

Tebentafusp (Kimmtrak®)
w leczeniu dorosłych chorych
z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01
z nieoperacyjnym lub przerzutowym
czerniakiem błony naczyniowej oka

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2026

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Medison Pharma Sp. z o.o.

Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o.o.

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Uzasadnienie kliniczne	11
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	12
4 Opis modelu	14
4.1 Interwencja i komparatory	14
4.2 Populacja pacjentów	15
4.3 Struktura modelu.....	16
4.4 Perspektywa analizy	18
4.5 Horyzont czasowy i stopa dyskontowa	19
5 Dane wejściowe do modelu	20
5.1 Kliniczne dane wejściowe	20
5.1.1 Przeżycie całkowite	21
5.1.1.1 Ekstrapolacja - wybór badacza.....	22
5.1.1.2 Ekstrapolacja - tebentafusp	25
5.1.2 Przeżycie wolne od progresji	26
5.1.3 Czas do przerwania leczenia	29
5.1.4 Zdarzenia niepożądane	33
5.1.5 Użyteczności.....	35
5.1.5.1 Użyteczności na podstawie badania IMCgp100-202	36
5.1.5.2 Użyteczności na podstawie danych literaturowych	40
5.1.5.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi	41
5.2 Wejściowe dane kosztowe	41
5.2.1 Koszty nabycia i podania leków.....	42
5.2.1.1 Koszty nabycia leków.....	42
5.2.1.2 Koszty podania leków	44
5.2.2 Koszty kolejnych terapii	46
5.2.3 Koszty monitorowania leczenia	47
5.2.4 Koszty opieki końca życia.....	48
5.2.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	49
5.3 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	53
6 Walidacja modelu	54
6.1 Wiarygodność wewnętrzna.....	54
6.2 Wiarygodność zewnętrzna	56

7	Analiza wrażliwości	62
7.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	62
7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	67
7.3	Analiza progowa	67
8	Wyniki analizy	68
8.1	Analiza podstawowa	68
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	71
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	75
8.4	Analiza progowa	77
9	Ograniczenia i dyskusja	79
10	Wyniki końcowe	84
11	Podsumowanie i wnioski końcowe	87
12	Aneks	90
12.1	Wybór rozkładów – dane pomocnicze	90
12.1.1	OS.....	90
12.1.2	PFS.....	106
12.1.3	TTD	114
12.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	125
12.3	Przegląd systematyczny użyteczności	128
12.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	131
Spis rysunków.....		134
Spis tabel		136
Bibliografia		139

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACD	ang. <i>appraisal consultation document</i>
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ASTCT	Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej (ang. <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BL	na początku badania (tj. przed randomizacją; ang. <i>baseline</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CP	ang. <i>Committee Papers</i>
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EORTC	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EQ-5D	5-wymiarowy, 5-poziomowy kwestionariusz europejskiej grupy jakości życia EuroQol
IC	wybór badacza (ang. <i>investigator choice</i>), tj. ramię kontrolne w badaniu IMCgp100-202
HLA	ludzki antygen leukocytarny
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
KM	Kaplan-Meier
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
MZ	Minister Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TEB	tebentafusp
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
UM	czerniak błony naczyniowej oka (ang. <i>uveal melanoma</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie, oraz w związku z praktyką kliniczną w Polsce, przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, w warunkach polskich stanowi chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane bywają leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk terapii”

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania tebentafuspu z chemioterapią (również w ramach koszyka terapii) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, do której włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wcześniej nieleczonym (tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu) z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną (badanie IMCgp100-202; Nathan 2021), wskazują na przewagę skuteczności stosowania tebentafuspu.

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola

powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia), bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, IMCgp100-202, bezpośrednio porównującego stosowanie tebentafuspu w monoterapii z koszykiem terapii wybranych przez badaczy, w skład którego wchodziła m.in. dakarbazyna, w docelowej populacji chorych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę wspólną NFZ i świadczeniobiorcy.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspelem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), dane z badania IMCgp100-202, zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT, danych NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ, Umowy NFZ, Statystyki JGP) Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® zawierającego 100 µg tebentafuspu wynosi 48 679,92 PLN/opak. w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka i [REDACTED] w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 244 821 PLN/QALY.

Wyniki

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSS:

- Stosowanie tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego. Stosowanie tebentafuspu związane jest z około [REDAKTOWANO] dłuższym czasem życia i czasem życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora.
- Zastosowanie tebentafuspu zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) pozwala na wydłużenie życia [REDAKTOWANO] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania tebentafuspu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu tebentafuspu zamiast komparatora wynosi [REDAKTOWANO], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDAKTOWANO]. Uzyskane wyniki znajdują się powyżej obowiązującego progu opłacalności.
- Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej przy współczynniku ICER/ICUR o największej wrażliwości na przyjęcie rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB oraz w drugiej kolejności na: korektę OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom), zmianę rozliczania TEB na płacenie jedynie za zużyte mg, brak dyskontowania (zmniejszenie wyników o prawie 30%). Poza tymi 4 scenariuszami pozostałe miały mały (do ok. 5%) lub pomijalny (do ok. 0,5%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki wszystkich scenariuszy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce.

Wnioski

Zgodnie z wynikami modelu stosowanie tebentafuspu związane jest z około [REDAKTOWANO] dłuższym czasem życia i czasem życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANO] PLN/LYG. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków **sierocych** jakim jest tebentafusp. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **wydłuża** oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie [REDAKTOWANO], co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafusem, dla tak specyficznie zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony

naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024, co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka.

Tebentafusp otrzymał oznaczenie przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierociego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma; TEB) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (ang. *uveal melanoma*, UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), poza tebentafusem finansowanym obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ), w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie, oraz w związku z praktyką kliniczną w Polsce, przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane bywają leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk terapii”

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (wcześniej nieleczeni systemowo)
Interwencja (I)	Tebentafusp (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry)
Perspektywa	Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)
20 lat (dożywotni)	38 lat (dożywotni)
Parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: - na podstawie badania klinicznego IMCgp100-202 użyteczność stanów zdrowia: - na podstawie badania klinicznego IMCgp100-202 koszty: - bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania IMCgp100-202 i dane literaturowe oraz badanie ankietowe*
wyniki (O)	- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); * przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet).

2 Uzasadnienie kliniczne

Do Analizy klinicznej (patrz osobny dokument) włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wcześniej nieleczonym (tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu) z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną (badanie IMCgp100-202; Nathan 2021, Hassel 2023).

W badaniu IMCgp100-202 wykazano istotną korzyść tebentafuspu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii. Przeżycie całkowite po roku wyniosło 73% w ramieniu tebentafuspu i 59% w ramieniu kontrolnym (HR [hazard względny, ang. hazard ratio] = 0,51 [95%CI [przedział ufności, ang. *confidence interval*] 0,37; 0,71, $p < 0,001$ wskazuje na redukcję prawdopodobieństwa zgonów o połowę; a w przypadku podgrupy chorych leczonych dakarbazyną nawet o 71%: HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], $p < 0,05$). Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie wyższe w ramieniu tebentafuspu w porównaniu do ramienia kontrolnego (31% vs. 19% po 6 miesiącach; HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94, $p = 0,01$). Tebentafusp jest pierwszą terapią, która wykazuje znaczącą i klinicznie istotną poprawę w zakresie całkowitego przeżycia, a także może wydłużyć czas przeżycia bez progresji choroby. Tebentafusp ma przewidywalny, przemijający i możliwy do opanowania profil zdarzeń niepożądanych (Nathan 2021).

W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 tebentafusp został zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (EMA news).

W zaktualizowanych wynikach badania po minimum 3 latach obserwacji każdego pacjenta (publikacja Hassel 2023) odsetek pacjentów przeżywających 3 lata wyniósł 27% w grupie leczonej tebentafuspem i 18% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,6 miesiąca w grupie leczonej tebentafuspem i 16,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p < 0,05$). Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], $p < 0,05$) (Hassel 2023).

W związku z powyższym zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Tebentafusp jest obecnie (od lipca 2024 r.) finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)” (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ). Do refundacji został włączony jako technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (załącznik F2 do Obwieszczenia MZ).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w grupie limitowej „1304.0, Tebentafusp” w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

W takim przypadku wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie (a właściwie przywrócenie) programu lekowego (Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka), w którym finansowano by w monoterapii tebentafusp w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W przypadku zakończenia refundacji tebentafuspu nie byłby on refundowany w żadnej grupie limitowej.

- 1. Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do tebentafuspu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**
- 2. Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do tebentafuspu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).**

Tebentafusp jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, takiej jak poprzednio („1304.0, Tebentafusp”).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie tebentafuspu do odrębnej grupy limitowej (takiej jak poprzednio) w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności: bezpłatnie (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, tebentafusp kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie).

Ceny tebentafuspu (Kimmtrak®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mikrogramów/0,5 mL, 1 fiolka, patrz tabela poniżej) przyjęto, zgodnie z danymi Wnioskodawcy, jak w obecnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, tj. cena zbytu netto: 43 074,00 PLN/fiolkę, urzędową cenę zbytu 46 519,92 PLN/fiolkę i cenę hurtową brutto 48 679,92 PLN/fiolkę (Obwieszczenie MZ).

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Kimmtrak 100 µg	43 074,00	46 519,92	48 679,92	48 679,92	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 2000 PLN.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się [REDACTED]

[REDACTED] – patrz tabela poniżej.

Tab. 3. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.

Zawartość opakowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Kimmtrak 100 µg	[REDACTED]	[REDACTED]

CHB - cena hurtowa brutto.

4 Opis modelu

PHMR we współpracy z Immunocore opracował globalny model kosztów-efektywności dla tebentafuspu w leczeniu dorosłych pacjentów z HLA-A*02:01 dodatnim przerzutowym UM. Model został przygotowany w programie Microsoft Excel®.

Model został następnie zaadaptowany do warunków lokalnych (polskich). Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-efektywności.

4.1 Interwencja i komparatory

Interwencję stanowi tebentafusp (IMCgp100) w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej dostępny we fiolkach po 0,10 mg/0,5 ml (tj. 100 µg we fiolce). Każda fiołka przeznaczona jest do jednorazowego użycia. Tebentafusp podawany jest raz w tygodniu zgodnie ze schematem zwiększania dawki od 20 µg pierwszego dnia poprzez 30 µg ósmego dnia do 68 µg piętnastego dnia i w kolejnych tygodniach. Podanie tebentafuspu trwa 15-20 minut (Kimmtral ChPL).

Ramię komparatora w modelu odpowiadało pierwotnie ramieniu grupy kontrolnej w badaniu IMCgp100-202, w którym pacjenci byli leczeni zgodnie z wyborem badacza lekami immunoterapeutycznymi - ipilimumabem lub pembrolizumabem, lub chemioterapią przy użyciu dakarbazyny. Spośród 126 pacjentów randomizowanych do ramienia kontrolnego, 103 (81,7%) otrzymywało pembrolizumab, 16 (12,7%) ipilimumab a 7 (5,6%) dakarbazynę.

Brak jest leczenia standardowego przerzutowego UM. Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafuspem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. Ogólnie w leczeniu przerzutowego UM pacjenci mogą otrzymać immunoterapię, jednak dowody dla tych leków dotyczą leczenia czerniaka skóry (NICE 2021). Pacjenci, dla których immunoterapia nie jest odpowiednia, mogą otrzymać dakarbazynę (chemioterapia) lub najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC). W związku z tym ramię komparatora w badaniu IMCgp100-202 zostało uznane m.in. za odzwierciedlające praktykę kliniczną w UK.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są (poza tebentafuspem) jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanym wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immuno-onkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry). Wybór

komparatorów, zdefiniowany jako „koszyk różnych terapii”

(patrz Analiza wpływu na budżet).

W związku z tym, że w Polsce immunoterapia nie jest refundowana a w badaniu ankietowym (patrz wyżej) eksperci wskazali, że jako koszty komparatora przyjęto konserwatywnie koszt dakarbazyny (w monoterapii - ponadto jest on nierefundowany w analizowanym wskazaniu i najprawdopodobniej podawany „przy okazji” hospitalizacji związanej z chorobą podstawową, tj. związany z wyższymi kosztami niż monoterapia dakarbazyną).

(patrz Analiza wpływu na budżet).

Dakarbazynę w badaniu klinicznym IMCgp100-202 podawano w standardowym schemacie dawkowania w UM, tj. 1000 mg/m² co 3 tygodnie w 60-minutowej infuzji (Nathan 2021) – takie dawkowanie przyjęto w niniejszej analizie

Tab. 4. Schemat dawkowania interwencji i komparatora.

Lek	Schemat dawkowania	Źródło
Tebentafusp	20 mikrogramów w dniu 1, 30 mikrogramów w dniu 8, 68 mikrogramów w dniu 15, a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień; zalecany czas trwania infuzji to 15 do 20 minut	Kimmtrak ChPL/ badanie IMCgp100-202 (Nathan 2021)
Dakarbazyna	1000 mg/m ² co 3 tygodnie w 60-minutowej infuzji	*/ badanie IMCgp100-202 (Nathan 2021)

* patrz opis w tekście.

4.2 Populacja pacjentów

Populacja pacjentów w modelu odpowiada populacji pacjentów badania IMCgp100-202 III fazy tj. obejmuje dorosłych pacjentów z HLA-A*02:01 dodatnim przerzutowym UM bez wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, co jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem.

Wiek początkowy pacjentów w modelu wynosi 62 lata, zgodnie ze średnią wieku w badaniu IMCgp100-202. W oparciu o dane z badania, założono, że 49,7% pacjentów włączanych do modelu stanowiły kobiety.

Średnią powierzchnię ciała potrzebną do wyliczenia zużytej dawki dakarbazyny przyjęto jak w raporcie AOTMiT na 1,77 m² (AOTMiT Kimmtrak) w analizie podstawowej (ang. *base case analysis*, BC), a w analizie wrażliwości ang. *sensitivity analysis*, SA) na 1,90 m² wg raportu dla tebentafuspu złożonego do NICE (NICE 2021).

Tab. 5. Charakterystyka pacjentów w modelu.

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek wejściowy do modelu, lata	62	badanie IMCgp100-202 (Nathan 2021)
Odsetek kobiet	49,7%	
Powierzchnia ciała, m ²	1,77 (1,90 w SA*)	AOTMiT Kimmtrak (NICE 2021)

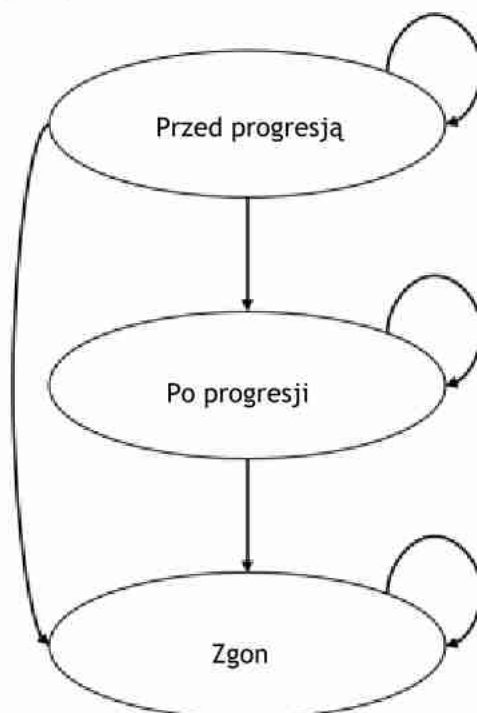
4.3 Struktura modelu

W modelu zastosowano metodę przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival method*, PSM) w celu określenia odsetka pacjentów dla każdego stanu zdrowia w każdym cyklu modelu. Model stworzono z 3 wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (przed progresją, po progresji, zgon) (patrz Rys. 1), reprezentujących etapy choroby w przerzutowym UM i zgodnych z pierwszorzędowymi (przeżycie całkowite, OS) i drugorzędowymi (przeżycie wolne od progresji, PFS) punktami końcowymi skuteczności raportowanymi w badaniu IMCgp100-202. Pacjenci są włączani do modelu w stanie zdrowia przed progresją (stan wolny od progresji), w którym pozostają do momentu potwierdzenia progresji choroby, kiedy to przechodzą do stanu po progresji (progresja choroby). Stan po progresji zdefiniowano zgodnie z drugorzędowym punktem końcowym dla skuteczności w badaniu III fazy IMCgp100-202, jako obejmujący pacjentów z potwierdzoną progresją choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1). Przejście do stanu zgon, który jest stanem pochłaniającym, może nastąpić zarówno ze stanu przed progresją, jak i po progresji, w dowolnym momencie w modelu. Nie jest możliwe przejście pacjentów ze stanu progresji choroby z powrotem do stanu wolnego od progresji.

Zastosowana długość cyklu wynosi 1 tydzień, w celu odzwierciedlenia schematów podawania leczenia (schemat tygodniowy dla tebentafuspu) oraz przejść do progresji choroby i zgonu. Jest również spójna z długością cyklu zastosowaną we wcześniejszych ocenach ekonomicznych immunoterapii w zaawansowanym UM (NICE 2013b, NICE 2015a). Uwzględniono korektę połowy cyklu w celu uwzględnienia przeszacowania i niedoszacowania przejść na początku lub końcu cyklu.

Struktura modelu została zaakceptowana przez NICE (NICE ACD).

Rys. 1. Schemat struktury modelu.



Kliniczne dane wejściowe

Dane wejściowe modelu w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla obu ramion modelu zaczerpnięto z badania IMCgp100-202. Obłożenie stanu, tj. odsetek żyjących pacjentów w stanach PFS i PD pochodzą z krzywych dla PFS i OS z badania IMCgp100-202.

Koszty leków

Koszty nabycia i podania leków opierały się na czasie do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) z badania IMCgp100-202, a nie progresji choroby; zgodnie z protokołem badania pacjenci po wystąpieniu progresji mogli kontynuować leczenie. Dane kliniczne sugerują, że niektórzy pacjenci stosujący immunoterapię, łącznie z tebentafusem, mogą zyskać korzyść kliniczną po początkowej ocenie PD (Nathan 2021). Takie podejście potwierdzają zapisy Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL; „należy kontynuować leczenie tebentafusem, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności”; Kimmtrak ChPL) oraz wnioskowanego programu lekowego (w którym dopuszcza się możliwość kontynuowania leczenia tebentafusem u chorych z progresją choroby, w przypadku braku klinicznych objawów progresji, braku pogorszenia stanu sprawności według kryteriów ECOG i braku zagrożenia niewydolnością innych narządów; należy bezwzględnie przerwać leczenie, które było kontynuowane po progresji, gdy stwierdza się co najmniej jedno z poniższych: 1) ponowny wzrost sumy wymiarów ocenianych zmian (z uwzględnieniem nowych zmian mierzalnych) o co najmniej 20% z jednoczesnym wzrostem tej sumy o co najmniej 5 mm; 2) jednoznaczna progresja zmian pozostałych; 3) nowa zmiana; Obwieszczenie MZ).

Koszty związane ze stanami zdrowia i zdarzeniami niepożądanymi

Stany zdrowia przed progresją i po progresji wiązały się ze zużyciem zasobów w związku z postępowaniem w chorobie i zdarzeniami niepożądanymi. Koszty monitorowania przyjęto

w oparciu o Obwieszczenie MZ i Zarządzenia NFZ a koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w oparciu o Zarządzenia NFZ i Statystyki JGP.

