty użyteczności ze względu na wiek)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Ze względu na strukturę modelu cena progowa jest generowana dla leków Braftovi® i Mektovi®.
- Biorąc pod uwagę zastosowania cen z RSS również dla komparatorów w analizie przedstawiono dwa warianty ceny progowej (z i bez RSS).
- Ze względów technicznych nie jest możliwe wygenerowanie analizy probabilistycznej dla ważonego komparatora.
- Ze względu na brak dostępnych danych z badań klinicznych założono, że rodzaj leczenia nie wpływa na zmianę zużycia zasobów monitorowania leczenia po progresji choroby.
- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) wszystkich terapii immunologicznych.
- Ze względu na brak danych klinicznych przyjęto jednakowe wskaźniki skuteczności leczenia (OS i PFS) dla pembrolizumabu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych.
- Ze względu na brak danych przyjęto założenie równoważności skuteczności działania (w zakresie OS i PFS) wszystkich schematów chemioterapii.
- Ze względu na brak możliwości zróżnicowania kosztów monitorowania leczenia przed progresją choroby w zależności od stosowanej terapii, przyjęto założenie, że koszty monitorowania leczenia chemioterapią będą takie same jak koszty monitorowania leczenia preparatami stosowanymi w ramach programu lekowego.
- Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej.
- W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 10% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego enkorafenibu (Braftovi®) stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, ożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje produktu leczniczego Braftovi®:

- kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt.,
- kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.

i 2 prezentacje Mektovi®:

- tabletki powlekane, 15 mg, 84 szt.,
- tabletki powlekane, 45 mg, 28 szt.,

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla wariantu z nieuwzględnieniem oraz z uwzględnieniem RSS.

W przypadku brania pod uwagę cen bez uwzględnienia RSS w większości wariantów analizy podstawowej uzyskano wartości ICUR powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821/QALY). [redacted]

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem niemal zawsze pozostaje droższe od technologii opcjonalnych, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy są: dopasowanie krzywej PFS (scenariusz D2), dyskontowanie (scenariusz B), dopasowanie krzywej TTD (scenariusz L).

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem jest niemal zawsze droższe od technologii opcjonalnych (zarówno dla wariantu bez uwzględnienia RSS, jak i z uwzględnieniem RSS), ale we wszystkich symulacjach wiąże się również z przyrostem QALY.

Prawdopodobieństwo, że leczenie enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w porównaniu z leczeniem technologiami opcjonalnymi jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821/QALY) w zależności od wybranych ustawiań analizy wynosi zawsze 0% dla wariantu bez uwzględnienia RSS oraz [redacted].

6 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie enkorafenib+binimetynib zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych jest droższe od technologii opcjonalnych, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej. W przypadku uwzględnienia zaproponowanego schematu podziału ryzyka, wykazano, że w obu rozważanych populacjach terapia enkorafenib+binimetynib jest opcją kosztowo-efektywną w stosunku do większości uwzględnionych technologii opcjonalnych.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E;
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 80.

Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 28.07.2025.