Kolejne terapie

Odsetek chorych leczonych kolejnymi liniami leczenia i terapie stosowane w tych liniach przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzone w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (wzór ankiety patrz Analiza wpływu na budżet; afiliacje zebrano w osobnym dokumencie). Czas trwania leczenia przyjęto jak w pierwotnym modelu, tj. w oparciu o badanie IMCgp100-202.

Dane dotyczące jakości życia

Wartości użyteczności zaczerpnięto z danych EQ-5D-5L zebranych w badaniu IMCgp100-202. W oparciu o prywatną komunikację z klinicystami na etapie tworzenia modelu progresja choroby może nie być dobrym narzędziem do pomiaru zmian jakości życia zależną od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) u pacjentów z przerzutowym UM. Ponadto, pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji choroby zgodnie z protokołem badania, o ile leczenie było dla nich wciąż korzystne podczas oceny klinicznej. W związku z powyższym analizowano dane w oparciu o przerwanie – przed (tj. w trakcie leczenia) i po (tj. po leczeniu interwencją/komparatorem). Zaimplementowano również podejście oparcie na czasie do zgonu zaczerpnięte z literatury.

4.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (Wytyczne AOTMiT). W związku z tym, że analizowane leki finansowane są w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - większość zachorowań na czerniaka błony naczyniowej oka występuje u osób starszych (szczyt zakresu diagnozowania choroby przypada jednakże między 70 a 79 r.ż.; Krantz 2017). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe. Ponadto, mediana i średnia wieku chorych w badaniu IMCgp100-202 wyniosły ponad 60 lat (Nathan 2021), co potwierdzają dane epidemiologiczne (Radivoyevitch 2021).

4.5 Horyzont czasowy i stopa dyskontowa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

Scenariusz podstawowy modelu obejmował horyzont dożywności wynoszący 38 lat (zgodnie z założeniami przyjętymi na etapie tworzenia modelu) w oparciu o wiek kohorty na początku modelu, który opiera się na średnim wieku w momencie włączenia do badania (62 lata). Zastosowany horyzont ma na celu uwzględnienie odsetka pacjentów czerpiących długoterminowe korzyści w ramieniu tebentafuspu. Horyzont czasowy modelu jest wystarczająco długi do wychwycenia różnic we wszystkich istotnych kosztach i korzyściach zdrowotnych **zgodnie z analizą referencyjną NICE** (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*; <0,15% żyjących w ramieniu TEB; NICE 2021).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości horyzont czasowy skrócono o 5 lat, tj. do 33 lat (<1% żyjących w ramieniu TEB).

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

5 Dane wejściowe do modelu

5.1 Kliniczne dane wejściowe

Dane kliniczne do modelu pochodzą z badania IMCgp100-202, które stanowiło otwarte, randomizowane badanie III fazy tebentafuspu vs koszyk terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną. Badanie kliniczne stanowiło źródło danych dla OS, PFS, TTD, odsetków zdarzeń niepożądanych i danych dotyczących jakości życia zarówno dla tebentafuspu, jak i ramienia grupy kontrolnej w modelu.

Ponieważ w trakcie badania nie obserwowano wszystkich zdarzeń, wymagana była ekstrapolacja danych dla OS, PFS i TTD. W modelu ekonomicznym zastosowano 2 odcięcia danych: październik 2020 r. i sierpień 2021 r. Należy podkreślić, że do pierwszej analizy okresowej w październiku 2010 r. pacjenci w ramieniu kontrolnym nie mogli przejść do ramienia leczenia tebentafuspem. Po tym czasie osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, co wykazało wyższość tebentafuspu. Biorąc pod uwagę rokowanie dla aktualnych opcji leczenia, zmiana leczenia na tebentafusp była dozwolona ze względów etycznych. Pomiędzy punktami odcięcia w październiku 2020 r. a w sierpniu 2021 r. z ramienia kontrolnego do ramienia tebentafuspu przeszło 16 pacjentów (Nathan 2021, EMA report). Ostatni punkt odcięcia danych, w sierpniu 2021 r., z medianą czasu obserwacji wynoszącą 22,4 miesiąca, został zastosowany w analizie podstawowej, ponieważ dostarczał najbardziej kompletne dane w zakresie efektywności tebentafuspu; jednak nie został skorygowany o przejścia z ramienia kontrolnego do ramienia tebentafuspu. W analizie wrażliwości zastosowano punkt odcięcia pierwszej analizy tj. październik 2020 r., gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła 14,1 miesiąca dla wszystkich pacjentów.

Dostosowywano modele parametryczne (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony-gamma) zgodnie z dokumentami *NICE Decision Support Unit Technical Support Document 14 guidance* (NICE-DSU 2013) i *TSD 21 for flexible approaches* (NICE-DSU 2020). Dostosowywane modele oceniano pod kątem dobroci dopasowania do obserwowanych danych oraz klinicznej wiarygodności ekstrapolowanej części krzywej. Ocena opierała się na statystyce dobroci dopasowania, w tym kryterium informacyjnym Akaikego (ang. *Akaike information criterion*, AIC) i Bayesowskim kryterium informacyjnym (ang. *Bayesian information criterion*, BIC), dla których niższe wartości wskazują lepsze dopasowanie, jak również na wizualnym porównaniu z krzywymi Kaplana-Meiera. Ekstrapolowaną część krzywej porównano z danymi historycznymi, tam gdzie to możliwe w ramieniu grupy kontrolnej. W przypadku braku danych literaturowych do porównania np. w ramieniu tebentafuspu, korzystano z opinii ekspertów w zakresie wiarygodności klinicznej na etapie tworzenia modelu.

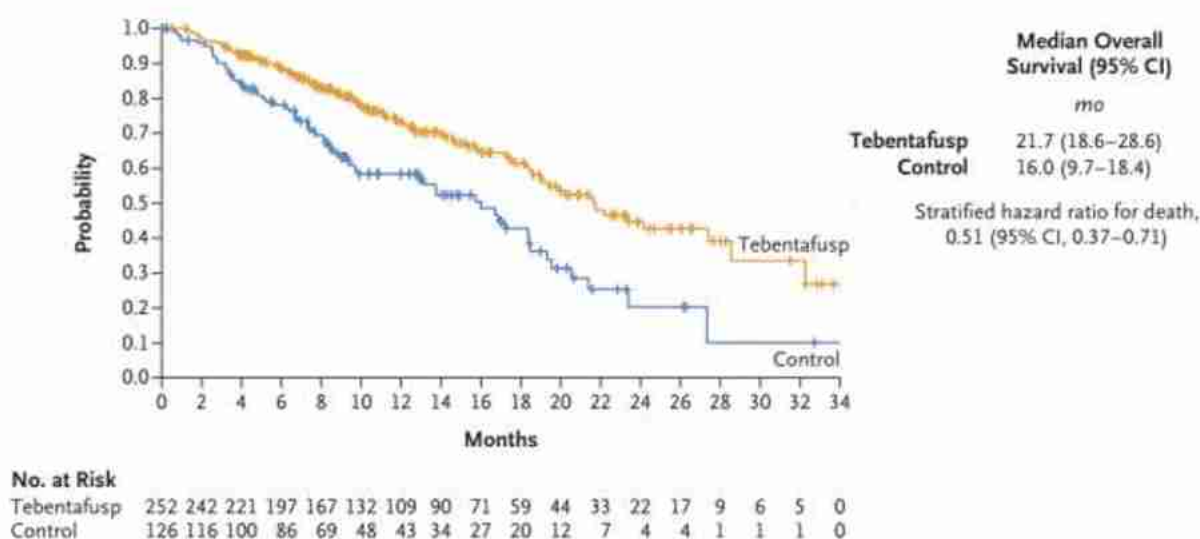
Dla kompletnej oceny założenie proporcjonalnego zagrożenia zostało ocenione statystycznie i wizualnie za pomocą wykresów log-log (podwójnie logarytmicznych) i wykresów reszt Schoenfelda (NICE-DSU 2013). Jednak biorąc pod uwagę dostępność danych na poziomie pacjenta, modele dopasowywano oddzielnie do każdego ramienia badania, negując potrzebę zakładania proporcjonalnego ryzyka.

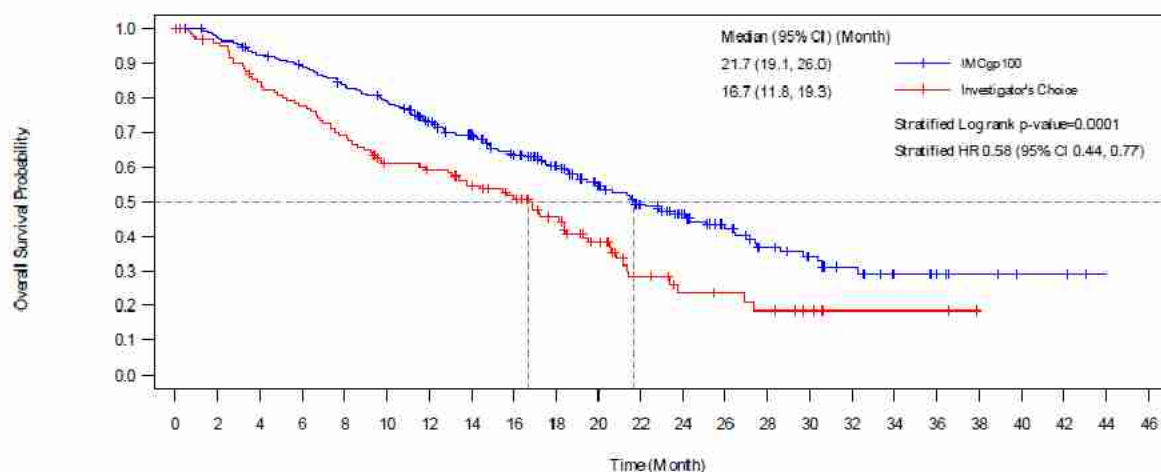
5.1.1 Przeżycie całkowite

Krzywe Kaplana-Meiera

Krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla OS dla różnych dat odcięcia danych (ang. *data cut-off*, DCO) przedstawiono dla porównania na Rys. 2, a medianę OS w Tab. 6. Zaobserwowano spłaszczenie krzywych KM przy dłuższych obserwacjach. W przypadku ramienia tebentafuspu spłaszczenie krzywej KM może odzwierciedlać obecność osób z długoterminowym przeżyciem, co jest obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory punktów kontrolnych (Chen 2013, Gibson 2017). Długoterminowa obserwacja badań nad ipilimumabem i niwolumabem w zaawansowanym czerniaku, po wystąpieniu nowotworów pierwotnych biologicznie odrębnych od UM, ustanowiła precedens dla oczekiwanych wyników celowanych leków biologicznych, które mobilizują układ odpornościowy do walki z rakiem (Hodi 2018). Spłaszczenie krzywej w ramieniu kontrolnym mogło być spowodowane przejściem pacjentów z grupy IC do grupy leczenia tebentafuspem (w oparciu o korzyści w zakresie przeżycia obserwowanego w pierwszej analizie okresowej pacjenci z grupy kontrolnej mogli przejść do ramienia leczenia tebentafuspem). Nie raportowano takiego schematu dla krzywych Kaplana-Meiera dla OS w danych historycznych (Rantala 2019).

Rys. 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla obu punktów odcięcia (u góry DCO z 2020 r.; po środku DCO z 2021; na dole DCO z 2023; Nathan 2021, raport EMA, Hassel 2023).

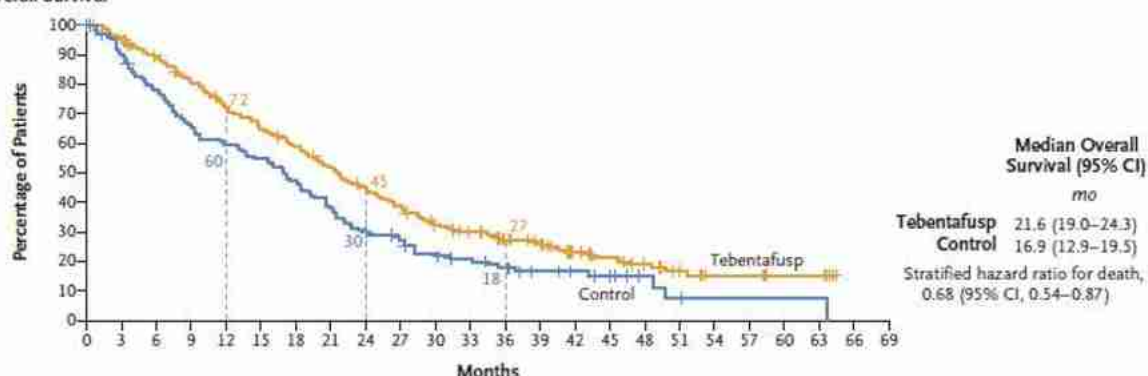




Number of subjects at risk

IM Cp100	252	242	228	218	204	191	169	150	124	104	84	67	53	40	29	23	18	12	9	4	2	2	0
Investigator's Choice	126	116	101	93	83	70	67	59	53	41	29	15	10	9	7	4	2	2	2	0			

A. Overall Survival



No. at Risk

Tebentafusp	252	239	218	197	175	157	142	124	106	92	73	64	53	47	32	25	18	13	8	8	5	5	0
Control	126	110	94	79	72	66	57	46	36	31	25	21	17	12	10	7	4	2	1	1	1	1	0

ang. overall survival probability - prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. months - miesiące, ang. number at risk - liczba pacjentów w grupie ryzyka.

Tab. 6. Mediana przeżycia całkowitego w populacji ITT.

Ramię	DCO 2020 (Nathan 2021)	DCO 2021 (raport EMA)	DCO 2023 (Hassel 2023)
Tebentafusp (n=252)	21,7 (18,6, 28,6)	21,7 (19,1; 26,0)	21,6 [19,0; 24,3]
Wybór badacza (n=126)	16,0 (9,7, 18,4)	16,7 (11,8; 19,3)	16,9 [12,9; 19,5]

ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat); * dane obejmują przejścia z ramienia wyboru badacza do tebentafuspu po pierwszej dacie odcięcia (październik 2020 r.).

5.1.1.1 Ekstrapolacja - wybór badacza

Do danych dostosowywano sześć standardowych rozkładów parametrycznych. W oparciu o AIC i BIC, przedstawione w Tab. 46 w aneksie (patrz rozdz. 12.1.1) dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r. i stanowiące źródło danych o dobroci dopasowania do obserwowanych danych, najlepsze dopasowania dla ramienia grupy kontrolnej stanowił rozkład wykładniczy. Niemniej wszystkie rozkłady były zadowalające w oparciu o dopasowanie statystyczne, z AIC i BIC w zakresie 2 punktów różnicy dla AIC i 6 punktów różnicy dla BIC.

W wyborze modelu uwzględniono również ocenę wizualną oraz porównanie odsetków przeżycia całkowitego oszacowanych z dopasowanych modeli z danymi OS z badania (Tab. 48) - patrz aneks (rozdz. 12.1.1).

Wizualnie najlepiej dopasowane wydają się rozkłady uogólniony gamma i wykładniczy. Wykładniczy ma najlepsze dopasowanie statystyczne (najniższe AIC i BIC), jednakże jak wspomniano wcześniej wszystkie rozkłady są dobrze dopasowane statystycznie, z małymi różnicami w AIC i BIC. Ostatecznie do analizy podstawowej wybrano rozkład **uogólniony gamma** jako rozkład o bardziej zbliżonych odsetkach OS do krzywej KM a **rozkład wykładniczy** uwzględniono w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Tab. 7. OS – rozkłady wybrane do analizy w ramieniu IC.

DCO czerwiec 2023	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Rozkład	Uogólniony gamma	Wykładniczy

Należy zauważyć, że dane dla przeżycia całkowitego dla komparatora, który w warunkach polskich stanowi chemioterapia, oparte na ramieniu kontrolnym badania IMCgp100-202 są zawyżone, w związku z tym, że w grupie kontrolnej w badaniu IMCgp100-202 liczącej 126 chorych 119 (prawie 95%) leczonych było immunoterapią a tylko 7 chorych chemioterapią (dakarbazyną). Co więcej, w oparciu o korzyści w zakresie przeżycia obserwowanego w pierwszej analizie okresowej pacjenci z grupy kontrolnej mogli przechodzić do ramienia leczenia tebentafuspem (ang. *cross-over*) (Nathan 2021).

W związku z powyższym przeprowadzono analizę wrażliwości z wykorzystaniem modelowania OS w ramieniu kontrolnym bardziej odpowiadającym polskiej praktyce klinicznej.

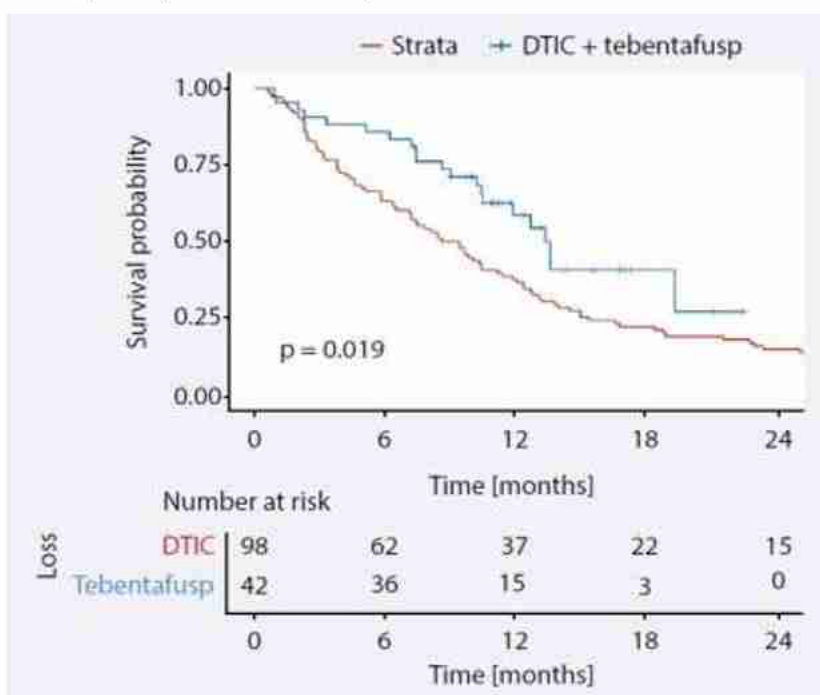
W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków - Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie obserwowano i leczono różnymi metodami ponad 550 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka. Chorzy leczeni byli głównie chemioterapią.¹ W pierwszej linii najczęściej stosowanym schematem leczenia był schemat CVD (cisplatyna, winblastyna i **dakarbazyna**; 63 pacjentów) i BOLD (**dakarbazyna**, winkrystyna, bleomycyna i lomustyna; 47 pacjentów); inne schematy obejmowały paklitaksel, fotemustynę, lomustynę, związki platyny, **dakarbazynę**, winblastynę, winkrystynę, cyklofosfamid w monoterapii lub w różnych kombinacjach. W drugiej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były paklitaksel w monoterapii (29 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (5 pacjentów), CVD (13 pacjentów) i BOLD (8 pacjentów). W trzeciej linii najczęściej stosowanymi schematami leczenia były BOLD (10 pacjentów) i paklitaksel w monoterapii (9 pacjentów) lub w skojarzeniu ze związkami platyny (6 pacjentów) (Rutkowski 2024).