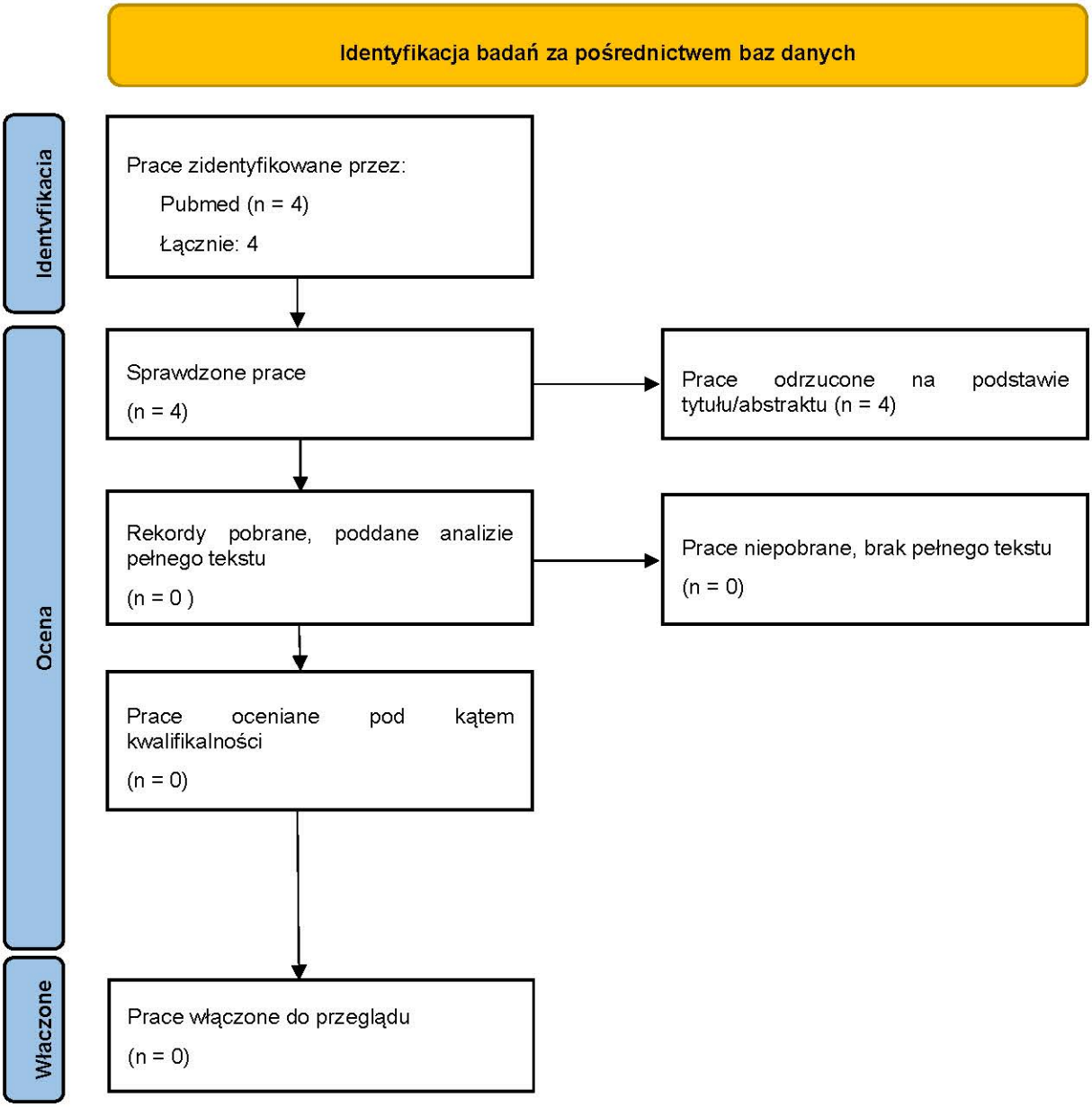
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [MeSH Terms]	79 703
#2	Carcinoma*, Non-Small-Cell Lung [Text Word]	79 909
#3	Non-Small Cell Lung Cancer [Text Word]	90 562
#4	#1 OR #2 OR #3	110 325
#5	Oncogene [Text Word]	312 337
#6	BRAF [Text Word]	26 051
#7	BRAF V600E [Text Word]	6 681
#8	#5 OR #6 OR #7	323 450
#9	#4 AND #8	9 263
#10	Euroqol [Text Word]	9 926
#11	EQ-5D [Text Word]	15 578
#12	#10 OR #11	19 944
#13	#9 AND #12	4

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([redacted]). W toku przeszukiwań baz danych 4 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 68.

Rys. 68. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;,
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 81.

Tab. 81. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 28.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	encorafenib [Supplementary Concept]	212
#2	encorafenib [Text Word]	476
#3	LGX818 [Text Word]	23
#4	Braftovi [Text Word]	21
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	483
#6	Economics [MeSH]	758 038
#7	Economic* [Text Word]	875 820

#8	cost [Text Word]	759 465
#9	#6 OR #7 OR #8	1 677 631
#10	#5 AND #9	14

Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library, 28.07.2025.

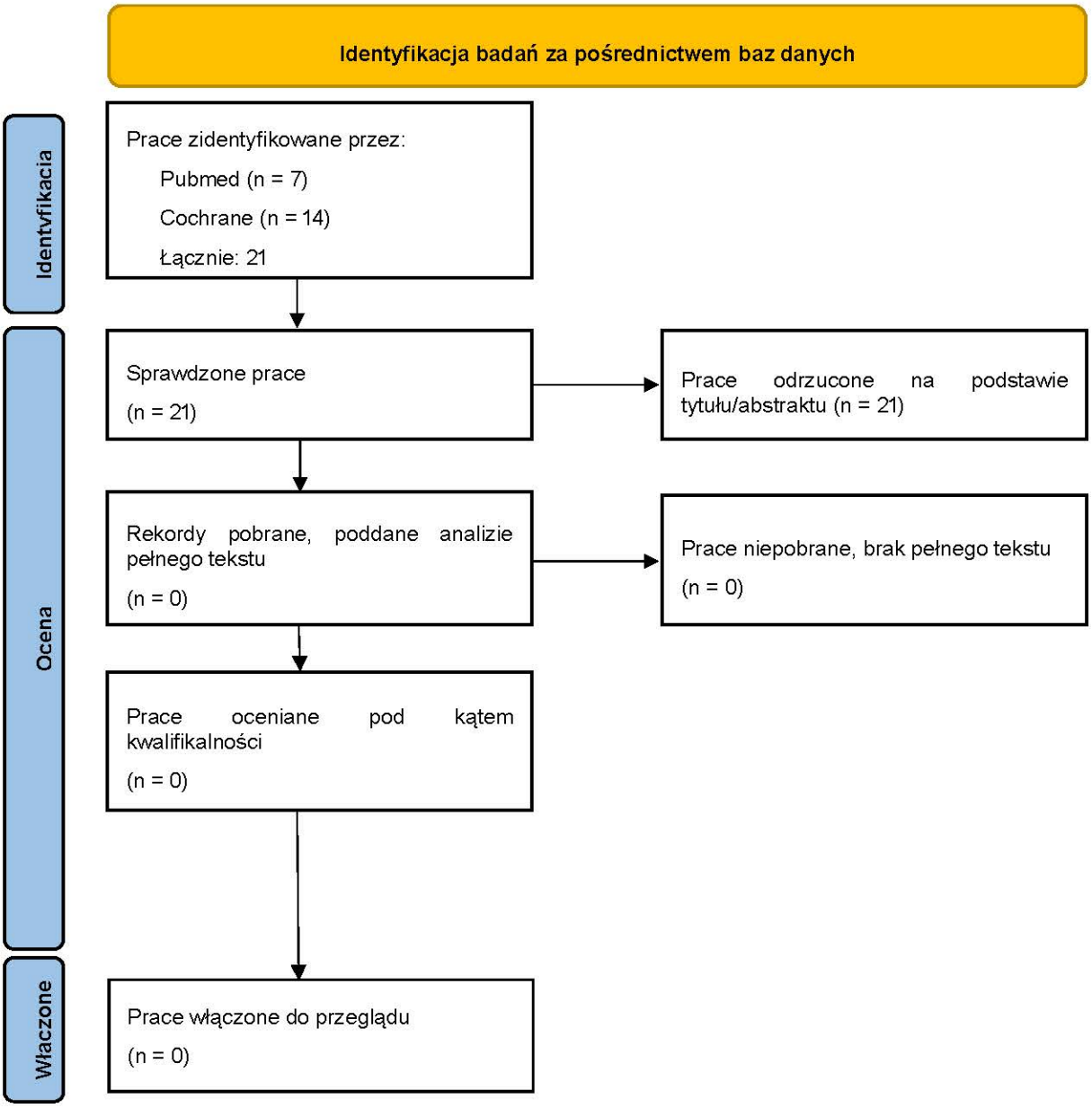
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	encorafenib	175
#2	LGX818	11
#3	Braftovi	10
#4	#1 OR #2 OR #3	181
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 272
#6	Economic*	45 184
#7	cost	83 357
#8	#5 OR #6 OR #7	106 437
#9	#4 AND #8	7

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([redacted]). W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 69.

Rys. 69. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni, 30 lat	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Rozdział 2.2
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego PL, rozdział 1.3
Komparator	Pierwsza linia leczenia: • Pembrolizumab; • Atezolizumab; • Cemiplimab; • Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny; • Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny; • Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny; • Chemioterapia 2. i kolejne linie leczenia: • Atezolizumab; • Niwolumab; • Chemioterapia.	Nie	Technologie refundowane i stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, które można było uwzględnić w ocenianym modelu ekonomicznym, rozdział 1.2
Parametry kliniczne			
Średni wiek [lata]	Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych: 66,5 Populacja pacjentów wcześniej leczonych: 71,0	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Badanie PHAROS, rozdział 2.3.1
Masa ciała [kg]	Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych: 74,6 Populacja pacjentów wcześniej leczonych: 72,1		
Wzrost [m]	1,67		
Powierzchnia ciała [m^2]	Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych: 1,86 Populacja pacjentów wcześniej leczonych: 1,83	Nie	
Odsetek mężczyzn [%]	Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych: 44,1% Populacja pacjentów wcześniej leczonych: 51,0%		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model oparty jest na strategii modelowania PSM. W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: • chorobę bez progresji, • progresję choroby • zgon.	Nie	Rozdział 2.2