¹ Stu trzydziestu dwóch pacjentów leczono wyłącznie chemioterapią, kilku pacjentów otrzymało immunoterapię lub terapię celowaną, a około 50 otrzymało tebentafusp w badaniach klinicznych i programach rozszerzonego dostępu w różnych liniach leczenia, z chemioterapią lub bez w innych liniach leczenia (42 pacjentów było leczonych tebentafuspem w ramach programu rozszerzonego dostępu) (Rutkowski 2024).

W opublikowanych w 2024 r. wynikach doświadczeń polskich podano całkowite przeżycie (OS) u pacjentów leczonych dakarbazyną (DTIC) lub schematami leczenia zawierającymi DTIC w pierwszej linii i chemioterapią w monoterapii, co odpowiada niniejszemu problemowi decyzyjnemu – patrz wykres poniżej. Mediana OS u pacjentów leczonych samą chemioterapią wyniosła 9,0 (7,2-11,4) miesięcy, tj. znacznie mniej niż w badaniu klinicznym IMCgp100-202 (Rutkowski 2024, Nathan 2021, Hassel 2023).

Dane z publikacji Rutkowski 2024 dla ramienia tebentafuspu nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego – wielu pacjentów było leczonych tebentafusem w drugiej i kolejnych liniach leczenia, co mogło mieć wpływ na wyniki OS. Sześćdziesięciu siedmiu pacjentów otrzymało 1 linię chemioterapii systemowej, 33 pacjentów 2 linie, 20 pacjentów 3 linie, 11 pacjentów 4 linie i 1 pacjent 6 linii. Średnia liczba wcześniejszych schematów chemioterapii wynosiła 2 (Rutkowski 2024).

Rys. 3. Całkowite przeżycie (OS) u pacjentów leczonych dakarbazyną (DTIC) lub schematami leczenia zawierającymi DTIC w pierwszej linii i chemioterapią w monoterapii oraz u pacjentów leczonych tebentafusem* (Rutkowski 2024).



* TEB nie ograniczono do pierwszej linii leczenia.

W ramach niniejszego scenariusza analizy wrażliwości skorygowano rozkład OS przyjęty w modelu w oparciu o badanie IMCgp100-202 (tj. uogólniony gamma; patrz opis wyżej) o współczynnik ryzyka w celu obniżenia krzywej w modelu tak, aby odsetki OS w modelu uzyskane z modelowania KM z badania RCT IMCgp100-202 w punktach czasowych 6, 12, 18 i 24 mies. odpowiadały wartościom OS odczytanym z krzywej z badania Rutkowski 2024 (patrz wykres powyżej) – odsetki te podano w poniższej tabeli.

Tab. 8. Porównanie przeżycia całkowitego dla wybranych punktów czasowych w badaniu Rutkowski 2024* i w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej. Modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w ramieniu tebentafuspu w populacji ITT dla punktu odcięcia w październiku 2020 r. vs krzywa Kaplana-Meiera.

Miesiące	Rutkowski 2024*	Modelowanie w oparciu o badanie RCT przed korektą**	Modelowanie w oparciu o badanie RCT po korekcie*** w celu dostosowania przebiegu do odsetków z Rutkowski 2024
6	63,3%	██████	██████
12	37,3%	██████	██████
18	21,9%	██████	██████
24	14,6%	██████	██████

* punkty odczytane z krzywej Kaplana-Meiera w publikacji Rutkowski 2024 przy użyciu programu WebPlotDigitizer; ** dla rozkładu uogólnionego gamma wybranego do analizy podstawowej (patrz opis wyżej); *** wartości przeżycia z krzywej S(t) uzyskane z modelowania w oparciu o badanie RCT podniesiono do potęgi HR dobrane tak, aby zminimalizować błąd średniokwadratowy w tych czterech punktach: ██████.

Tak skorygowany przebieg OS analizowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

5.1.1.2 Ekstrapolacja - tebentafusp

Tebentafusp jest lekiem o nowym mechanizmie działania. Dla ramienia tebentafuspu i komparatora przyjęto osobne rozkłady do modelowania OS. Zastosowanie innego podejścia do modelowania w każdym ramieniu wydaje się uzasadnione zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych (ocena NIC; NICE ACD).

Dla modelowania OS w ramieniu TEB w modelu jest możliwość wyboru standardowych modeli parametrycznych, jak również modeli przedziałowych (ang. *piecewise*), w których KM stosuje się do 24/25/26 miesiąca a następnie stosuje się model parametryczny.

Ze względu na lepsze dopasowanie wizualne i statystyczne (oraz porównując odsetki OS uzyskane w wyniku modelowania z tymi z badania) **modeli przedziałowych** w porównaniu ze standardowymi do danych z badania (patrz wykresy i tabele w aneksie w rozdz. dotyczącym OS – rozdz. 12.1.1), w analizie przyjęto podejście przedziałowe jako podstawowe, podobnie jak w raportach dla leku Kimmtrak złożonych do NICE w 2022 i 2024 r. (NICE 2022, NICE 2024). Z podejść przedziałowych do analizy podstawowej wybrano to z najniższymi AIC i BIC (tj. z najlepszym dopasowaniem statystycznym; patrz Tab. 47 w aneksie; rozdz. 12.1.1) – tj. z odcięciem w **26 mies.**

W modelu przedziałowym od 26 miesiąca wszystkie rozkłady były dobrze dopasowane statystycznie z niewielkimi różnicami między sobą – do 2 pkt. w przypadku AIC i 5 pkt. w przypadku BIC. Na podstawie inspekcji wizualnej i porównania prawdopodobieństw przeżycia w różnych punktach czasowych (patrz rozdz. 12.1.1) uznano za najlepszy rozkład **Gompertza** (najlepsze dopasowanie wizualne i najbardziej zbliżone odsetki OS do końca krzywej KM z badania, ponadto odznaczał się, razem z rozkładem uogólnionym gamma, najmniejszą sumą odchyień odsetków OS wymodelowanych od tych z krzywej KM).

Również w modelach przedziałowych od 24 i 25 miesiąca wszystkie rozkłady były dobrze dopasowane statystycznie z niewielkimi różnicami między sobą – różnice w AIC i BIC wyniosły odpowiednio 2,4 i 4,8 pkt. w przypadku modelu przedziałowego od 24 mies. oraz 2,2 i 6 pkt. w przypadku modelu przedziałowego od 25 mies. W przypadku tych modeli po inspekcji

wizualnej i odsetków OS również wybrano rozkład **Gompertza** jako rozkład o najbardziej zbliżonych odsetkach OS do końca krzywej KM z badania.

Podejście uwzględniające standardowe modele parametryczne rozpatrywano dodatkowo jako analizę wrażliwości. W tym przypadku różnice AIC i BIC między rozkładami były już większe – do 18 pkt. w przypadku AIC i 17 pkt. w przypadku BIC (najgorzej dopasowane statystycznie i wizualnie były rozkład Gompertza i wykładniczy). Najlepszym dopasowaniem statystycznym odznaczał się rozkład **log-logistyczny**, który również miał bardzo dobre dopasowanie wizualne i najbardziej zbliżone odsetki OS do krzywej KM z badania, stąd został wybrany do analizy w przypadku modelowania uwzględniającego standardowe modele parametryczne.

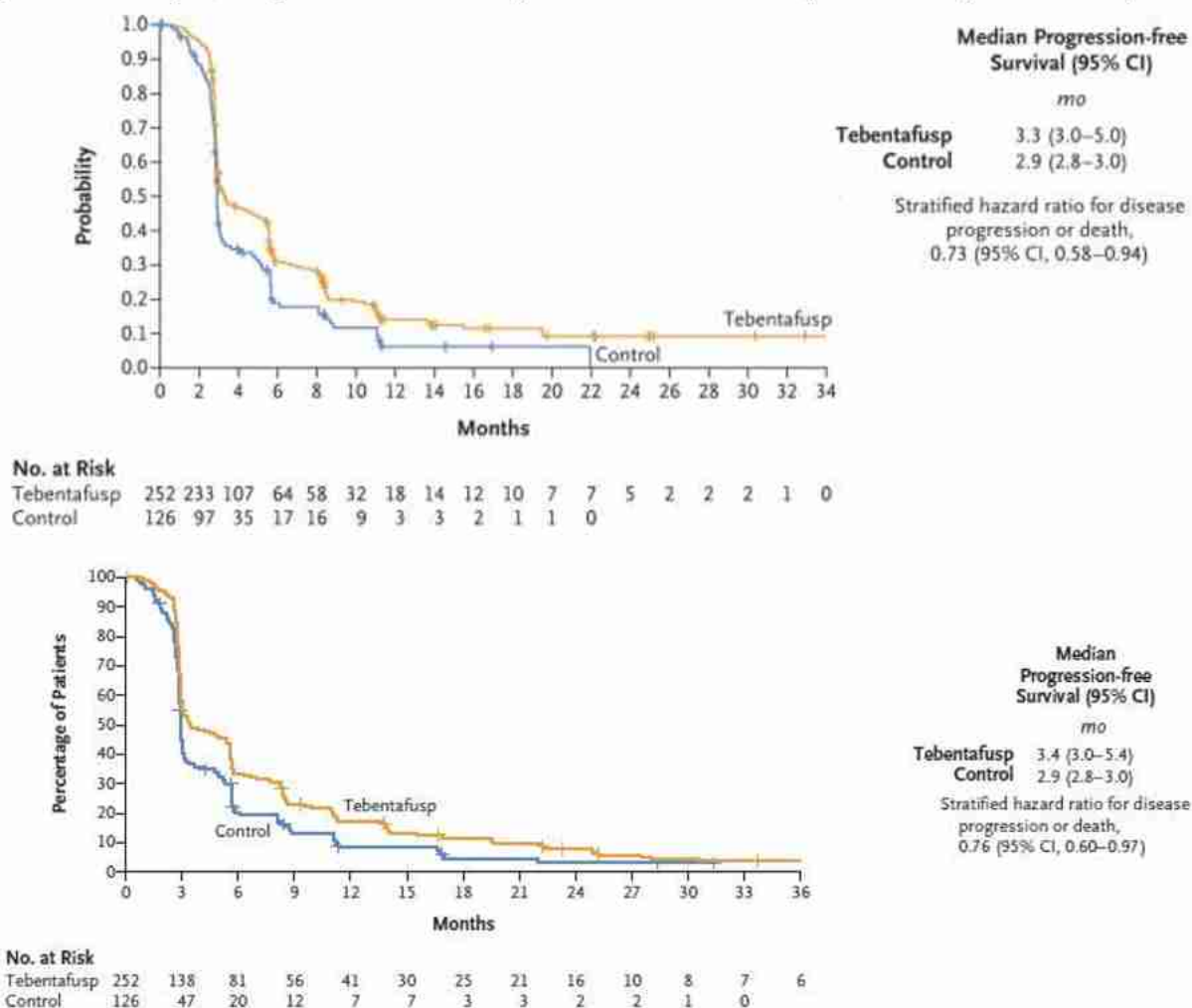
Tab. 9. OS – rozkłady wybrane do analizy w ramieniu TEB.

DCO czerwiec 2023	Typ	Rozkład
Analiza podstawowa	model przedziałowy od 26 mies.	Gompertza
Analiza wrażliwości	model przedziałowy od 24 mies.	Gompertza
Analiza wrażliwości	model przedziałowy od 25 mies.	Gompertza
Analiza wrażliwości	standardowy model parametryczny	log-logistyczny

5.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS dla obu punktów odcięcia z publikacji pełnotekstowych przedstawiono na Rys. 4, a medianę PFS w Tab. 10. Praktycznie wszystkie zdarzenia zostały zaobserwowane do momentu analizy danych – PFS 3-letnie w publikacji Hassel 2023 to 10 chorych (4%) w ramieniu TEB i 0 w IC. Ogranicza to konieczność ekstrapolacji a wybór rozkładu ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

Rys. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT dla obu punktów odcięcia: na górze DCO z 2020 r.; na dole DCO z 2023 r. (Nathan 2021, Hassel 2023)



months - miesiące, ang. number at risk - liczba pacjentów w grupie ryzyka.

Tab. 10. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT.

Ramię	DCO 2020 (Nathan 2021)	DCO 2023 (Hassel 2023)
Tebentafusp (n=252)	3,3 (3,0; 5,0)	3,4 (3,0; 5,4)
Wybór badacza (n=126)	2,9 (2,8; 3,0)	2,9 (2,8; 3,0)

ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*); * dane obejmują przejścia z ramienia wyboru badacza do tebentafuspu po pierwszej dacie odcięcia (październik 2020 r.).

Ocena radiologiczna odpowiedzi guza określona na podstawie kryteriów RECIST v1.1 miała miejsce co 12 tygodni zgodnie z protokołem badania. Spowodowało to zależny od protokołu spadek PFS w 12 tygodniu odpowiadający pierwszej ocenie, co ograniczyło dopasowanie rozkładów parametrycznych (niedoszacowanie odsetka pacjentów wolnych od progresji we wczesnych miesiącach badania). W związku z tym model w analizie podstawowej oparty jest na **podejściu hybrydowym** wykorzystującym krzywe Kaplana-Meiera (nieparametryczne) oraz krzywe parametryczne jedynie do ekstrapolacji ogona. Aby oszacować ekstrapolowaną część krzywej (poza punkt czasowy, w którym następuje przejście z krzywej Kaplana-Meiera na dane parametryczne), odsetek progresji oszacowany z krzywej parametrycznej został

zastosowany do obłożenia stanu w czasie (ang. *state occupancy at time*) $t-1$, aby wyznaczyć obłożenie stanu w czasie t , na podstawie poniższego równania:

Równanie 1. Obliczenia odsetka i prawdopodobieństwa przeżycia.

$$r(t) = \ln \frac{s(t-1)}{s(t)}$$

$$S(t) = S(t-1) * (1 - (1 - \exp(-r(t)))$$

$s(t)$ - prawdopodobieństwo przeżycia z modelu parametrycznego w czasie t , $S(t)$ - prawdopodobieństwo przeżycia z modelu hybrydowego dla ekstrapolowanej części krzywej.

Aby dodatkowo zwiększyć elastyczność, model stworzono tak, aby możliwe było wykorzystanie jedynie krzywych parametrycznych od początku modelowania. Opcję z wykorzystaniem samych krzywych parametrycznych zastosowało ERG (ang. *Evidence Review Group*) w trakcie oceny modelu złożonego do NICE – NICE uznało oba sposoby (w związku z dojrzałością PFS) za wiarygodne (NICE ACD). Opcję zaproponowaną przez ERG zaprezentowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Analiza ekstrapolacyjna

AIC i BIC przedstawione w poniższej tabeli dla tebentafuspu i IC reprezentują dobroć dopasowania do obserwowanych danych. Najlepsze dopasowanie w ramieniu tebentafuspu obserwowano dla modelu uogólnionego gamma – inne rozkłady miały AIC i BIC większe o 40-130 pkt. W przypadku ramienia IC najlepsze dopasowanie obserwowano dla modelu uogólnionego gamma w przypadku parametru AIC i log-logistycznego w przypadku parametru BIC. Ogólnie dobre dopasowanie (wg AIC i BIC) miały rozkłady uogólniony gamma i log-logistyczny (różnica 1,4 pkt. między tymi rozkładami zarówno dla AIC, jak i BIC), a następnie logarytmiczno-normalny (z różnicą ok. 8 pkt. w AIC i 7 pkt. w BIC do najlepszego rozkładu). Pozostałe rozkłady były gorsze od najlepszego o ok. 50 pkt.

Po inspekcji wizualnej i porównaniu odsetków PFS z krzywą KM z badania wybrano do analizy opartej na rozkładach parametrycznych (czyli analizy wrażliwości) **rozkład uogólniony gamma** (najlepsze dopasowanie wizualne oraz najlepsze dopasowanie do danych i ogona w wyniku porównania prawdopodobieństwa bycia wolnym od progresji w ramieniu tebentafuspu i IC pochodzące z dopasowywanych modeli z danymi PFS z badania) w obu ramionach.

Podejście oparte jedynie na krzywych parametrycznych (z wybranym rozkładem uogólnionym gamma) zastosowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (wraz ze zmianą podejścia do szacowania TTD w celu uspołnienia podejścia do tych parametrów – sama zmiana na PFS nie ma praktycznie znaczenia - patrz niżej).

Tab. 11. Dobroć dopasowania według AIC i BIC: standardowe modele parametryczne dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT w ramieniu TEB IC.

DCO 2023	TEB		IC	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Log-normalny	██████	██████	██████	██████
Log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
Uogólniony Gamma	██████	██████	██████	██████

Źródło: wartości KM z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku – dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

W podejściu hybrydowym przyjętym w analizie podstawowej dane **Kapłana-Meiera wykorzystywano do punktu w czasie**, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka (zgodnie z oszacowaniami z KM), analogicznie jak w innych analizach dla tebentafuspu złożonych do NICE (patrz rozdz. 6.2).

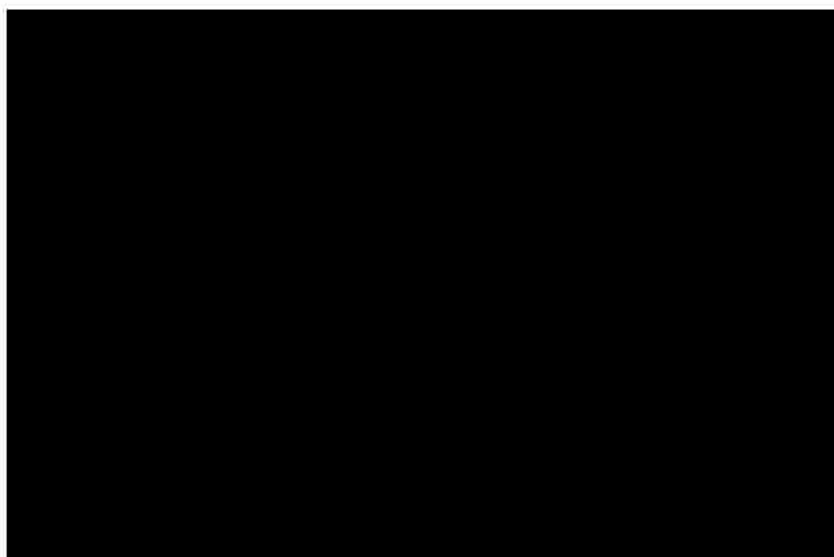
Inspekcja wizualna wykazała najlepsze dopasowanie wizualne do krzywej KM rozkładów uogólnionego gamma i Gompertza (w przypadku ramienia TEB również rozkładu log-logistycznego) zarówno w ramieniu TEB jak i IC – reszta rozkładów była słabo dopasowana wizualnie. W wyniku porównania prawdopodobieństwa bycia wolnym od progresji pochodzącego z dopasowywanych modeli z danymi PFS z badania wybrano do analizy w obu ramionach rozkład **uogólniony gamma** (najbardziej zbliżone odsetki w przypadku ramienia IC; w ramieniu TEB również Gompertz miał dobre, ale suma odchyleń odsetków prawdopodobieństwa bycia wolnym od progresji pochodzącego z dopasowywanych modeli z danymi PFS z badania była niższa w modelu uogólnionym gamma).

W związku z bardzo dużą dojrzałością danych PFS z badania klinicznego wpływ PFS na wyniki analizy jest pomijalny i w związku z tym ani przyjęte rozkłady parametryczne (w tym uwzględnienie lub nie początku z krzywej KM a nie rozkładu), ani zmiana powyższego odsetka, nie stanowiły przedmiotu deterministycznej analizy wrażliwości.