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość w analizie podstawowej</th><th>Czy modyfikowany w analizie wrażliwości</th><th>Źródło danych</th></tr>
<tr><td>Modele parametryczne dopasowane do krzywej PFS</td><td>Pacjenci nieleczeni: Rozkład Weibulla
Pacjenci leczeni: Rozkład Weibulla</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.4</td></tr>
<tr><td>Modele parametryczne dopasowane do krzywej OS</td><td>Pacjenci nieleczeni: Rozkład wykładniczy
Pacjenci leczeni: Rozkład wykładniczy</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.3</td></tr>
<tr><td>Modele parametryczne dopasowane do krzywej TTD</td><td>Pacjenci nieleczeni: Rozkład Weibulla
Pacjenci leczeni: Rozkład Weibulla</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych, rozdział 2.3.5</td></tr>
<tr><td>Śmiertelność ogólna</td><td>Oszacowana z wykorzystaniem rozkładu wieku pacjentów z badania klinicznego PHAROS</td><td>Nie</td><td>Dane GUS 2023 + dane z badania PHAROS, Rozdział 2.3.8</td></tr>
<tr><td colspan="4">Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia</td></tr>
<tr><td>Rodzaj AEs uwzględnionych w analizie</td><td>Zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono w badaniach klinicznych dla porównywanych interwencji.
AEs związane z leczeniem.</td><td>Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Dane z badanie PHAROS i badań dla komparatorów, rozdział 2.3.9</td></tr>
<tr><td colspan="4">Wartości użyteczności</td></tr>
<tr><td>Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia</td><td>Pacjenci nieleczeni
PFS w trakcie leczenia: 0,71
Progresja: 0,63
Pacjenci leczeni
PFS w trakcie leczenia: 0,63
Progresja: [redacted]</td><td>Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z raportu NICE dla skojarzenia dabrafenibu z trametynibem oraz opinie ekspertów klinicznych, rozdział 2.4.1</td></tr>
<tr><td colspan="4">Zużycie zasobów i koszty</td></tr>
<tr><td>Koszty nabycia leków</td><td>
<table>
<tr><th>Lek</th><th>Cena za mg bez RSS</th><th>Cena za mg z RSS</th></tr>
<tr><td>Enkorafenib</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Binimetynib</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Pembrolizumab</td><td>149,28 PLN</td><td>69,37 PLN</td></tr>
<tr><td>Pemetreksed</td><td>1,36 PLN</td><td>0,43 PLN</td></tr>
<tr><td>Cisplatyna</td><td>0,66 PLN</td><td>0,63 PLN</td></tr>
<tr><td>Niwolumab</td><td>67,72 PLN</td><td>37,36 PLN</td></tr>
<tr><td>Karboplatyna</td><td>0,31 PLN</td><td>0,25 PLN</td></tr>
<tr><td>Ipilimumab</td><td>272,79 PLN</td><td>54,62 PLN</td></tr>
<tr><td>Atezolizumab</td><td>14,91 PLN</td><td>7,94 PLN</td></tr>
<tr><td>Docetaksel</td><td>1,72 PLN</td><td>1,20 PLN</td></tr>
<tr><td>Gemcytabina</td><td>0,09 PLN</td><td>0,07 PLN</td></tr>
<tr><td>Winorelbina</td><td>2,29 PLN</td><td>2,14 PLN</td></tr>
<tr><td>Cemiplimab</td><td>46,45 PLN</td><td>27,89 PLN</td></tr>
</table>
</td><td>Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Koszty bez RSS przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, koszty z RSS przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez wnioskodawcę oraz danymi NFZ, rozdział 2.5.1.5</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość w analizie podstawowej</th><th>Czy modyfikowany w analizie wrażliwości</th><th>Źródło danych</th></tr>
<tr><td>Koszty podania leków</td><td>Program lekowy 732,87 PLN
Chemioterapia 390,00 PLN
Leki doustne 0,00 PLN</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Dane 93/2025/DGL 71/2025/DGL, rozdział 2.5.2</td></tr>
<tr><td>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</td><td><table><tr><th>Zdarzenia niepożądane</th><th>Koszy uwzględniony w analizie</th></tr><tr><td>Ból brzucha</td><td>4 443,60</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>9 764,64</td></tr><tr><td>Bóle stawów</td><td>6 669,77</td></tr><tr><td>Ból pleców</td><td>2 274,94</td></tr><tr><td>Zapalenie jelita grubego</td><td>10 835,65</td></tr><tr><td>Zaparcia</td><td>4 443,60</td></tr><tr><td>Biegunka</td><td>5 440,88</td></tr><tr><td>Duszność</td><td>3 402,00</td></tr><tr><td>Nadciśnienie</td><td>5 430,35</td></tr><tr><td>Hiponatremia (obniżony poziom sodu we krwi)</td><td>5 440,88</td></tr><tr><td>Obniżona liczba limfocytów</td><td>5 497,92</td></tr><tr><td>Nudności</td><td>5 440,88</td></tr><tr><td>Neutropenia (zmniejszenie liczby neutrofili)</td><td>9 764,64</td></tr><tr><td>Obniżona liczba neutrofili</td><td>9 764,64</td></tr><tr><td>Obniżona liczba płytek krwi</td><td>5 497,92</td></tr><tr><td>Zapalenie płuc</td><td>1 922,40</td></tr><tr><td>Obniżona liczba leukocytów (krwinek białych)</td><td>9 764,64</td></tr><tr><td>Trombocytopenia</td><td>1 171,00</td></tr></table></td><td>Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP i zarządzeniu 57/2025/DSOZ, rozdział 2.5.3</td></tr>
<tr><td>Koszt monitorowania leczenia (tygodniowy koszt)</td><td>Przed progresją 133,67 PLN
Postępująca choroba 109,12 PLN</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 87/2025/DGL, 57/2025/DSOZ, 60/2025/DSOZ i danych przekazanych przez ekspertów rozdział 2.5.4</td></tr>
<tr><td>Koszty badania biomarkerów</td><td>5 336,30 PLN</td><td>Nie</td><td>Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 57/2025/DSOZ i danych przekazanych przez ekspertów rozdział 2.5.5</td></tr>
<tr><td>Koszt opieki terminalnej</td><td>18 687,54 PLN</td><td>Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości</td><td>Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2025 i zarządzenia 54/2024/DSOZ, rozdział 2.5.6</td></tr>
</table>