5.1.3 Czas do przerwania leczenia

Analogicznie jak w przypadku PFS, wysoki odsetek zdarzeń przerywania leczenia raportowano podczas okresu obserwacji w badaniu klinicznym – na krzywych Kapłana-Meiera obserwuje się po 2 latach ██████ prawdopodobieństwo, że pacjent jest leczony w ramieniu kontrolnym i ██████ w przypadku ramienia tebentafuspu.

Rys. 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do przerwania leczenia dla populacji ITT (DCO czerwiec 2023).



months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM TTD” w załączonym modelu.

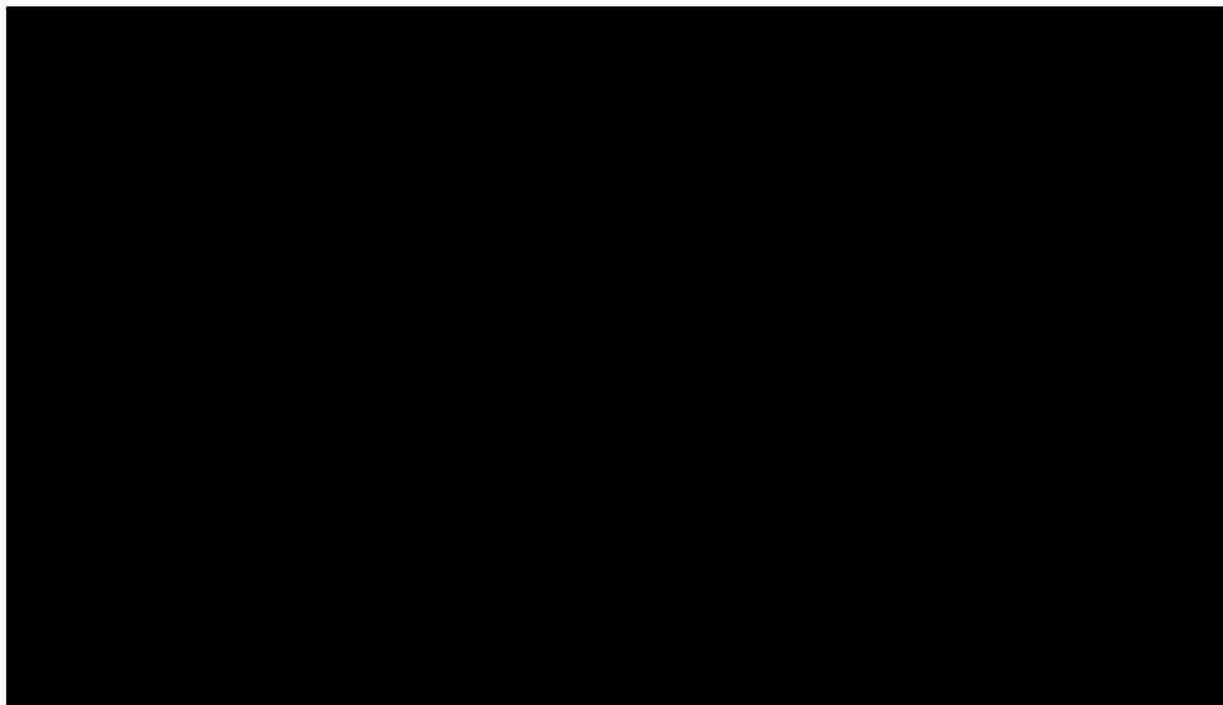
Przerwanie leczenia było uzależnione od potwierdzonej progresji choroby na podstawie RECIST v1.1. Zaobserwowano, że krzywa Kaplana-Meiera miała podobny kształt do krzywej PFS, na podstawie oceny radiologicznej odpowiedzi guza co 12 tygodni. Ograniczało to dopasowanie rozkładów parametrycznych. Biorąc to pod uwagę oraz fakt, że wysoki odsetek zdarzeń zaobserwowano w trakcie okresu obserwacji w badaniu, w modelu wykorzystano **podejście hybrydowe** przy użyciu krzywych KM oraz krzywych parametrycznych jedynie do ekstrapolacji ogona, co zaimplementowano w taki sam sposób, jak dla PFS. Dane Kaplana-Meiera wykorzystywano do punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB jak w analizie złożonej do NICE (NICE 2021, NICE 2022) a w ramach analizy wrażliwości do punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w obu ramionach jak w analizie złożonej do CADTH i pierwotnej analizie złożonej do NICE (NICE 2021, CADTH). Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano również opcję z wykorzystaniem samych krzywych parametrycznych jako alternatywny, również uznany przez NICE sposób (NICE ACD).

Na podstawie protokołu badania, leczenie przerywano po potwierdzeniu PD na podstawie RECIST v1.1, chyba że spełnione zostały kryteria leczenia wykraczające poza początkową PD.² Zgodnie z Rys. 6 (oraz Rys. 7 dla porównania z pierwszej opublikowanej daty odcięcia), PFS i TTD są niemal identyczne w ramieniu IC, co pokazuje, że pacjenci faktycznie przerywali leczenie w oparciu o potwierdzoną progresję choroby. Jednak w ramieniu tebentafuspu

² Tj. zgodnie z badaniem klinicznym brak objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na klinicznie istotne PD; brak spadku sprawności wg skali ECOG; brak potencjalnego zagrożenia względem ważnych organów/anatomicznie kluczowych obszarów (np. kompresja rdzenia kręgowego, pogorszenie funkcji wątroby) wymagającego natychmiastowego alternatywnej interwencji lub gdy kontynuacja badania leczenia uniemożliwiłaby wdrożenie takiej interwencji; niespełnianie żadnego z kryteriów do przerwania badanego leczenia (m.in. nieakceptowalna toksyczność czy ciąża, Nathan 2021). Kryteria wyłączenia z programu lekowego zostały zdefiniowane tak, aby uwzględnić i doprecyzować te zapisy.

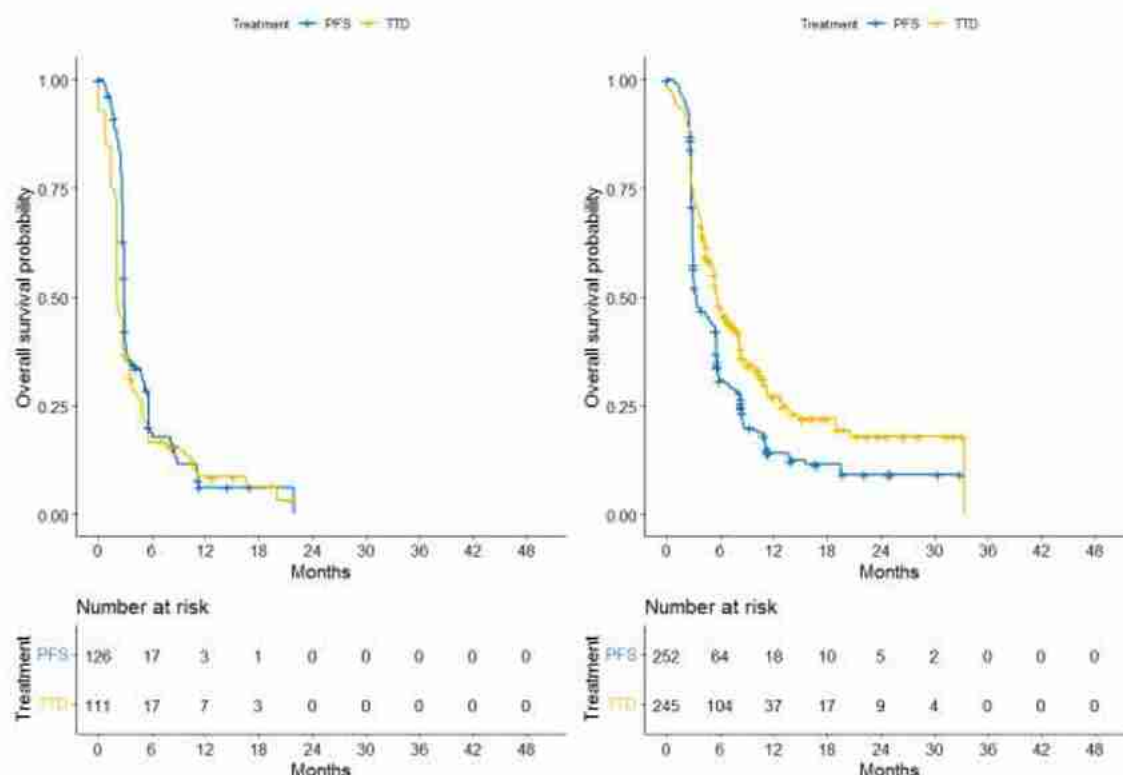
pacjenci kontynuowali leczenie po progresji choroby. Z tego powodu szacunkowe koszty leków oparto na TTD, a nie PFS.

Rys. 6. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO czerwiec 2023.



Źródło: wartości KM z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku — dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerwania leczenia w populacji ITT dla DCO październik 2020 r. (po lewej IC, po prawej tebentafusp; NICE 2021).



ang. *treatment* - leczenie, ang. *overall survival probability* - prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. *months* - miesiące, ang. *number at risk* - liczba pacjentów w grupie ryzyka.

Analiza ekstrapolacyjna

AIC i BIC przedstawione w poniższej tabeli dla tebentafuspu i IC reprezentują dobroć dopasowania do obserwowanych danych. Najlepsze dopasowanie w ramieniu tebentafuspu obserwowano dla modelu log-logistycznego, jednak wszystkie modele, z wyjątkiem rozkładu logarytmiczno-normalnego, były odpowiednio z wynikiem w zakresie 8 punktów różnicy dla AIC i BIC. Najlepsze dopasowanie w ramieniu leczenia kontrolnego obserwowano dla modelu Gompertza, jednak wszystkie modele, z wyjątkiem rozkładu logarytmiczno-normalnego, były odpowiednio z wynikiem w zakresie 6 punktów różnicy dla AIC i BIC.

Tab. 12. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu i IC.

DCO 2023	TEB		IC	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy				
Weibulla				
Log-normalny				
Log-logistyczny				
Gompertza				
Uogólniony Gamma				

Źródło: wartości KM z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku – dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

W wyborze modelu uwzględniono również ocenę wizualną, porównanie prawdopodobieństwa bycia leczonym i średniego czasu leczenia oszacowane z dopasowanych modeli z danymi TTD z badania (Tab. 51) - patrz aneks (rozdz. 12.1.3).

Poza rozkładem logarytmiczno-normalnym i log-logistycznym, które związane były z przeszacowaniami w obu ramionach (zbyt wysoki ogon rozkładu w porównaniu do krzywych Kaplana-Meiera), pozostałe rozkłady były dobrze dopasowane wizualnie. Ostatecznie do analizy wybrano rozkłady o najbardziej zbliżonych średnich czasach do przerwania leczenia do tych z badania klinicznego, jako że do daty odcięcia czerwiec 2023 r. wszyscy chorzy w ramieniu kontrolnym i prawie wszyscy chorzy w ramieniu TEB (95%) zakończyli leczenie (Hassel 2023).

Wybrano zatem następujące rozkłady dla ramienia TEB i IC: 1) w analizie podstawowej opartej o **model hybrydowy** (w postaci krzywej KM + rozkład parametryczny od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB) – **Gompertza** dla TEB i **uogólniony gamma** dla IC; 2) w analizie wrażliwości opartej na samych rozkładach parametrycznych – **wykładniczy** dla TEB i **wykładniczy** dla IC; 3) w analizie wrażliwości opartej o model hybrydowy (w postaci krzywej KM + rozkład parametryczny od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB) – **wykładniczy** dla TEB i **uogólniony gamma** dla IC. Ponadto w przypadku podejścia hybrydowego wybranego do analizy podstawowej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości również zmianę rozkładu dla TEB z Gompertza na **uogólniony gamma**.

13. TTD – rozkłady wybrane do analizy.

DCO czerwiec 2023	Typ modelowania*	TEB	IC
An. podstawowa	Hybrydowy – krzywa KM + rozkład parametryczny od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB	Gompertza	uogólniony gamma
An. wrażliwości		uogólniony gamma	uogólniony gamma
An. wrażliwości	Parametryczny	wykładniczy	wykładniczy
An. wrażliwości	Hybrydowy – krzywa KM + rozkład parametryczny od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB	wykładniczy	uogólniony gamma

* opis i źródła w tekście.

Dane TTD w modelu dostosowano tak, aby nigdy nie były wyższe niż OS (tj. jedynie żyjący pacjenci mogą otrzymać leczenie).

5.1.4 Zdarzenia niepożądane

Odsetki zdarzeń niepożądanych (ZN, ang. *adverse events*, AE) pochodzą z badania IMCgp100-202. Profil bezpieczeństwa 3-letniej analizy przeżycia (DCO lipiec 2023) pozostał zgodny z analizą pierwotną (DCO październik 2020), bez nowych rodzajów działań niepożądanych (AE)

przy długotrwałym podawaniu (Nathan 2021, Hassel 2023). Najczęstszymi TRAE dowolnego stopnia w grupie tebentafuspu były wysypka (83%), gorączka (76%), świąd (70%) i niedociśnienie (38%) [10,51]. TRAE stopnia 3 lub 4 wystąpiły u 116 (47%) pacjentów; najczęstszymi były wysypka (19%) i podwyższenie poziomu AST (6%),.

W modelu uwzględniono AE, dla których oczekiwany jest istotny wpływ na koszty lub HRQoL, co oznacza wszystkie AE 3 stopnia i powyżej, występujące u więcej niż 3% pacjentów w badaniu ICMgp100-202 a także zaburzenia endokrynologiczne i zapalenia jelita grubego (ang. *colitis*) wszystkich stopni, zgodnie z przedłożonymi wnioskami dla ipilimumabu i pembrolizumabu w zaawansowanym czerniaku (NICE 2013b, 2015a). Wynika to z ich znanego związku ze stosowaniem inhibitorów punktów kontrolnych oraz związku z wysokimi kosztami i/lub długofalowymi skutkami. Zdarzenia niepożądane włączone do modelu przedstawiono w Tab. 14.

Zdarzenia niepożądane wywołane działaniem cytokin (ang. *cytokine-mediated AEs*) są często raportowane wśród pacjentów leczonych tebentafuspelem w okresie podawania 2-3 pierwszych dawek. Z tego powodu, w celu umożliwienia postępowania w przypadku wystąpienia niedociśnienia i innych zdarzeń niepożądanych związanych z działaniem cytokin, pacjenci byli w badaniu monitorowani przez noc po podaniu pierwszych 3 dawek w trakcie okresu zwiększania dawkowania. Przeprowadzono analizę post-hoc zdarzeń niepożądanych i stosowanych jednocześnie leków raportowanych przez badaczy w celu dokładnej identyfikacji wszystkich potencjalnych epizodów zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) na podstawie kryteriów określonych przez *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT, Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowej) (Lee 2019, Salama 2021). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z działaniem cytokin były: gorączka, dreszcze, nudności, niedociśnienie i hipoksja. Spośród 805 epizodów zespołu uwalniania cytokin, które wystąpiły u 217 z 245 pacjentów leczonych tebentafuspelem, 99,6% miało charakter łagodny do umiarkowanego (stopień 1 lub 2). Zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane przez badaczy jako CRS nie zostały uchwycone w modelu na podstawie opisanych powyżej kryteriów włączenia, z wyjątkiem gorączki i niedociśnienia stanowiących zdarzenia niepożądane wywołane działaniem cytokin. W związku z powyższym pierwotni autorzy modelu uznali, że wywołane działaniem cytokin zdarzenia niepożądane związane z leczeniem istotne z perspektywy modelowania, tj. zdarzenia, które według przewidywań będą miały wpływ na koszt i/lub jakość życia, zostały uchwycone w modelu.

Tab. 14. Odsetki zdarzeń niepożądanych włączonych do modelu.*

Kategoria	Zdarzenie niepożądane	Tebentafusp	Grupa kontrolna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	9,4%	0,0%
	Wysypka grudkowo-plamista	8,6%	0,0%
	Świąd	4,5%	0,0%
Badania laboratoryjne	Zwiększenie aktywności AST	5,3%	0,9%
	Zwiększenie aktywności lipazy	4,1%	5,4%

Kategoria	Zdarzenie niepożądane	Tebentafusp	Grupa kontrolna
	Zwiększenie aktywności ALT	3,3%	1,8%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	8,6%	2,7%
	Niedociśnienie	3,3%	0,0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	5,3%	0,9%
	Gorączka	3,7%	0,9%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipofosfatemia	4,1%	0,9%
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hiperbilirubinemia	3,3%	4,5%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zatorowość płucna	0,8%	3,6%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie jelita grubego (każdego stopnia)	0,0%	2,7%
	Biegunka (3+ stopnia)	1,2%	2,7%
Zaburzenia endokrynologiczne	Nadczynność tarczycy (hipertyreoza; każdego stopnia)	0,4%	11,7%

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; * różnica częstości ZN między analizą ekonomiczną a kliniczną wynika z innych typów ZN rozpatrywanych w tych analizach - z punktu widzenia analizy klinicznej najbardziej istotne są zdarzenia niepożądane **związane z leczeniem** (ang. *treatment-related adverse events*), z kolei w przypadku analizy ekonomicznej analizowano szeroko koszty zdarzeń niepożądanych **pojawiających się w trakcie stosowania** badanego leczenia (niekoniecznie związanych z leczeniem) zgodnie z pierwotnym podejściem autorów modelu (ang. *treatment-emergent adverse events*). Źródło: tabela 51 w EMA report i tabela 60 w NICE 2021.

5.1.5 Użyteczności

W niniejszej analizie analizowano 2 podejścia do szacowania użyteczności w modelu:

- w zależności, czy chorzy są w trakcie leczenia tebentafusem lub IC, czy przerwali to leczenie w oparciu o badanie IMCgp100-202 - podejście to przyjęto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości;
- w zależności od czasu do zgonu w oparciu o dane literaturowe - podejście to przyjęto w ramach analizy podstawowej (w tym przypadku uwzględniono również utratę użyteczności związana z wystąpieniem ZN) zgodnie z analizą referencyjną NICE (NICE 2021, NICE ACP).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu pierwotnego stan choroby może nie odzwierciedlać odpowiednio zmian w jakości życia pacjentów (ponieważ progresja choroby nie jest dobrym wskaźnikiem jakości życia u osób, które przyjmowały tebentafusp) i bardziej odpowiednie byłoby modelowanie przy zastosowaniu użyteczności opartych na czasie do zgonu. To podejście zostało zastosowane w poprzednich raportach

złożonych do NICE dotyczących inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w przerzutowym czerniaku. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wcześniejszej oceny pembrolizumabu w przerzutowym czerniaku (patrz rozdz. 5.1.5.2; NICE 2021). Ponadto uznano, że dane literaturowe za bardziej odpowiednie w związku z dużymi brakami danych na temat jakości życia z badania IMCgp100-202 (patrz rozdz. 5.1.5.1). NICE uznało, że wybór podejścia do szacowania wartości użyteczności nie powinien być ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki opłacalności (NICE ACD). Należy zauważyć, że takie podejście przyjęto w analizach ekonomicznych dla tebentafuspu złożonych do agencji brytyjskiej (NICE 2021, NICE 2022, NICE 2024) oraz kanadyjskiej (CADTH).