ChPL — Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ — Minister Zdrowia; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; OS — przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS — przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RSS — mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *Time to Treatment Discontinuation*).

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych i tablic trwania życia. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane Polska", a następnie podpięto w arkuszu „Unit costs".

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem szarym):
    - „Cover" - arkusz zawierający tytuł i wstęp,
    - „Background" — arkusz zawierający podstawowe informacje o modelu;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem granatowym):
    - „Results" — arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości,
    - „Incremental" - arkusz wynikowy podsumowujący wyniki analizy podstawowej,
    - „SA" — arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości,
    - „PSA" — arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie wykresów;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem różowym i czerwonym):
    - „Dashboard" — arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. horyzont czasowy, stopy dyskontowania, źródła danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji,
    - „Unit costs" — arkusz podsumowujący dane kosztowe uwzględnione w modelu,
    - „Dane Polska" — szacowanie kosztów ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce,
    - „Dane NFZ" — wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN, programy lekowe i chemioterapia;
    - „Utility" — arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu,
    - „Safety" — arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu interwencji i komparatora + dane kosztowe,

- „Subsequent Treatments” – arkusz, w którym zebrano dane dotyczące stosowanych kolejnych terapii,
- „Survival Inputs” - graficzna prezentacja danych uwzględnionych w modelu, tj. PFS, OS, TTD,
- „Relative Efficacy” - arkusz z danymi uwzględnionymi w modelu, tj. PFS oraz OS,
- Dosing & Admin” – arkusz z oszacowanymi kosztami stosowania poszczególnych schematów leczenia,
- „HCRU” - arkusz zawierający dane z zakresu struktury zużycia zasobów uwzględnionych w modelu,
- „References” - arkusz z podsumowaniem źródeł danych;

- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem czarnym):
  - „Comp1”, „Comp2”, „Comp3”, „Comp4”, „Comp5”, „Comp6”, „Comp7”, „Comp8”, „Comp9”, „Comp10”, „Comp11”, „Comp12”, „Comp13”, „Comp14”, „Comp15” – silniki dla poszczególnych ramion leczenia uwzględnionych w modelu;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem szarym):
  - „calcs_cost” – arkusz obliczeniowy z liczbą potrzebnych fiolek/tabletek i związanych z tym kosztów,
  - „data_curves”, „data_traces” – podsumowanie parametrów poszczególnych krzywych parametrycznych uwzględnionych w modelu,
  - „data parameters” – arkusz z podsumowaniem wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu,
  - „data_utility” – arkusz z podsumowaniem danych z zakresu wartości użyteczności,
  - „calcs_psa” – arkusz z danymi wykorzystywanymi w ramach analizy PSA/wynikami PSA,
  - „Weight distribution” – arkusz z podsumowaniem danych z zakresu wskaźników ciała,
  - „Background mortality” - arkusz z danymi na temat śmiertelności w Polsce w 2023 roku,
  - „Control” – arkusz z podsumowaniem list uwzględnionych w modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA,

w komórce E12 w arkuszu „PSA” należy podać liczbę iteracji. Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run SA*) umieszczono w arkuszu „SA”. Czas trwania takiej analizy to kilkanaście minut.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet [BIA Braftovi].

Metodyka

Ankietę w formie pliku Word przedstawiono dwóm ekspertom klinicznym.

Wyniki

Ekspert I

Tab. 83.Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia wśród tych, u których doszło do progresji choroby

Tab. 84. Rozkład kolejnych terapii.

[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						
[redacted]						

Tab. 85. Monitorowanie pacjentów po progresji choroby (poza programem lekowym).

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

Tab. 86. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu.

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tab. 87. Stosowanie terapii enkorafenib + binimetenib.

Tab. 88. Przejęcie rynku przez terapię enkorafenib + binimetenib.

[redacted]	[redacted]

Ekspert II

Tab. 89.Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia wśród tych, u których doso do progresji choroby

[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tab. 90. Rozkład kolejnych terapii.

[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 91. Monitorowanie pacjentów po progresji choroby (poza programem lekowym).

Badanie obrazowe			

Tab. 92. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu.

[redacted]

Tab. 93. Stosowanie terapii enkorafenib + binimetenib.

[redacted]

Tab. 94. Przejęcie rynku przez terapię enkorafenib + binimetenib.

[redacted]

Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z obecnością mutacji BRAF V600E w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura modelu. 16
Rys. 2. Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych, ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. 19
Rys. 3. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja OS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. 21
Rys. 4. Populacja pacjentów wcześniej nieleczonych, ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. 23
Rys. 5. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja PFS dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. 24
Rys. 6. Populacja nieleczona wcześniej, ekstrapolacja TTD – rozkłady standardowe. 26
Rys. 7. Populacja wcześniej leczona, ekstrapolacja TTD dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem. 28
Rys. 8 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 60
Rys. 9 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 60
Rys. 10 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 61
Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 61
Rys. 12 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 68
Rys. 13 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 68
Rys. 14 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 69
Rys. 15 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 69
Rys. 16 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 76
Rys. 17 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 76
Rys. 18 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej leczona. 77
Rys. 19 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab, z RSS - populacja wcześniej leczona. 77
Rys. 20 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 84
Rys. 21 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 84

Rys. 22 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 85
Rys. 23 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 85
Rys. 24 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 93
Rys. 25 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 93
Rys. 26 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 94
Rys. 27 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 94
Rys. 28 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 102
Rys. 29 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 102
Rys. 30 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 103
Rys. 31 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 103
Rys. 32 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 110
Rys. 33 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 110
Rys. 34 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 111
Rys. 35 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 111
Rys. 36 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 121
Rys. 37 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 122
Rys. 38 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona..... 122

Rys. 39 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab+ipilimumab+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona..... 123
Rys. 40 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.. 130
Rys. 41 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona.. 130
Rys. 42 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 131
Rys. 43 Krzywa akceptowalności Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 131
Rys. 44 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 139
Rys. 45 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 139
Rys. 46 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 140
Rys. 47 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab+pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 140
Rys. 48 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 148
Rys. 49 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 148
Rys. 50 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 149
Rys. 51 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+cisplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 149
Rys. 52 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 157
Rys. 53 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 157
Rys. 54 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 158
Rys. 55 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed+karboplatyna, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 158
Rys. 56 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 166
Rys. 57 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej nieleczona. 166
Rys. 58 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 167

Rys. 59 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej nieleczona. 167
Rys. 60 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 174
Rys. 61 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 174
Rys. 62 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej leczona. 175
Rys. 63 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia, z RSS - populacja wcześniej leczona. 175
Rys. 64 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 182
Rys. 65 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, bez RSS - populacja wcześniej leczona. 182
Rys. 66 Wykres rozrzutu dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, z RSS - populacja wcześniej leczona. 183
Rys. 67 Krzywa akceptowalności dla Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab, z RSS - populacja wcześniej leczona. 183
Rys. 68. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności 200
Rys. 69. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. 203