Zgodnie z przeglądem systematycznym wartości użyteczności w UM wykonanym w bazie PubMed 03.11.2025 r., odnaleziono jedną pracę na ten temat – Bagge 2025 (dotycząca oceny izolowanej perfuzji wątroby z zastosowaniem melfalanu u pacjentów z wcześniej nieleczonymi izolowanymi przerzutami do wątroby w czerniaku błony naczyniowej oka), jednakże nie została ona włączona do analizy, ponieważ nie zawierała użyteczności odpowiadających typom użytym w niniejszym modelu.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (patrz rozdz. 5.1.5.2).

Zgodnie z przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych dla tebentafuspu publikację pełnotekstową (Luo 2023) oraz 2 raporty HTA (CADTH, NICE 2021) spełniające kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 12.2). Ponadto odnaleziono także 2 raporty HTA niespełniające kryteriów włączenia do analizy (NICE 2022, NICE 2024) z powodu braku wyników dla porównania TEB z właściwym komparatorem w tych analizach. Raporty CADTH i NICE stanowią opisy analiz ekonomicznych złożonych dla leku tebentafusp w porównaniu z wyborem badacza (koszykiem terapii) w analizowanej populacji w Kanadzie i Wielkiej Brytanii (UK). Są to te same modele, co w niniejszej analizie, stąd założenia są takie same. Z kolei Luo 2023 nie zawierała użyteczności odpowiadających typom użytym w niniejszym modelu.³

5.1.5.1 Użyteczności na postawie badania IMCgp100-202

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) została oceniona w badaniu IMCgp100-202 przy użyciu zarówno kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia QLQ-C30 (ang. *Quality of Life-Core 30*) Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*, EORTC).

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L zostały wypełnione na początku badania (tj. przed randomizacją; ang. *baseline*, BL). W trakcie trwania fazy właściwej badania dane dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO) były zbierane w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu przez 5 cykli, a następnie co czwarty cykl (tj. co 12 tygodni). Ocenę przeprowadzono podczas rutynowych wizyt przed

³ PFS 0,549 (0,400-0,693), PD 0,460 (0,313-0,623), zgon 0 (wg GBD 2019), utrata użyt. związ. ze ZN (naliczane w 1. cyklu, wg Wu 2020): wysypka 0,0073 (0,0058-0,0088), gorączka 0,1300 (0,1040-0,1560), nadciśnienie 0,0670 (0,0536-0,0804), wzrost AST 0,0500 (0,0400-0,0600)

podaniem leczenia na danej wizycie. Pacjenci w trakcie przedłużonej obserwacji do momentu progresji choroby kontynuowali zarówno ocenę EORTC QLQ-C30, jak i EQ-5D-5L co 12 tygodni. W trakcie przedłużonej obserwacji przeżycia (po progresji) ocena jakości życia była kontynuowana co 3 miesiące tylko przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (Nathan 2021). Harmonogram zbierania danych PRO został przedstawiony w Tab. 15. Należy zauważyć, że w okresie przedłużonej obserwacji do momentu progresji choroby wystąpiły tylko 2 obserwacje i zostały wykluczone z analizy. Dodatkowo dwóch pacjentów nie otrzymało leczenia i zostało wykluczonych z analizy.

EORTC QLQ-C30 jest jednym z najczęściej stosowanych kwestionariuszy w badaniach onkologicznych (Velikova 2012). Nie jest on jednak oparty na preferencjach i nie może być bezpośrednio stosowany w ocenie ekonomicznej. Natomiast kwestionariusz EQ-5D jest jednym z najczęściej stosowanych generycznych mierników HRQoL opartych na preferencjach (Devlin 2017). Ocena HRQoL przy użyciu EQ-5D bezpośrednio od pacjentów jest zgodna z podejściem NICE i jest podejściem stosowanym w modelu ekonomicznym.

W modelu wartości z EQ-5D-5L zostały standardowo zmapowane do EQ-5D-3L za pomocą algorytmu Van-Hout 2012 i zestawu norm EQ-5D-3L wg Dolan 1997 (van Hout 2012; Dolan 1997; NICE 2013a).

W badaniu klinicznym IMCgp100-202 wzięło udział 378 pacjentów, 252 w ramieniu tebentafusp i 126 w ramieniu komparatora. Wyjściowo [REDAKTOWANO] pacjentów wypełniło kwestionariusz EQ-5D, z czego [REDAKTOWANO] pacjentów w ramieniu tebentafusp i [REDAKTOWANO] w ramieniu komparatora. [REDAKTOWANO] pacjentów wypełniło kwestionariusz EQ-5D w dowolnym momencie badania, z których dwóch nie było leczonych.

Liczbę brakujących obserwacji określono w każdym punkcie czasowym oceny aż do zakończenia leczenia, porównując czas trwania leczenia dla każdego pacjenta z harmonogramem oceny EQ-5D. W celu oceny liczby brakujących obserwacji w okresie obserwacji przeżycia porównano czas przeżycia całkowitego dla każdego pacjenta z harmonogramem oceny EQ-5D w okresie obserwacji przeżycia. Dane przedstawiono w Tab. 16. Zaobserwowano, że w okresie leczenia liczba odpowiedzi na kwestionariusz EQ-5D była stosunkowo dobra, z jedynie [REDAKTOWANO] brakujących obserwacji w momencie rozpoczęcia badania. W fazie leczenia wahała się ona [REDAKTOWANO], chociaż pod koniec leczenia zmniejszyła się [REDAKTOWANO]. Przełożyło się to duży odsetek brakujących danych w okresie przedłużonej obserwacji przeżycia (po progresji), wynoszący [REDAKTOWANO].

Tab. 15. Harmonogram zbierania danych dotyczących jakości życia - badanie IMGgp100-202*.

	Faza kwalifikacji	Faza właściwa					Przedłużona obserwacja		
Procedura	Kwalifikacja	Cykl 1	2 Cykl	3 Cykl	Kolejne cykle	Zakończenie leczenia	90-dniowa obserwacja bezpieczeństwa	Obserwacja do progresji	Obserwacja po progresji

	Faza kwalifikacji	Faza właściwa					Przedłużona obserwacja		
Dni cyklu	-21 do -1	1, 2, 8, 9, 15, 16	1, 8, 15	1, 8, 15	1-21				
Zbierana dana		Oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D, 5L i EORTC QLQ-C30) będą przeprowadzone u wszystkich pacjentom w C1D1*, w D1 co drugi cykl do C5D1, następnie co czwarty cykl, zaczynając od C9D1 i zakończenie leczenia							

* zgodnie z protokołem badania (Nathan 2021).

Tab. 16. Zestawienie braków danych EQ-5D - badanie IMCgp100-202 (DCO październik 2020).

	Liczba obserwacji w badaniu	Spodziewana liczba obserwacji	Liczba obserwacji brakujących	% obserwacji brakujących
Dzień 0	■	■	■	■
Cykl 3 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 5 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 9 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 13 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 17 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 21 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 25 dzień 1	■	■	■	■
Cykl 29 dzień 1	■	■	■	■
Zakończenie leczenia	■	■	■	■
Obserwacja po progresji dzień 90	■	■	■	■
Obserwacja po progresji dzień 180	■	■	■	■
Obserwacja po progresji p dzień 270	■	■	■	■
Obserwacja po progresji dzień 360	■	■	■	■

Źródło: raport złożony do NICE (wersja dostarczona przez Wnioskodawcę - w opublikowanej wersji na stronie NICE dane te są zaczernione).

W oparciu o wzorzec brakujących danych, przeprowadzono imputację danych dla stanu wyjściowego i fazy leczenia. Danych nie uzupełniono dla okresu obserwacji przeżycia, ze względu na duży odsetek obserwacji brakujących.

Dla wartości na początku badania zastosowano imputację przez średnią. Brakującym zmiennym i wartościom EQ-5D przypisano średnie wartości BL dla zmiennych ciągłych lub wartości modalnej dla zmiennych kategoriycznych.

Na koniec leczenia (ang. *end of treatment*, EoL) zastosowano technikę wielokrotnych imputacji, biorąc pod uwagę dużą liczbę brakujących obserwacji. Wielokrotna imputacja została wykonana za pomocą polecenia „mi impute” w programie Stata, przypisując brakujące wartości użyteczność EQ-5D pod koniec leczenia za pomocą równań łańcuchowych z obciążeniami regresjami (White 2011). Przeprowadzono czterdzieści siedem imputacji, co odpowiadało odsetkowi pacjentów z brakującymi zapisami EQ-5D na koniec leczenia. Wielokrotna imputacja została przeprowadzona przy użyciu następujących zmiennych jako zmiennych towarzyszących:

- zmienne społeczno-demograficzne: wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne, region, kraj (przyjęto, że nie zmieniły się w okresie obserwacji);
- zmienne kliniczne: punktacja ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) na początku badania, stadium zaawansowania w momencie diagnozy, obecność przerzutów w momencie diagnozy, poziom LDH (dehydrogenazy mleczanowej) na początku badania, wielkość największej zmiany przerzutowej na początku badania, wielkość największej zmiany przerzutowej do wątroby na początku badania (przyjęto, że pozostają takie same przez okres obserwacji);
- inne zmienne: ramię w badaniu, całkowity czas przeżycia, czas między BL a punktem czasowym oceny, wartość użyteczności na początku leczenia.

W przypadku pośrednich punktów czasowych zastosowano interpolację liniową, ponieważ istniała ograniczona zmienność użyteczności EQ-5D w czasie. Zastosowano model uogólnionego równania estymującego (ang. *generalised estimating equation*, GEE) do analizy powtarzalnych pomiarów u tych samych chorych. Ponieważ daje on średnie efekty populacyjne, jest odpowiedni, biorąc pod uwagę wymagania dotyczące oceny technologii medycznych i oceny ekonomicznej.

W trakcie opracowywania modelu CUA, testowano szereg podmodeli użyteczności biorąc pod uwagę: ramię badania, wiek, płeć, wskaźnik określający, czy ocenę EQ-5D przeprowadzono w trakcie leczenia, czy po przerwaniu leczenia.

Pacjenci mogli kontynuować leczenie po progresji choroby na podstawie RECIST v1., jeśli spełnili kryteria kontynuowania leczenia. W związku z tym, TTD uznano za lepszy parametr do modelowania danych dotyczących użyteczności niż progresja choroby. Dobroć dopasowania była weryfikowana przy użyciu średniego błędu bezwzględnego (ang. *mean absolute error*, MAE) i pierwiastka błędu średniokwadratowego (ang. *root mean squared error*, RMSE), dla których wartość bliższa zeru sugerowała lepsze dopasowanie do danych.

Zmienne płci, wieku i ramienia leczenia nie były istotne statystycznie i nie poprawiły dopasowania modelu, stąd preferowanym modelem był ten, który zawierał tylko zmienną w trakcie leczenia/po przerwaniu leczenia (ang. *on/off treatment*). Zmienna w trakcie leczenia/po przerwaniu leczenia była statystycznie istotna na poziomie 1%, a użyteczność spadała o [REDACTED] punktu po przerwaniu leczenia.

Oszacowane wartości użyteczności przyjętych na podstawie krzywych TTD w modelu, przedstawione w Tab. 17.

Tab. 17. Wartości użyteczności na podstawie badania IMCGP100-202 (DCO październik 2020).

	Oszacowanie	SE
W trakcie leczenia	wartość referencyjna	wartość referencyjna
Po przerwaniu leczenia	■	■
Stała	■	■

Źródło: raport złożony do NICE (wersja dostarczona przez Wnioskodawcę - w opublikowanej wersji na stronie NICE dane te są zaznaczone).

5.1.5.2 Użyteczności na podstawie danych literaturowych

W ramach pierwotnego przeglądu piśmiennictwa na etapie tworzenia modelu, jak i w ramach polskiej adaptacji (patrz rozdz. 12.3) nie znaleziono badań, w których raportowano by wartości użyteczności u pacjentów z przerzutowym UM.

Jakość życia pacjentów z czerniakiem z przerzutami może być w mniejszym stopniu związana ze stanem choroby (przed lub po progresji) niż z czasem do zgonu (Hatswell 2014), a modelowanie użyteczności w oparciu o czas do zgonu zostało wykorzystane w wielu analizach HTA dla inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w przerzutowym czerniaku skóry (NICE 2013b, 2015b) lub innych chorobach (np. Zlecenia nr 87/2021, 159/2020, 111/2019; AOTMiT BIP). Na podstawie opinii ekspertów klinicznych (w momencie tworzenia modelu) założono, że jakość życia pacjentów z przerzutową UM utrzymuje się do około 6 miesięcy do zgonu. Wtedy objawy zaczynają nasilać się wpływając na HRQoL. Pogorszenie jakości życia następuje szybko pod koniec życia u wielu osób z zaawansowanym czerniakiem błony naczyniowej oka (NICE ACD). W związku z tym eksperci kliniczni (na etapie tworzenia modelu pierwotnego) zgodzili się, że w tym przypadku odpowiednie jest modelowanie użyteczności oparte na czasie do zgonu.

Analiza danych EQ-5D z badania na podstawie czasu do zgonu nie była możliwa. W przypadku pacjentów, którzy zmarli w obserwowanym okresie, średni czas między ostatnią oceną EQ-5D a zgonem wyniósł ■ miesiąca. Liczba obserwacji według kategorii czasu do zgonu byłaby niewystarczająca. W związku z tym wykorzystano dane z raportu HTA dla pembrolizumabu w zaawansowanym czerniaku nieleczonym wcześniej ipilimumabem (NICE 2015a). Pembrolizumab jest główną terapią stosowaną w ramieniu kontrolnym badania IMCGp100-202, co daje dobre podstawy do wykorzystania tych wartości. Wprowadzono odpowiednie korekty w okresach oceny użyteczności w ≥ 360 dniach i użyteczności w późniejszym okresach.

Użyteczność „w trakcie leczenia” została określona na podstawie analizy regresji (Tab. 17) jako wartość wyjściowa i dostosowana za każdym razem do punktu czasowego (czasu do zgonu) przy użyciu wcześniej uzyskanego współczynnika korekty (dane przedstawiono w Tab. 18). Aby zastosować to podejście do modelowania użyteczności, wykorzystano stany tunelowe w celu obliczenia odsetka pacjentów żyjących ponad 360 dni od odpowiedniego cyklu, żyjących od 270 do 360 dni od odpowiedniego cyklu, itp.

Tab. 18. Wartość użyteczności przyjęte na podstawie czasu do zgonu.

Czasu do zgonu	TA366 NICE (NICE 2015a)	Mnożnik	Skorygowana wartość
≥360 dni	0,82	NA	■
270-360 dni	0,71	0,87	■
180-270 dni	0,66	0,80	■
90-180 dni	0,66	0,80	■
30-90 dni	0,57	0,70	■
<30 dni	0,33	0,40	■

Źródło: raport złożony do NICE (NICE 2021 i wersja dostarczona przez Wnioskodawcę - w opublikowanej wersji na stronie NICE dane w ostatniej kolumnie są zaczerpnione).

5.1.5.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

W oparciu o dane kliniczne i opinię ekspertów klinicznych (w momencie tworzenia modelu), przyjęto, że zdarzenia niepożądane w ramieniu tebentafuspu występują głównie podczas pierwszych 3 dawek i mają charakter przemijający. Dlatego przyjęto, że nie będą one miały istotnego wpływu na jakość życia pacjentów. W oparciu o dane EQ-5D z badania IMCgp100-202, założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych został już uchwycyony w szacunkach i w modelu nie zastosowano dodatkowego zmniejszenia użyteczności.

Stosując podejście do modelowania wartości użyteczności na podstawie czasu do zgonu, przyjęto zmniejszenie użyteczności pochodzące z raportu HTA dla niwolumabu i ipilimumabu w przerzutowym czerniaku (Tab. 19, NICE 2013b, NICE 2015b), tj. -0,0210 w przypadku immunoterapii (przyjęto dla tebentafuspu) i -0,0236 w przypadku leczenia cytotoksycznego. Jako że w warunkach polskich stosowane będzie leczenie cytotoksyczne w analizie podstawowej w ramieniu komparatora przyjęto wartość -0,0236 (a w analizie wrażliwości - 0,0210 jak dla immunoterapii).

Tab. 19. Wartości spadków użyteczności wykorzystane do modelowania wpływu zdarzeń niepożądanych (NICE 2021).

Terapia	Wartość spadku użyteczności	Źródło
Tebentafusp	-0,0210	jak dla ipilimumabu z TA319 (NICE 2013b)
Komparator BC	-0,0236	jak dla chemioterapii z TA384 (NICE 2015b)
Komparator SA	-0,0210	jak dla ipilimumabu z TA319 (NICE 2013b)

5.2 Wejściowe dane kosztowe

W niniejszej analizie uwzględniono koszty zgodnie z przyjętą perspektywą analizy (patrz rozdz. 4.4). Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych. W ramach analizy kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Jedynymi kosztami różnicującymi perspektywę NFZ oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta są koszty testów w kierunku HLA-A*02:01.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT (wykorzystano Zlecenie dla czerniaka skóry i błon śluzowych⁴, w którym nie zaczęto kategorii kosztowej pokrywającej się z występującą w niniejszej analizie), Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

5.2.1 Koszty nabycia i podania leków

Koszty leków zostały włączone do modelu w oparciu o krzywe czasu do przerwania leczenia (TTD) z badania IMCgp100-202 (a nie PFS – mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 3,3 mies. w ramieniu TEB i 2,9 mies. w ramieniu komparatora a mediana czasu leczenia wyniosła odpowiednio 5,6 mies. i 2,1 mies.; NICE 2021- data odcięcia październik 2020). Koszt kolejnych terapii jest uwzględniony w modelu w oparciu o wyniki badania ankietowego skierowanego do 4 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem czerniaka błony naczyniowej oka w Polsce (patrz Analiza wpływu na budżet) i stosowany jako koszt jednorazowy po przerwaniu leczenia I linii.

5.2.1.1 Koszty nabycia leków

Dawkowanie leku, schemat leczenia i czasy podawania tebentafuspu i dakarbazyny przedstawiono w Tab. 4. Dawkowanie leków patrz rozdz. 4.1. Koszty dakarbazyny naliczane są za rzeczywiście zużyte mg leku (powierzchnia ciała przyjęta do obliczeń patrz Tab. 5.) W przypadku tebentafuspu każdorazowo wykorzystywana jest jedna fiolka tebentafuspu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – jest to również jednostka rozliczeniowa z NFZ (Uchwały Rady NFZ). Rozliczanie kosztu tebentafuspu po fiolkach zostało zatem przyjęte w analizie podstawowej, a w ramach analizy wrażliwości pokazano wyniki w przypadku przyjęcia rozliczania po mg (tj. za rzeczywiście zużytą ilość leku na pacjenta).

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® 100 µg wynosi w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka 48 679,92 PLN/opak. a w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka [REDACTED]. – cena za mg odpowiednio 486,80 PLN i [REDACTED] (patrz rozdz. 3).

Koszty dakarbazyny przyjęto w oparciu o Obwieszczenie MZ. W związku z tym, że przyjęcie jako kosztu komparatora kosztów dakarbazyny w monoterapii jest założeniem upraszczającym konserwatywnym (patrz rozdz. 4.1), tj. koszty te powinny być większe, w ramach deterministycznej analizy wrażliwości zwiększono koszty komparatora (nabycia leków) o jedną trzecią (założenie arbitralne [REDACTED]).

Ponadto analizowano alternatywną wielkość średniej powierzchni ciała (patrz rozdz. 4.2).