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatów Braftovi® i Mektovi®. 13
Tab. 2 Koszt preparatów Braftovi® i Mektovi® z RSS. 14
Tab. 3.Wyjściowe dane demograficzne. 17
Tab. 4. Definicja punktów końcowych skuteczności przeżycia i zestaw danych objętych analizą. 17
Tab. 5. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC OS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 19
Tab. 6. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. 19
Tab. 7. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej OS: Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej. 20
Tab. 8. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC OS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 21
Tab. 9. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych. 21
Tab. 10. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej OS: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych. 22
Tab. 11. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC PFS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 23
Tab. 12. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. 23
Tab. 13. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej PFS: Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej. 24
Tab. 14. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC PFS ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 25
Tab. 15. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych. 25
Tab. 16. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej PFS: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych. 26
Tab. 17. Podgrupa pacjentów wcześniej nieleczonych AIC/BIC TTD ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 26
Tab. 18. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. 27
Tab. 19. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej TTD: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych. 27
Tab. 20. Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych AIC/BIC TTD ekstrapolacja enkorafenibu z binimetynibem. 28
Tab. 21. Średnie i długoterminowe wskaźniki przeżywalności dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych. 29

Tab. 22. Podsumowanie kryteriów wyboru ekstrapolacji krzywej TTD: Podgrupa pacjentów wcześniej leczonych. 29
Tab. 23. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. 30
Tab. 24. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z chemioterapią w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. ... 30
Tab. 25. Wyniki współczynnika ryzyka dla enkorafenibu w połączeniu z binimetynibem w porównaniu z immunoterapią w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych. 30
Tab. 26. Kolejne terapie w podgrupie pacjentów wcześniej nieleczonych. 32
Tab. 27. Kolejne terapie w podgrupie pacjentów wcześniej leczonych. 32
Tab. 28. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej. 35
Tab. 29. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w populacji pacjentów leczonych wcześniej. 37
Tab. 30. Wartości użyteczności w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. 39
Tab. 31. Wartości użyteczności w populacji pacjentów wcześniej leczonych 39
Tab. 32. Dekrementy użyteczności zdarzeń niepożądanych. 39
Tab. 33. Dawkowanie interwencji i technologii opcjonalnych w modelu. 41
Tab. 34. Względna intensywność dawki. 42
Tab. 35. Koszty leków za mg. 43
Tab. 36. Koszt podania leków. 44
Tab. 37. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. 45
Tab. 38. Koszt monitorowania leczenia przed progresją. 47
Tab. 39. Częstotliwość procedur. 47
Tab. 40. Koszt zasobów wykorzystywanych wśród pacjentów po progresji. 47
Tab. 41. Tygodniowy koszt monitorowania leczenia 48
Tab. 42.Koszty badania biomarkerów. 48
Tab. 43. Koszty opieki terminalnej. 49
Tab. 44. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości. 50
Tab. 45. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów. 52
Tab. 46. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab - populacja wcześniej nieleczona. 54
Tab. 47 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona. 57
Tab. 48. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Atezolizumab - populacja wcześniej nieleczona. 62

Tab. 49 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona. 65

Tab. 50. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Atezolizumab - populacja wcześniej leczona..... 70

Tab. 51 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs atezolizumab (komparator) - populacja wcześniej leczona. 73

Tab. 52. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Cemiplimab - populacja wcześniej nieleczona. 78

Tab. 53 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab (komparator) - populacja wcześniej nieleczona. 81

Tab. 54. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 86

Tab. 55 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab+pemetraksed+cisplatyna (komparator) - populacja wcześniej nieleczona. 89