⁴ Brak odpowiednich kosztów w Zleceniach dla UM.

Tab. 20. Koszt tebentafuspu.

Analiza	CHB opak. 100 µg, PLN	Koszt jednostkowy, PLN/µg	Koszt 1. dawki, PLN	Koszt 2. dawki, PLN	Koszt 3. dawki i kolejnych, PLN*
Z RSS					
Bez RSS	48 679,92	486,80	48 679,92 (9 735,98)*	48 679,92 (14 603,98)*	48 679,92 (33 102,35)*

* BC - rozliczanie po fiolkach (SA - rozliczanie po mg).

Tab. 21. Koszt dakarbazyny wg Obwieszczenia MZ.

Preparat	Dawka	EAN	WLF opak., PLN	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Koszt dawki, PLN
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	183,16	0,18	324,19 w BC (śr. mc. 1,77 m ²) / w SA 348,00 (śr. mc. 1,90 m ²) i 432,26 w SA (zwiększenie kosztu o 1/3)
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	183,16	0,18	
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	366,32	0,18	
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	91,58	0,18	
Średni koszt za mg				0,18	

WLF - wysokość limitu finansowania.

Tebentafusp podaje się co tydzień w postaci wlewu. Zgodność (ang. *adherence/compliance*) z zalecanym dawkowaniem prawdopodobnie nie osiągnie 100% w modelowanym horyzoncie czasowym. W badaniu IMCgp100-202 42,4% (104 z 245) pacjentów w ramieniu tebentafuspu wymagało przerwania dawkowania a spośród 104 pacjentów, u których wystąpiło przerwanie leczenia, w sumie było 222 przerw o średnim czasie trwania 22,2 dni. Czas trwania leczenia od daty podania pierwszej dawki do daty zakończenia (tj. czas do przerwania leczenia, TTD) nie uwzględnia pominiętych dawek lub przerw (NICE 2021).

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń (jak w analizie złożonej do AOTMiT w 2024 r.; Kimmtrak 2024). W analizie wrażliwości w celu odzwierciedlenia przerwy obserwowanej w badaniu IMCgp100-202 przyjęto *compliance* dla tebentafuspu poniżej 100% – na 95%, aby odzwierciedlić około dwie 1-tygodniowe przerwy w roku (założenia pierwotnych autorów modelu; wartość zgodna z analizą referencyjną NICE;

NICE 2021) oraz na 92% (jak w NICE 2022 i NICE 2024). Odsetek ten zastosowano do skorygowania całkowitych łącznych kosztów tebentafuspu (nabycia i podania).

5.2.1.2 Koszty podania leków

Koszty podania tebentafuspu w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 17/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (Zarządzenia Prezesa NFZ). Tebentafusp podaje się dożylnie we wlewie trwającym 15-20 minut. Ze względu na możliwą toksyczność związaną z uwalnianiem cytokin w trakcie pierwszych 3 dawek pacjenci są monitorowani przez co najmniej 16 godzin po podaniu. Dlatego pierwsze 3 dawki tebentafuspu podaje się w warunkach szpitalnych, a następnie tebentafusp można podawać w trybie ambulatoryjnym (Kimmtrak ChPL). Jednakże w związku z danymi NFZ na temat programu lekowego „Leczenie chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)”, funkcjonującego od lipca 2024 r., w 2024 r. wszystkie podania leku miały miejsce w warunkach szpitalnych, a w 2025 r. liczba przyjęć pacjenta w trybie ambulatoryjnym w porównaniu do liczby hospitalizacji była pomijalnie mała (Uchwały Rady NFZ). W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto podanie tebentafuspu w ramach hospitalizacji również od 4. dawki. W ramach analizy wrażliwości analizowano podanie od 4. dawki albo w całości w warunkach ambulatoryjnych (Kimmtrak ChPL), albo w połowie w ambulatorium i w połowie w szpital (tj. przyjęto średni koszt z podania w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych [redacted]).

[redacted]; patrz Analiza wpływu na budżet).

Podsumowując, dla 3 pierwszych podań tebentafuspu przyjęto wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (497,90 pkt. - lek podawany 3 dni pod rząd, stąd nie hospitalizacja jednodniowa) a dla podań 4+ w analizie podstawowej również wycenę hospitalizacji związanej z wykonaniem programu a w analizie wrażliwości średnią z podania ambulatoryjnego i szpitalnego (hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu - 486,72 pkt. oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu - 108,16 pkt., tj. średnio 297,44 pkt./podanie) oraz wycenę podania ambulatoryjnego (108,16 pkt.).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Zgodnie z ChPL, przygotowanie tebentafuspu wymaga użycia 0,13 ml albuminy ludzkiej o stężeniu 20%. Koszty albuminy w warunkach polskich pokrywa szpital w ramach procedury podania leku (brak kosztu dla NFZ i pacjenta). Również w przypadku premedykacji u części chorych podawanej w celu minimalizacji ryzyka niedociśnienia związanego z zespołem uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS; jak płyny dożylnie czy kortykosteroidy) założono, że nie generuje ona dodatkowych kosztów - wchodzi w skład kosztu podania w warunkach hospitalizacji/ ambulatorium.

Pacjenci leczeni tebentafuspem muszą mieć genotyp HLA-A*02:01 potwierdzony za pomocą zwalidowanego testu do genotypowania HLA (patrz zapisy programu lekowego - Obwieszczenie MZ orz Kimmtrak ChPL), jednakże badania genetyczne nie są standardowo finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę, który uwzględniono w kosztach

monitorowania (patrz rozdz. 5.2.3; Zarządzenie NFZ nr 9/2025/DGL⁵). Zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 17/2026/DGL w przypadku programu leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka dostępne jest osobne od ryczałtu za diagnostykę świadczenie „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” (338 pkt., co przy średniej cenie punktu 1,87 PLN daje 632,06 PLN), w ramach którego założono, że chorzy kwalifikujący się do leczenia tebentafusem mają rozliczany test do genotypowania HLA. Przyjęto, że wycena ta odpowiada średniej cenie testu do genotypowania HLA również u chorych, którzy nie zakwalifikują się do programu lekowego (przyjęto konserwatywnie, że są to wszyscy pozostali chorzy) - założenie upraszczające. Koszt testu genetycznego został uwzględniony w modelu jako koszt jednorazowy po rozpoczęciu leczenia w ramieniu tebentafuspu (założenie konserwatywne, przerzucające koszt HLA u wszystkich chorych na ramię tebentafuspu; dodawany w modelu do kosztu pierwszego podania leku), skorygowany o oszacowanie, że wynik dodatni otrzyma 47% chorych - przyjęto, że testy HLA-A*02:01 będą wykonywane u wszystkich dorosłych chorych na przerzutowego (lub nieresekcyjnego) czerniaka błony naczyniowej oka. W analizie wrażliwości pominięto te koszty.

Tab. 22. Koszt testu HLA-A*02:01 w ramieniu tebentafuspu.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt testu	632,06	338 pkt * 1,87 PLN (Zarządzenie nr 17/2026/DGL i Umowy NFZ)

* w modelu skorygowano tę wartość o oszacowanie, że wynik dodatni otrzyma 47% chorych - oszacowanie za Immunocore (allelefreqencies.net).

Koszty podania leków z katalogu chemioterapii (dotyczy dakarbazyny) przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 16/2026/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Przypisano im wycenę hospitalizacji jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków (do którego należy dakarbazyna), analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021; AOTMiT BIP (tj. 390,00 pkt.). W ramach analizy wrażliwości przyjęto wycenę kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (stanowi poradę podczas której podawane są m.in. leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie parenteralnej), tj. 313,00 pkt. (założenie konserwatywne).

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Analogicznie jak w przypadku tebentafuspu, założono, że potrzebne przy okazji podania leku roztwory (chlorku sodu czy glukozy), nie generują dodatkowych kosztów - wchodzi w skład kosztu podania leku.

Koszty podania leków uwzględnionych w analizie zebrano w poniższej tabeli.

⁵ „ryczałt za diagnostykę - produkt rozliczeniowy, w ramach którego finansowany jest uśredniony koszt badań diagnostycznych wymaganych przy kwalifikacji i w trakcie realizacji programu lekowego, wykonywanych u świadczeniobiorcy objętego tym programem w danym roku kalendarzowym, z wyłączeniem badań genetycznych wykonywanych w trakcie kwalifikacji do programu lekowego”

Tab. 23. Koszty podania leków.

Lek	Koszt, PLN	Komentarz
Tebentafusp - pierwsze 3 podania	931,07 PLN/podanie* (497,90 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (BC)	910,17 PLN/podanie (486,72 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (SA)	556,21 PLN/podanie	Średnia arytmetyczna (tj. równy udział) z przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu oraz hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Tebentafusp - podania 4+ (SA)	202,26 PLN/podanie (108,16 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 17/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ)
Dakarbazyna (BC)	729,30 PLN (390,00 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (wg Zarządzenia nr 16/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ) - analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021 (AOTMiT BIP)
Dakarbazyna (SA)	585,31 PLN (313,00 pkt. * 1,87 PLN/pkt)	koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 16/2026/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ; Umowy NFZ) - założenie konserwatywne

* pierwsze podanie 2 254,97 PLN w związku z uwzględnieniem kosztu testu HLA-A*02:01 (pominięte w analizie wrażliwości).

5.2.2 Koszty kolejnych terapii

Po przerwaniu aktywnego leczenia tebentafusem lub chemioterapią chorzy mogą dalej być leczeni aktywnie. Odsetek chorych leczonych aktywnie w kolejnej linii oraz terapię stosowane w kolejnych liniach (wraz z ich udziałem) określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka, w tym tebentafusem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet) – patrz tabela poniżej. Zgodnie z wynikami badania ankietowego [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w ramieniu TEB i chemioterapii otrzymują aktywne leczenie kolejnych linii. Zaobserwowano jednakże dużą rozbieżność między ośrodkami, stąd w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty o $\pm 100\%$.

W warunkach polskich w leczeniu UM refundowana jest jedynie chemioterapia, stąd wszyscy chorzy, którzy otrzymują leczenie aktywne, otrzymają chemioterapię, [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] Jako koszty chemioterapii przyjęto koszt dakarbazy, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu i analizą referencyjną NICE (założenie upraszczające; przy tak małych odsetkach leczenia kolejnych linii koszty te nie mają większego znaczenia). Koszt zakupu dakarbazy wynosi 324,19 PLN/dawkę (348,00 / 432,26 w SA; patrz 5.2.1.1), a koszt podania 729,30 (585,31 w SA) PLN/podanie (patrz

5.2.1.2). Koszty nabycia i podania obliczono uwzględniając średni czas dalszego leczenia (dane dotyczące kolejnych terapii pochodzą z danych z badania IMCgp100-202 dla pacjentów spoza Ameryki Północnej - zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu). Liczbę dawek lub cykli leczenia obliczono na podstawie średniego czasu trwania leczenia i zaokrąglono w górę do najbliższej liczby całkowitej. Następnie uwzględniono udziały kolejnych linii wskazane przez ankietowanych (we wspomnianym wcześniej badaniu ankietowym).

Koszt kolejnych terapii został uwzględniony w modelu jako jednorazowy koszt po przerwaniu leczenia pierwszej linii.

Koszty kolejnych terapii mają pomijalny wpływ na wyniki analizy w związku z tym, że chorych otrzymujących leczenie aktywne jest bardzo mało zgodnie z wynikami badania ankietowego, co potwierdzają wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości, w którym koszt ten odchyłono o $\pm 100\%$.

Tab. 24. Koszty terapii w kolejnych liniach.

Kolejne linie leczenia	Tebentafusp	Komparator
% chorych leczonych kolejną linią (aktywne leczenie)	■	■
% chorych leczonych dakarbazyną w ramach kolejnej linii leczenia	100%	100%
Czas trwania kolejnej linii leczenia (dni)	■	■
Liczba dawek (jedna dawka co trzy tygodnie)	■	■
Koszt nabycia i podania leków na terapię (PLN)*	9 481,44	6 320,96
Koszt monitorowania**	3 018,52	1 966,94
Łączny koszt terapii w kolejnych liniach (koszt z uwzględnieniem odsetka chorych leczonych aktywnie kolejną linią + koszt monitorowania) (PLN)	5 374,98 ($\pm 100\%$ w SA)	2 548,53 ($\pm 100\%$ w SA)

* koszt zakupu dakarbazyny wynosi 324,19 PLN/dawkę (348,00 / 432,26 w SA; patrz 5.2.1.1), a koszt podania 707,46 (569,03 w SA) PLN/podanie (patrz 5.2.1.2) - w tabeli przedstawiono wartości w BC; ** okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (270,40 pkt. * 1,87 PLN/pkt = 505,65 PLN; przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu).

5.2.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania w trakcie leczenia interwencją i komparatorem przyjęto następująco:

- w ramach programu lekowego w oparciu o Zarządzenie nr 11/2026/DGL w analizie podstawowej jak dla diagnostyki w programie leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka (inna wartości dla pierwszego roku oraz lat 2+);
- poza programem lekowym dla chemioterapii w oparciu o wycenę okresowej oceny skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (raz na miesiąc; założenie).

Koszty monitorowania aktywnej terapii po progresji uwzględniono już w kosztach kolejnych terapii (patrz rozdz. 5.2.2).

Dodatkowo, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu, założono, że chorzy będą leczeni najlepszą terapią wspomagającą (BSC) przez średnio 4 miesiące (McKendrick 2016). Wartość ta została dodana jako jednorazowy koszt w momencie progresji. Koszt naliczany jest u pacjentów opuszczających stan „bez progresji” w każdym cyklu. Jest to ograniczenie, ponieważ niektórzy pacjenci umarli, a nie przeszli do stanu „progresji choroby”. Jednak z 295 zdarzeń progresji zarejestrowanych z datą odcięcia z października 2020 r. tylko 29 zdarzeń miało doprowadzić do zgonu. Dlatego ewentualne przeszacowanie kosztów będzie prawdopodobnie niewielkie. Obliczenie liczby przypadków chorych progresujących (ale nadal żyjących) w każdym cyklu modelu nie było możliwe i prowadziło do pewnych sprzecznych z intuicją wyników - stanowi to ograniczenie modeli pola pod krzywą. Koszty monitorowania przyjęto w tym przypadku jako wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 103/2025/DSOZ (raz na miesiąc; założenie). Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przyjęto, że są one wykonywane u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), a nie u specjalisty i nie stanowią dodatkowego kosztu dla płatnika.

Ceny punktów rozliczeniowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Tab. 25. Koszty stanów zdrowia.

Stan zdrowia	Koszt, PLN	Źródło
W trakcie leczenia tebentafusem (koszt cyklu tygodniowego)	318,15 - 1. rok, 259,12 - lata 2+	diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka błony naczyniowej oka wg Zarządzenia nr 11/2026s/DGL * cena punktu (Umowy NFZ)
W trakcie leczenia komparatorem (koszt cyklu tygodniowego)	116,29	okresowa ocena skuteczności chemioterapii wg Zarządzenia nr 71/2025/DGL (przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu) * cena punktu (Umowy NFZ)
Po progresji (BSC, koszt jednorazowy) - 4 miesiące (dotyczy obu ramion)	330,53 (SA 0,00)	wizyta specjalistyczna 1-go typu (W11) wg Zarządzenia nr 103/2025/DSOZ (tj. 44 pkt. * cena punktu; Umowy NFZ; przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu) (w SA wizyta u lekarza POZ - brak dodatkowego kosztu)

5.2.4 Koszty opieki końca życia

Aby zaadresować dodatkowe zasoby, które są konieczne do leczenia pacjentów onkologicznych pod koniec ich życia, w modelu uwzględniono koszt opieki końca życia. Koszt opieki końca życia przyjęto jako jednorazowy koszt dla każdego przypadku zgonu w każdym cyklu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości pominięto koszty opieki końca życia (założenie arbitralne).

Tab. 26. Koszty opieki końca życia (jednorazowy).

Koszt, PLN	Źródło
10 304,64	Zlecenia nr 121/2019 i 120/2019 (6538,97 PLN/miesiąc; AOTMiT BIP) + korekta o inflację (GUS)

5.2.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego, które występowały u ponad 3% wszystkich pacjentów w badaniu IMCgp100-202 oraz uwzględniono zaburzenia endokrynologiczne i zapalenia jelita grubego o dowolnym stopniu ciężkości (patrz rozdz. 5.1.4). Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie odsetka pacjentów, którzy byłoby leczeni odpowiednio w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych, w połączeniu z kosztami jednostkowymi na podstawie danych ze zleceń dla czerniaka skóry i błon śluzowych ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Zdarzenia niepożądane, w których pośredniczą cytokiny, są często zgłaszane u pacjentów leczonych tebentafusem w trakcie podania pierwszych 2-3 dawek. Z tego powodu pacjenci byli monitorowani w trybie hospitalizacji w okresie zwiększania dawki, aby umożliwić leczenie niedociśnienia i innych AE związanych z cytokinami. Podmiot odpowiedzialny przeprowadził analizę post hoc zdarzeń niepożądanych i towarzyszących leków zgłaszanych przez badaczy, aby kompleksowo zidentyfikować wszystkie potencjalne epizody zespołu uwalniania cytokin (CRS) w oparciu o kryteria konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej (ASTCT) (Lee 2019, Salama 2021). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, w których pośredniczą cytokiny były gorączka, dreszcze, nudności, niedociśnienie i niedotlenienie. Spośród 805 odrębnych epizodów CRS, które wystąpiły u 217 z 245 pacjentów leczonych tebentafusem, 99,6% było łagodnych do umiarkowanych (stopień 1 i 2). Spośród 60% pacjentów, którzy mieli CRS w stopniu 2+, tylko 49% wymagało płynów dożylnych. Liczba pacjentów wymagających zwiększonej opieki medycznej (np. za pomocą tocilizumabu lub wazopresora) była niewielka (4 pacjentów z 217, którzy mieli przynajmniej jeden epizod CRS). Koszt monitorowania szpitalnego dla pierwszych trzech dawek jest ujęty w kosztach podawania tebentafuspu. W oparciu o opinię ekspertów klinicznych, koszt ten obejmowałby już większość kosztów związanych z zarządzaniem zdarzeniami CRS i innymi zdarzeniami niepożądanymi. Niemniej, jako podejście konserwatywne założono, że koszty zdarzenia zostaną naliczone, ale pacjenci nie zostaną hospitalizowani (uniknięcie błędu podwójnego liczenia). Dlatego uwzględniono tylko koszty leczenia ambulatoryjnego.

Koszt zaburzeń endokrynologicznych uwzględniono co 6 miesięcy na podstawie raportu dla ipilimumabu TA319 (NICE 2013b). W przypadku innych zdarzeń niepożądanych uwzględniono koszt jednorazowy w pierwszym cyklu w modelu. To podejście odzwierciedla praktykę kliniczną w ramieniu tebentafuspu zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, ponieważ zdarzenia niepożądane występują głównie przy pierwszych 3 dawkach. Chociaż może to nie w pełni odzwierciedlać praktykę kliniczną w grupie kontrolnej, podejście to zostało zastosowane i zaakceptowane we wcześniejszych zgłoszeniach inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu czerniaka z przerzutami (NICE 2013b, NICE 2015a).

Odsetek chorych leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych dla analizowanych zdarzeń niepożądanych oparto na zgłoszeniu pembrolizumabu z powodu zaawansowanego

czerniaka, który nie był wcześniej leczony ipilimumabem (TA366) oraz opinii ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu pierwotnego (NICE 2015a) - patrz Tab. 27.

Opisane powyżej podejście jest zgodne z założeniami pierwotnych autorów modelu oraz przypadkiem referencyjnym NICE.

Tab. 27. Odsetek pacjentów leczonych z powodu zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Zdarzenie niepożądane	Leczenie szpitalne	Leczenie ambulatoryjne	Źródło
Wysypka	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Wysypka plamisto-grudkowa	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
świąd	5%	95%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Zwiększona aktywność AST	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zwiększona aktywność lipaza	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zwiększona aktywność ALT	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Nadciśnienie	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Niedociśnienie	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zmęczenie	10%	90%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
gorączka	100%		Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Hipofosfatemia	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Hiperbilirubinemia	0%	100%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zatorowość płucna	100%	0%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu
Zapalenie jelita grubego (dowolny stopień)	100%	0%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Biegunka (stopień 3+)	50%	50%	Raport TA366 dla NICE (NICE 2015a)
Nadczynność tarczycy (dowolny stopień)	10%	90%	Założenie zweryfikowane przez ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu

Koszty jednostkowe oszacowane na podstawie danych ze zleceń dla czerniaka skóry i błon śluzowych ocenionych przez AOTMiT (AOTMiT BIP) i Zarządzeń Prezesa NFZ zebrano w poniższej tabeli. Cenę punktów dla Jednorodnych Grup Pacjentów przyjęto na podstawie raportów AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (tj. na 1,96 – 1,84 wg Zlecenia nr 100/2024 i wzrost o 0,12 wg Zlecenia nr 91/2025; AOTMiT BIP) a wizyt ambulatoryjnych – na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów (Umowy NFZ) pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz model).

Tab. 28. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.

Zdarzenie niepożądane	Leczenie ambulatoryjne, PLN*	Leczenie szpitalne, PLN**	Źródło (szpitalne)**	Koszt ważony ***, PLN
Wysypka	82,63	3157,56	J49 łagodne choroby dermatologiczne (jak w zleceniach nr 143/2020 i 121/2019)	234,71
Wysypka plamisto-grudkowa	82,63	3157,56	jak wysypka (założenie)	234,71
świąd	82,63	3898,44	J39 Duże choroby dermatologiczne (jak w zleceniu nr 143/2020)	269,50
Zwiększona aktywność AST	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni (AST, ALT) (jak w zleceniu nr 143/2020) i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Zwiększona aktywność lipaza	82,63	8302,56	G38 przewlekłe choroby trzustki (lipaza) (jak w zleceniu nr 143/2020)	82,63
Zwiększony aktywność ALT	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni (AST, ALT) (jak w zleceniu nr 143/2020) i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Nadciśnienie	82,63	5824,53	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż., E87 Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż., E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne (założenie)	82,63
Niedociśnienie	82,63	7743,96	E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. (zawiera niedociśnienie tętnicze samoistne, wywołane przez leki, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63

Zdarzenie niepożądane	Leczenie ambulatoryjne, PLN*	Leczenie szpitalne, PLN**	Źródło (szpitalne)**	Koszt ważony ***, PLN
Zmęczenie	82,63	4676,56	B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. (założenie)	532,81
gorączka	82,63	5295,25	S55EiF gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż i < 66 r.ż (jak w zleceniu nr 52/2019)	8 389,86
Hipofosfatemia	82,63	4676,56	B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż. (założenie)	82,63
Hiperbilirubinemia	82,63	10978,13	G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni i G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących (zawiera zaburzenia przemian bilirubiny, inne i nieokreślone) (założenie)	82,63
Zatorowość płucna	82,63	9437,40	D16 Zator płucny (założenie)	9 259,04
Zapalenie jelita grubego (dowolny stopień)	82,63	11674,18	F58EiF Choroby zapalne jelit > 65 r.ż i < 66 r.ż (jak w zleceniu nr 143/2020)	11 522,03
Biegunka (stopień 3+)	82,63	5889,80	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe (zawiera nadmierną utratę płynów) (założenie)	2 939,18
Nadczynność tarczycy (dowolny stopień)	82,63	5458,60	K47L Leczenie chorób tarczycy (założenie)	609,45

* przyjęto wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (W11) według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ (tj. 44 pkt.) analogicznie jak w Zleceniu nr 186/2018 - cena punktu na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (Umowy NFZ); ** wyceny JGP według Zarządzenia Prezesa NFZ nr 14/2026/DSOZ (w przypadku kilku JGP przypisanych danemu AE wyceny te ważono udziałem hospitalizacji za 2024 r. wg Statystyk JGP) - cenę punktów dla Jednorodnych Grup Pacjentów przyjęto na podstawie raportów AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT BIP);*** udziałem leczenia szpitalnego i ambulatoryjnego zgodnie z poprzednią tabelą.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w każdym ramieniu obliczono przez uwzględnienie częstości występowania zdarzenia niepożądanego (Tab. 14) z oszacowaniem kosztu na zdarzenie (Tab. 28) i odsetkami chorych wymagających leczenia w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych (Tab. 27). Średnie koszty działań niepożądanych w modelu dla poszczególnych ramion przedstawiono w Tab. 29. W analizie wrażliwości testowano odchylenie tych kosztów o $\pm 20\%$ (założenie arbitralne mające na celu pokrycie niepewności oszacowania tych kosztów).

Tab. 29. Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych według ramienia leczenia

	Koszty w ramieniu tebentafuspu, PLN	Koszty w ramieniu IC, PLN
Zaburzenia endokrynologiczne	2,48	72,57
Inne zdarzenia niepożądane	419,76	874,38

5.3 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Źródła danych i/lub wartości wejściowe dla kluczowych parametrów modelu przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w Tab. 30. Oszacowania punktowe i niepewność wokół każdego parametru zostały oparte na danych i założeniach opisanych w poprzednich sekcjach. Niepewności parametrów badano za pomocą zarówno probabilistycznej (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), jak i jednokierunkowej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 7.1 i 7.2).

Tab. 30. Zestawienie zmiennych zastosowanych w modelu ekonomicznym.

Parametr	Wartość/Źródło	Rozdział
Horyzont czasowy	dożywotni	4.5
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5 dla efektów zdrowotnych	4.5
Cena tebentafuspu	48 679,92 PLN za opak. (cena bez RSS)/ [REDACTED] (cena z RSS) (dane Wnioskodawcy)	3
Umieralność	zgodnie z badaniem IMCgp100-202	5.1.1
Progresja choroby	zgodnie z badaniem IMCgp100-202	5.1.2
Długość terapii	zgodnie z badaniem IMCgp100-202	5.1.3
Zdarzenia niepożądane	zgodnie z badaniem IMCgp100-202 (stopnia 3+, zaburzenia endokrynologiczne i zapalenie jelita grubego niezależnie od stopnia)	5.1.4
Użyteczność stanów zdrowia	na podstawie czasu do zgonu, zgodnie z raportem TA366 (NICE 2015a)	5.1.5.2
Spadek użyteczności (zdarzenia niepożądane)	zgodnie z raportem TA319 (NICE 2013b) i TA384 (NICE 2015b)	5.1.5.3
Koszty	perspektywa płatnika publicznego (badanie ankietowe, AOTMiT BIP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy)	podrozdziały 5.2

6 Walidacja modelu

W ramach walidacji przeprowadzono walidację wewnętrzną (oceniono trafność wewnętrzną modelu w celu sprawdzenia, czy model wykonał obliczenia matematyczne zgodnie ze swoją pierwotną specyfikacją) i zewnętrzną (wyniki uzyskane w modelu zostały przetestowane poprzez porównanie ich z wynikami raportowanymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych). W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka. Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.2. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ponadto przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

6.1 Wiarygodność wewnętrzną

Aby zapewnić wewnętrzną wiarygodność modelu, analityk (dotyczy walidacji na etapie tworzenia modelu pierwotnego), który nie był wcześniej zaangażowany w tworzenie modelu, przeprowadził dokładną i systematyczną analizę struktury i parametrów modelu. Najpierw zbadano model, aby upewnić się, że arkusze i formuły zostały poprawnie zaprogramowane. Po drugie, zbadano zachowanie modelu, przeprowadzając kontrole weryfikacyjne w celu oceny spójności modelowanych wyników lub oznak błędu w wynikach. Testowana wartości równe lub skrajne w obu ramionach sprawdzając, czy wyniki uzyskane przez model są zgodne z oczekiwanymi. Przeprowadzone procedury, a także oczekiwane wyniki modeli przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 31). Wszystkie funkcjonalności (przywracanie domyślnych parametrów, DSA, PSA) zostały uruchamiane są w celu sprawdzenia czy działają prawidłowo.

Tab. 31. Procedura walidacji modelu.

Procedura	Wdrożenie	Oczekiwana wartość	Status
Użyteczności			
Wartości użyteczności ustawione na 0.	ustawienie wartości użyteczności na zero	QALY = 0	✓
Wartości użyteczności ustawione na 1.	ustawienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia na 1. ustawienie wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych na 0 ustawienie norm użyteczności na 1	LYG = QALY	✓
Zwiększenie wartości utraty użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi	zwiększenie wartości do -0,05	zmniejszenie QALY	✓
Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych	ustawienie stopy dyskontowej dla wyników zdrowotnych na 0	zwiększenie QALY	✓
Zmiana horyzontu czasowego analizy	ustawieniu horyzontu czasowego na 20 wydłużenie horyzontu czasowego do 25 lat skrócenie horyzontu czasowego do 15 lat	zwiększenie QALY zmniejszenie QALY	✓
Zwiększenie wieku pacjentów.	zwiększenie wieku ze 62 do 70 lat	LYG i QALY niższe niż w analizie podstawowej	✓
Koszty			
Obniżenie kosztów leczenia w ramieniu interwencji.	przyjęcie połowy kosztów w ramieniu interwencji	zmniejszenie ICUR	✓
Wszystkie koszty ustawione na 0.	ustawienie wszystkich parametrów kosztowych na 0	brak kosztów	✓
Stopa dyskontowa dla kosztów	ustawienie stopy dyskontowej dla kosztów na 0	zwiększenie kosztów	✓
Zwiększenie efektu terapeutycznego dla interwencji	ustawienia rozkładu Wiebulla w ramieniu interwencji, pozostałe parametry wyrównane ustawienia rozkładu log-normalnego w ramieniu komparatora	zmniejszenie ICUR	✓
Ustawienie ogólne			
Wyrównanie efektów klinicznych modelu między ramionami.	przyjęcie tych samych parametrów OS, PFS i TTD w obu ramionach	nakładanie się krzywych w obu ramionach LYG i QALY takie same w obu ramionach	✓

6.2 Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzną wyników modelu testowano porównując przewidywane OS i PFS z wynikami dla ramienia komparatora z badania IMCgp100-202 oraz z trzema dodatkowymi badaniami klinicznymi dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka.

Porównanie przedstawiono w Tab. 32. Generowane w modelu wyniki były spójne z wynikami badania klinicznego dla tebentafuspu oraz dodatkowymi badaniami klinicznymi.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w analizowanym problemie decyzyjnym i odnaleziono jedną publikację pełnotekstową (Luo 2023) oraz 2 raporty HTA (CADTH, NICE 2021) spełniające kryteria włączenia do analizy (patrz rozdz. 12.2).

Celem badania Luo 2023 była ocena, czy tebentafusp jest opłacalny w porównaniu z grupą kontrolną u pacjentów z nieleczonym przerzutowym czerniakiem naczyńówki oka. W tym celu opracowano trójstanowy model podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM) przeżycia z perspektywy amerykańskich płatników. W porównaniu z grupą kontrolną, terapia tebentafuspem przyniosła dodatkowe 0,47 QALY (1,19 vs. 0,72 QALY) i dodatkowy koszt w wysokości 444 280 USD (633 822 USD vs. 189 542 USD). ICER wyniósł 953 230 USD/QALY – znacznie przekroczył próg gotowości do zapłaty wynoszący 200 000 USD/QALY. ICER zawsze przekraczał 750 000 USD/QALY we wszystkich jednoczynnikowych i probabilistycznych analizach wrażliwości. Obniżenie ceny jednostkowej tebentafuspu do 33,768 USD/μg wiązało się z korzystnym wynikiem, w którym tebentafusp był opłacalny. Według autorów analizy efektywność kosztową tebentafuspu można poprawić poprzez zastosowanie wyceny opartej na wartości. Ze względu na ograniczoną populację pacjentów z chorobami rzadkimi, uzasadnione jest odpowiednie podniesienie progu WTP, aby poprawić akceptowalność leków sierocych w oparciu o ich wartość. Według autorów analizy konieczne jest również, aby rząd amerykański zbadał mechanizm gwarancji dostępu do leków i promował wielopłaszczyznowy mechanizm finansowania opieki medycznej w przypadku chorób rzadkich, a także współpracował z przedsiębiorstwami i organizacjami w celu utworzenia „Programu Opieki Zdrowotnej dla Chorób Rzadkich”, aby złagodzić trudności w diagnozowaniu i leczeniu chorób rzadkich oraz w pokrywaniu kosztów leków (Luo 2023).

Raporty CADTH i NICE stanowią opisy analiz ekonomicznych złożonych dla leku tebntafusp w porównaniu z wyborem badacza (koszykiem terapii) w analizowanej populacji w Kanadzie i Wielkiej Brytanii (UK). Są to te same modele, co w niniejszej analizie, stąd założenia są takie same, z wyjątkiem stóp dyskontowych, oraz przyjętych rozkładów (w związku z nowszą datą odcięcia w niniejszej analizie) czy powierzchni ciała oraz danych kosztowych. Wyniki wychodzą powyżej przyjętego progu opłacalności kosztowej.

Tab. 32. Zestawienie porównania wyników modelowania z danymi klinicznymi.

Porównanie	Ramię komparatora w modelu (data odcięcia 06.2023)	Ramię kontrolne z badania IMCgp100-202 (data odcięcia 06.2023)	Rantala 2019	Piulats 2021	Pelster 2021
Opis	Wyniki generowane w modelu	Krzywe KM w modelu z badania	Metaanaliza opublikowanych badań	Otwarte, jednoramienne badanie niwolumabu podawanego dożylnie (1 mg/kg) w skojarzeniu z ipilimumabem podawanym dożylnie (3 mg/kg) u pacjentów nieleczonych systemowo, z histologicznie potwierdzonymi przerzutowym UM	Otwarte, jednoramienne badanie II fazy dotyczące niwolumabu (1 mg/kg) w skojarzeniu z ipilimumabem podawanym dożylnie (3 mg/kg) u pacjentów z przerzutowym UM
Media na OS	██████	██████	1,07 lat (95%CI: 1,0; 1,13) lat	12,7 (95%CI: 7,1; 18,3) m-cy	19,1 m-cy (95%CI, 9,6 m-cy; nie osiągnięto)
Mediana PFS	██████	██████	NR	3,0 (95%CI: 2,0; 4,1 m-cy)	5,5 m-cy (95%CI: 3,4; 9,5 m-cy)
Odsetek 12-mc OS	████	████	52% (95%CI: 47%; 55%)	51,9% (95%CI: 38,3; 65,5)	56% (95%CI: 38%; 71%)
Odsetek 24-mc OS	████	████	21% (95%CI: 18%; 25%)	26,4% (95%CI: 14,2; 38,6)	brak danych
Odsetek 6-mc PFS	████	████	brak danych	28,8% (95%CI: 16,5; 41,1)	brak danych (~45% odczytane z wykresu)
Odsetek 12-mc PFS	████	████	brak danych	19,2% (95%CI: 8,5; 29,9)	brak danych (~15% odczytane z wykresu)

Tab. 33. Porównanie analiz ekonomicznych dla tebentafuspu vs wybór badacza u chorych z wcześniej nieleczonym mUM.

Parametr	Niniejsza analiza	CADTH	NICE***	Luo 2023
Kraj	Polska	Kanada	UK	USA
Perspektywa	Płatnik publiczny (NFZ)	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny (NHS i PSS)	Płatnicy amerykańscy (zdecentralizowana opieka medyczna)
Populacja	jak w badaniu IMCgp100-202*	dorośli pacjenci z zaawansowanym (przerzutowym lub nieoperacyjnym) UM z obecnością antygenu HLA-A*02:01, w BC wcześniej nieleczeni	jak w badaniu IMCgp100-202 (dorośli chorzy z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z mUM wcześniej nieleczonym w chorobie przerzutowej)	jak w badaniu IMCgp100-202*
Komparator	dakarbazyna (koszty; skuteczność jak dla całego ramienia kontrolnego z badania IMCgp100-202)	w BC wybór badacza: pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna	wybór badacza jak w badaniu IMCgp100-202: pembrolizumab (82%), ipilimumab (13%) lub dakarbazyna (6%)	wybór badacza: pembrolizumab, ipilimumab lub dakarbazyna
Model	PSM	PSM	PSM	PSM
Stany w modelu	PFS, choroba postępująca (PD), zgon	PFS, choroba postępująca (PD), zgon	PFS, choroba postępująca (PD), zgon	PFS, choroba postępująca (PD), zgon
Horyzont czasowy (wiek wejścia do modelu)	38 lat (62 lata jak śr. w badaniu IMCgp100-202) - dożywotni	38 lat (63 lata) - dożywotni	38 lat (62 lata jak śr. w badaniu IMCgp100-202) - dożywotni	10 lat (brak informacji o wieku rozpoczęcia) - w tym czasie większość pacjentów umiera z powodu choroby
Długość cyklu	1 tydzień (oraz korekta połowy cyklu)	1 tydzień (oraz korekta połowy cyklu)	1 tydzień (oraz korekta połowy cyklu)	1-miesiąc
Oceniane parametry	koszty, LYG, QALY, ICER	koszty, QALY, ICER	koszty, LYG, QALY, ICER	koszty, LYG, QALY, ICER

Parametr	Niniejsza analiza	CADTH	NICE***	Luo 2023
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5 dla efektów zdrowotnych	1,5% na koszty i efekty zdrowotne	3,5% na koszty i efekty zdrowotne	3% na koszty i efekty zdrowotne
Źródło parametrów klinicznych	badanie IMCgp100-202 (OS na dacie odcięcia kw. 2022)	badanie IMCgp100-202 (OS, PFS, TTD) - data odcięcia sierpień 2021**	badanie IMCgp100-202 (OS, PFS, TTD) - daty odcięcia 10.2020 (do tej daty chorzy nie mogli zmieniać grupy na TEB) i 08.2021 [#]	badanie IMCgp100-202 (Nathan 2021)
Rozkłady	OS - TEB: model przedziałowy - KM + Gompertz po 26 mies., IC: uogólniony gamma PFS - KM+uogólniony gamma (15% TEB i IC) w obu ramionach TTD - KM+Gompertz w TEB, KM+ uogólniony gamma w IC (15% IC, 25% TEB)	OS: Weibull PFS: uogólniony gamma TTD - KM+brak danych (15%)	OS - TEB: splajnu z trzema węzłami, IC: Weibulla PFS - KM+uogólniony gamma (15% TEB i IC) w obu ramionach TTD - KM+ uogólniony gamma (15% TEB i IC) [sugerowana później zmiana na KM+wykładniczy (25% TEB, 15% IC)] ^{##}	TEB: PFS rozkład oparty na funkcjach sklepanych - splajnu (ang. <i>spline</i>), OS rozkład gamma Kontrola: rozkłady splajnu
Koszty	bezpośrednie: koszty leków i koszty podania, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi	koszty zakupu i podawania leku, koszty monitorowania, koszty opieki końca życia oraz koszty związane ze zdarzeniami niepożądanymi	koszty zakupu i podawania leku, jednorazowy koszt testu HLA-A*02:01, monitorowanie pacjenta w szpitalu po pierwszych trzech dawkach TEB, leków i podawania kolejnych terapii, związane z rutynowym leczeniem choroby przed i po progresji (tj. monitorowania), opieki końca życia oraz koszty związane ze ZN, z ew. uwzg. wsp. infl.	bezpośrednie (koszty zakupu i podawania leku, leczenia choroby, badań obrazowych, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki kontrolnej, opieki paliatywnej i opieki terminalnej) z uwzg. wsp. inflacji do 2021 r.
Compliance	95%	95%	95% ^{###}	brak danych