Tab. 56. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 95

Tab. 57 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona. ... 98

Tab. 58. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona..... 104

Tab. 59 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 107

Tab. 60. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona.. 112

Tab. 61 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona..... 115

Tab. 62. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. ... 124

Tab. 63 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 126

Tab. 64. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 132

Tab. 65 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 135

Tab. 66. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 141

Tab. 67 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 144

Tab. 68. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona... 150

Tab. 69 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną - populacja wcześniej nieleczona. 153
Tab. 70. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej nieleczona. 159
Tab. 71 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej nieleczona. 162
Tab. 72. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs Chemioterapia - populacja wcześniej leczona. 168
Tab. 73 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs chemioterapia - populacja wcześniej leczona. 171
Tab. 74. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs niwolumab - populacja wcześniej leczona. 176
Tab. 75 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs nivolumab - populacja wcześniej leczona. 179
Tab. 76. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej nieleczona. 184
Tab. 77 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej nieleczona. 187
Tab. 78. Zdyskontowane wyniki analizy podstawowej Braftovi® + Mektovi® vs ważony komparator - populacja wcześniej leczona. 190
Tab. 79 Wyniki analizy scenariuszowej: Braftovi® + Mektovi® vs ważony koparator - populacja wcześniej leczona. 193
Tab. 80. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 28.07.2025. 199
Tab. 81. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 28.07.2025. 201
Tab. 82. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie The Cochrane Library, 28.07.2025. 202
Tab. 83.Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia wśród tych, u których doso do progresji choroby 210
Tab. 84. Rozkład kolejnych terapii. 211
Tab. 85. Monitorowanie pacjentów po progresji choroby (poza programem lekowym). 212
Tab. 86. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu. 212
Tab. 87. Stosowanie terapii enkorafenib + binimetenib. 213
Tab. 88. Przejęcie rynku przez terapię enkorafenib + binimetenib. 213
Tab. 89.Odsetek pacjentów otrzymujących kolejną linię leczenia wśród tych, u których doso do progresji choroby 214
Tab. 90. Rozkład kolejnych terapii. 214
Tab. 91. Monitorowanie pacjentów po progresji choroby (poza programem lekowym). 215
Tab. 92. Struktura leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu. 215
Tab. 93. Stosowanie terapii enkorafenib + binimetenib. 216

Tab. 94. Przejęcie rynku przez terapię enkorafenib + binimetenib. 216

Bibliografia

28/2025/DGL	Zarządzenie nr 28/2025/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
29/2025/DGL	Zarządzenie nr 29/2025/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
46/2025/DSOZ	Zarządzenie nr 46/2025/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Alava 2022	Alava MH, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK - report by the decision support unit. 2022 Jan 12
AOTM 2009	Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
ChPL Atezolizumab	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq, EMA
ChPL Cemiplimab	Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo, EMA
ChPL Cisplatyna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin - Ebewe
ChPL Docetaksel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel-Ebewe
ChPL Gemcytabina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Kabi
ChPL Ipilimumab	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yervoy, EMA
ChPL Karboplatyna	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac
ChPL Niwolumab	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo, EMA
ChPL Pembrolizumab	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda, EMA
ChPL Pemetreksed	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetreksed SUN
ChPL Winorelbina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2008;62:374-80.
Gandhi 2018	Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078-92.
Garassino 2023	Garassino, Marina C., et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. Journal of Clinical Oncology 41.11 (2023): 1992.
Gettinger 2016	Dane przekazane przez Wnioskodawcę
Gogishvili 2022	Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, McGuire K, Kaul M, Paccaly A, Quek RGW, Gao B, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Gullo G, Rietschel P. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in

non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nat Med. 2022 Nov;28(11):2374-2380

Golicki 2015 Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1-2):18-26

GUS 2023 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html, dostęp online: 14.04.2025.

Herbst 2020 Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1–Positive, Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. JCO. 2020 May 10;38(14):1580-90.

Kenemans 2009 Dane przekazane przez Wnioskodawcę

Komunikat NFZ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r., https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html

NICE 2023 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE health technology evaluations: the manual. 2023

NICE ATE National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer. 2019

NICE Dabra+tram National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dabrafenib plus trametinib for treating BRAF V600 mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer - Technology appraisal guidance. 2023; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA898

NICE DSU Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. Med Decis Making. 2013 Aug;33(6):743-54

NICE NIWO National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer. 2021

NICE Sema Semaglutide for managing overweight and obesity; TA875; https://www.nice.org.uk/guidance/ta875/evidence

NICE Tepo Tepotinib for treating advanced non-small-cell lung cancer with MET gene alterations; TA789; https://www.nice.org.uk/guidance/ta789/evidence

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.

Obwieszczenie Prezesa AOTMiT Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej

PHAROS Riely GJ, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, Alcasid A, Usari T, Wissel PS, Wilner KD, Johnson BE. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. Future Oncol. 2022 Mar;18(7):781-791

Raport NFZ Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html

Reck 2016	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-33
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Uchwała NFZ	Uchwała Nr 5/2025/V w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za za II kwartał 2025 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Wilder 2021	Dane przekazane przez Wnioskodawcę
Xu 2023	Dane przekazane przez Wnioskodawcę