Parametr	Niniejsza analiza	CADTH	NICE***	Luo 2023
Masa i powierzchnia ciała	78,86 kg w oparciu o badanie IMCgp100-202 i 1,77 m ² (wg AOTMiT)	75 kg, 1,8 m ²	78,86 kg i 1,90 m ²	70 kg, 1,79 m ² (Kohn 2017)
Zdarzenia niepożądane	zgodnie z badaniem IMCgp100-202 (stopnia 3+, zaburzenia endokrynologiczne i zapalenie jelita grubego niezależnie od stopnia)	zgodnie z badaniem IMCgp100-202 (stopnia 3+, zaburzenia endokrynologiczne i zapalenie jelita grubego niezależnie od stopnia)	zgodnie z badaniem IMCgp100-202 (stopnia 3+, zaburzenia endokrynologiczne i zapalenie jelita grubego niezależnie od stopnia)	ZN 3-4 stopnia, z częstością występowania ≥4% lub istniejącymi znaczącymi różnicami między obiema grupami
Użyteczności	na podstawie czasu do zgonu, zgodnie z raportem TA366 (NICE 2015a), spadek użyt. zw. ze ZN zgodnie z raportem TA319 (NICE 2013b) i TA384 (NICE 2015b)	oparte na czasie do zgonu, utrata użyt. dla ZN w zależności od leczenia wg danych literat.	ponadto podejście oparte na czasie do zgonu wg danych literaturowych (NICE TA366, a w SA na leczeniu i bez leczenia wg badania IMCgp100-202), utrata użyt. dla ZN w zależności od leczenia wg NICE 2013b (IPI, a PEM i TEB jak dla IPI) i NICE 2015e (DAC)	PFS 0,549 (0,400-0,693), PD 0,460 (0,313-0,623), zgon 0 (wg GBD 2019), utrata użyt. związ. ze ZN (naliczane w 1. cyklu, wg Wu 2020): wysypka 0,0073 (0,0058-0,0088), gorączka 0,1300 (0,1040-0,1560), nadciśnienie 0,0670 (0,0536-0,0804), wzrost AST 0,0500 (0,0400-0,0600)
Próg opłacalności	244 821 PLN/QALY	50 000 \$/QALY	20 000/ 30 000/ 50 000 GBP/QALY	200 000 USD/QALY
Wyniki	██████████ ██████████ ██	TEB vs kontrola: uzysk 1,26 QALY, dodatkowy koszt w wysokości 677 127 \$, ICER 538 951 \$/QALY (po korektach CADTH DSA 726 861 / PSA 728 513 \$/QALY)	44 050 GBP/QALY [58 676 po zmianie rozkładów TTD] - obie daty odcięcia	TEB vs kontrola: uzysk 0,47 QALY (1,19 vs. 0,72 QALY), dodatkowy koszt w wysokości 444 280 USD (633 822 USD vs. 189 542 USD), ICER 953 230 USD/QALY (znacznie przekroczył próg)

* dorośli chorzy z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z mUM, brak wcześniejszej terapii systemowej lub ukierunkowanej na wątrobę w leczeniu choroby przerzutowej, ECOG 0-1; ** wyniki nie zostały skorygowane o przejście pacjentów z grupy kontrolnej do grupy interwencyjnej, które miało miejsce od października 2020 r. do września 2021 r. (n = 16); *** dane z raportu z 2021 r., ponieważ kolejne (2022 i 2024) dotyczą w ramieniu TEB pacjentów, którzy

zostali wstępnie zakwalifikowani do otrzymywania pembrolizumabu przed randomizacją a w ramieniu komparatora pembrolizumabu; # w NICE 2022 (vs PEM) data odcięcia dla OS i TTD 04.04.2022, dla PFS 12.08.2021 (bo są to już dane dojrzałe) a w NICE 2024 (vs PEM) data odcięcia dla OS 06.2023, TTD 04.2022, dla PFS 08.2021; ## w NICE 2022 OS TEB parametryczny (logarytmiczno-normalny) zastosowany w podejściu przedziałowym od 28 miesiąca (ang. *piecwise*; tj. KM + logarytmiczno-normalny po 28 mies.), PEM Weibull, PFS bez zmian (tj. KM + uogólniony gamma; 15%), TTD KM+wykładniczy (25% TEB, 15% PEM); w NICE 2024 OS: KM + log-logistyczny po 26 mies., PEM logarytmiczno-normalny; ### 92% dla TEB w NICE 2022 i NICE 2024.

7 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.2).

7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 34 Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	dyskontowanie	5% na koszty i 3,5% na wyniki zdrowotne	brak dyskontowania	4.5
SA 2	horyzont czasowy	38 lat (dożywotni)	33 lata (<1% żyjących w ramieniu TEB)	4.5
SA 3	powierzchnia ciała	1,77 m ² wg badania IMCgp100-202 (AOTMiT Kimmtrak)	1,90 m ² wg badania IMCgp100-202 (NICE 2021)	4.2
SA 4A	Adherence (TEB)	100% (Kimmtrak 2024)	95% (NICE 2021)	5.2.1.1
SA 4B			92% (NICE 2022 i NICE 2024)	
SA 5A	OS w ramieniu IC	uogólniony gamma (wybrany jako najlepszy po analizie AIC, BIC, inspekcji wizualnej, porównania p-stwa OS w wybranych punktach czasowych z krzywą KM)	wykładniczy (wybrany jako drugi najlepszy)	5.1.1.1
SA 5B			uogólniony gamma + korekta w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom - komparatorowi)	
SA 6A	OS w ramieniu TEB	model przedziałowy z rozkładem Gompertza od 26 mies. (model przedziałowy podobnie jak w raportach - lepsze dopasowanie wizualne i statystyczne oraz bardziej zbliżone odsetki OS do tych z badania RCT w porównaniu ze standardowymi modelami parametrycznymi; wersja od 26 mies. miała lepsze AIC i BIC od 24 i 25 mies.; Gompertz jako najlepsze dopasowanie wizualne i najbardziej zbliżone odsetki	model przedziałowy z rozkładem Gompertza od 24 mies. (bardzo dobre dopasowanie statystyczne i wizualne, rozkład o najbardziej zbliżonych odsetkach OS do końca krzywej KM z badania)	5.1.1.2
SA 6B			model przedziałowy z rozkładem Gompertza od 25 mies. (bardzo dobre dopasowanie statystyczne i wizualne, rozkład o najbardziej zbliżonych odsetkach OS do końca krzywej KM z badania)	

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 6C		OS do końca krzywej KM z badania, najmniejsza suma odchyień odsetków OS wymodelowanych od tych z krzywej KM)	standardowy model parametryczny (gorsze dopasowanie od modeli przedziałowych) - log-logistyczny (najlepsze dopasowanie statystyczne, bardzo dobre dopasowanie wizualne i najbardziej zbliżone odsetki OS do krzywej KM z badania)	
SA 7A	TTD ± PFS	TTD: model hybrydowy (dane KM do punktu w czasie, w którym w grupie ryzyka pozostawało 25% w TEB i 15% w IC - lepsze dopasowanie niż standardowych rozkładów parametrycznych; podejście i odsetki ryzyka analogicznie jak w analizie złożonej do NICE - NICE 2021, NICE 2022) - KM + Gompertza w TEB i uogólniony gamma w IC (rozkłady o najbardziej zbliżonych średnich czasach do przerwania leczenia do tych z badania klinicznego) PFS: model hybrydowy (dane KM do punktu w czasie, w którym w grupie ryzyka pozostawało 15% w TEB i IC analogicznie jak w innych analizach dla tebentafuspu złożonych do NICE) - KM+uogólniony gamma w obu ramionach (najlepsze dopasowanie wizualne oraz najlepsze dopasowanie do danych w wyniku porównania prawdopodobieństwa bycia wolnym od progresji w ramieniu tebentafuspu i IC pochodzące z dopasowywanych modeli z danymi PFS z badania)	TTD: model hybrydowy z takimi samymi odsetkami ryzyka jak w BC, ale ze zmianą rozkładu na uogólniony gamma w obu ramionach (rozkłady o najbardziej zbliżonych średnich czasach do przerwania leczenia do tych z badania klinicznego) PFS bez zmian	5.1.3, 5.1.2
SA 7B			TTD: model hybrydowy, ale z uspoźnieniem odsetka ryzyka na 15% w obu grupach (jak w analizie złożonej do CADTH i pierwotnej analizie złożonej do NICE - NICE 2021, CADTH) - KM + wykładniczy w ramieniu TEB i uogólniony gamma w ramieniu IC (rozkłady o najbardziej zbliżonych średnich czasach do przerwania leczenia do tych z badania klinicznego) PFS bez zmian	
SA 7C			PFS i TTD - standardowe rozkłady parametryczne (jako alternatywa zgodnie z sugestią ERG; NICE ACD): w obu ramionach w przypadku TTD wykładniczy (dobre dopasowanie statystyczne i wizualne, rozkład o najbardziej zbliżonych średnich czasach do przerwania leczenia do tych z badania klinicznego), w przypadku PFS uogólniony gamma (najlepsze lub prawie najlepsze dopasowanie statystyczne, najlepsze dopasowanie wizualne oraz najlepsze dopasowanie do danych i ogona w wyniku porównania prawdopodobieństwa bycia wolnym od progresji w ramieniu tebentafuspu i IC pochodzące z dopasowywanych modeli z danymi PFS z badania)	

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 8	użyteczności stanów zdrowia	wg czasu do zgonu (i uwzględnienie zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem ZN)	w trakcie leczenia i po przerwaniu leczenia (brak zmniejszenia użyteczności w związku z wystąpieniem ZN)	5.1.5
SA 9	utrata użyteczności z powodu ZN w ramieniu komparatora	-0,0236 jak dla chemioterapii z TA384; NICE 2015b)	-0,0210 (jak dla ipilimumabu z TA319; NICE 2013b)	5.1.5.3
SA 10	koszt ramienia interwencji (zakupu TEB)	NFZ płaci za całe fiołki leku (zgodnie z obecną jednostką rozliczeniową - patrz Uchwały Rady NFZ)	NFZ płaci za rzeczywiście zużyte mg leku (zgodnie z najbardziej powszechną sytuacją)	5.2.1.1
SA 11	koszt HLA-A*02:01	uwzględnione (koszty testowania wszystkich chorych, nie tylko leczonych TEB, dodane do ramienia TEB)	brak - założenie skrajne	4.4, 5.2.1.2
SA 12	koszt ramienia komparatora (zakupu leków)	koszt dakarbazyny (założenie upraszczające konserwatywne)	zwiększenie o jedną trzecią (założenie arbitralne)	4.1, 5.2.1.1
SA 13A	koszty podania TEB (podania 4+)	podanie w ramach hospitalizacji 1-dniowej (Uchwały Rady NFZ)	średni koszt podania w ambulatorium i w ramach hospitalizacji (po 50%) [REDACTED]	5.2.1.2
SA 13B			podanie w ambulatorium (założenie arbitralne)	
SA 14A	koszty leczenia ZN	w oparciu o wyniki badania ankietowego i założenia pierwotnych autorów modelu	powiększone o 20% (założenie arbitralne)	5.2.5
SA 14B			pomniejszone o 20% (założenie arbitralne)	
SA 15	koszty monitorowania leczenia BSC	wizyta specjalistyczna 1-go typu (W11) (przyjęto częstość wykonywania raz w miesiącu; Zarządzenia Prezesa NFZ)	wizyta u lekarza POZ - brak dodatkowego kosztu (założenie)	5.2.3
SA 16A	koszty kolejnych linii leczenia	w oparciu o wyniki badania ankietowego i założenia pierwotnych autorów modelu	pomniejszone o 100% (założenie arbitralne)	5.2.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 16B			powiększone o 100% (założenie arbitralne)	5.2.2
SA 17	koszty opieki terminalnej	wg Zlecenia nr 121/2019 i 120/2019 (AOTMiT BIP) + korekta o inflację (GUS)	brak (założenie)	5.2.4
SA 18	koszty podania chemioterapii	koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (Zarządzenia Prezesa NFZ) - analogicznie jak w przypadku Zleceń nr 140, 141, 142, 143 na 2021 (AOTMiT BIP)	koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (Zarządzenia Prezesa NFZ) - założenie konserwatywne	5.2.1.2

7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), aby opisać, w jaki sposób niepewność dotycząca parametrów wejściowych została przełożona na niepewność wokół szacowanych wyników modelu. Stąd do parametrów modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, aby scharakteryzować niepewność wokół ich średnich wartości (patrz tabela poniżej). Wartości pobrano z odpowiednich rozkładów parametrów i przypisano każdemu parametrowi w procesie iteracyjnym. Proces ten powtórzono 1000 razy, a wyniki każdej z tych iteracji posłużyły do określenia rozkładu przyrostowych kosztów i przyrostowych QALY.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim tebentafusp jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Tab. 35. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Wartość	Rozkład PSA
Użyteczności (i utraty użyteczności), odsetki (kobiet, HLA)	różne wartości (patrz rozdz. 5.1.5, 4.2, 5.2.1.2)	beta*
Wiek	62 lata (patrz rozdz. 4.2)	normalny*
Koszty (podania, monitorowania, DAC, EoL, JGP)	różne wartości (patrz rozdz. 5.2)	gamma*
OS, PFS, TTD	różne wartości jak w wybranych (5.1.1, 5.1.2, 5.1.3)	wielowymiarowy normalny

DAC - dakarbazyna; EoL - opieka końca życia (ang. *end of life*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; * przy min i max na +/-10% wartości z BC - założenie arbitralne.

7.3 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 244 821 PLN/QALY (AOTMiT próg). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki porównania opłacalności stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii).

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.1 i 7.2) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.3).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu tebentafuspu vs komparator.

Analiza podstawowa została przeprowadzona z perspektywy NFZ.

8.1 Analiza podstawowa

Leczenie tebentafuspem w monoterapii pozwala na osiągnięcie [REDAKTOWANE] życia w pełnym zdrowiu, podczas gdy leczenie chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) związane jest z długością życia odpowiadającą [REDAKTOWANE] życia w pełnym zdrowiu. Podsumowując, stosowanie tebentafuspu w porównaniu z komparatorem związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, wynikającymi głównie z wydłużenia życia po progresji. Stosowanie tebentafuspu powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji, ale przede wszystkim wydłużenie przeżycia całkowitego, w tym w pełnym zdrowiu. Stosowanie tebentafuspu związane jest z około [REDAKTOWANE] krotnie dłuższym czasem życia i czasem życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora.

Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	TEB	Komparator	TEB vs komparator
LYG - PFS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
LYG - PPS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Zyskane lata życia (LYG) łącznie, lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - PFS	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - PD	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
QALY - ZN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Lata życia w pełnym zdrowiu (QALY) łącznie, lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Analiza z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Zastosowanie tebentafuspu zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) pozwala na wydłużenie życia [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania tebentafuspu.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu tebentafuspu zamiast komparatora wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDACTED].

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od progu opłacalności (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków sierocych jakim jest tebentafusp. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie [REDACTED], co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 37. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu	TEB	Komparator	TEB vs komparator
Koszty nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania przed progresją	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania po progresji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki końca życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 38. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	TEB vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	[REDACTED]
Różnica LYG	[REDACTED]
Różnica QALY	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]

Analiza bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Zastosowanie tebentafuspu zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) pozwala na wydłużenie życia [REDAKTOWANE] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania tebentafuspu.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu tebentafuspu zamiast komparatora wynosi 1 410 304 PLN, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – 1 806 362 PLN.

Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od progu opłacalności (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków sierocych jakim jest tebentafusp. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie [REDAKTOWANE], co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 39. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Kategoria kosztu	TEB	Komparator	TEB vs komparator
Koszty nabycia leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty kolejnych linii	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania przed progresją	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty monitorowania po progresji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty opieki końca życia	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łączne koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 40. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	TEB vs komparator
Koszty inkrementalne, PLN	[REDAKTOWANE]
Różnica LYG	[REDAKTOWANE]
Różnica QALY	[REDAKTOWANE]
ICER, PLN/LYG	1 410 304
ICUR, PLN/QALY	1 806 362

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.1.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla analizy z RSS i bez RSS (patrz tabele poniżej) wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów:

- dla analizy z RSS w zakresie [REDACTED];
- dla analizy bez RSS w zakresie od 1 201 280 PLN/QALY do 3 078 988 PLN/QALY oraz od 942 484 PLN/LYG do 2 459 583 PLN/LYG.

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB (wzrost wyników o ok. 70% w porównaniu do analizy podstawowej). Duży wpływ na wyniki miały również: 1) korekta OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom - komparatorowi; zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 2) zmiana rozliczania TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (również zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 3) brak dyskontowania (zmniejszenie wyników o prawie 30%). Poza tymi 4 scenariuszami pozostałe miały mały (do ok. 5%) lub pomijalny (do ok. 0,5%) wpływ na wyniki analizy.

Wyniki wszystkich scenariuszy (zarówno dla analizy z RSS, jak i bez RSS) są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY).

Tab. 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

	Tebentafusp			Komparator			Tebentafusp vs komparator					
Scenariusz	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY	
BC												
SA 1												
SA 2												
SA 3												
SA 4A												
SA 4B												
SA 5A												
SA 5B												
SA 6A												
SA 6B												
SA 6C												
SA 7A												
SA 7B												
SA 7C												
SA 8												
SA 9												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13A												
SA 13B												
SA 14A												
SA 14B												

	Tebentafusp			Komparator			Tebentafusp vs komparator					
Scenariusz	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY	
SA 15	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████████	
SA 16A	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████████	
SA 16B	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████████	
SA 17	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████████	
SA 18	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	████████	████████	

Tab. 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

	Tebentafusp			Komparator			Tebentafusp vs komparator					
Scenariusz	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN	LYG	QALY	Δ kosztów, PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY	
BC	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 410 304	1 806 362	
SA 1	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	997 686	1 305 923	
SA 2	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 417 528	1 814 205	
SA 3	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 410 233	1 806 271	
SA 4A	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 339 971	1 716 277	
SA 4B	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 339 971	1 716 277	
SA 5A	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 372 187	1 762 229	
SA 5B	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	950 376	1 201 280	
SA 6A	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 429 867	1 831 733	
SA 6B	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 478 448	1 892 912	
SA 6C	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	2 459 583	3 078 988	
SA 7A	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 385 353	1 774 404	
SA 7B	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 471 366	1 884 573	
SA 7C	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 452 701	1 860 666	
SA 8	████████	████	████	████████	████	████	████████	████	████	1 410 304	1 933 396	

	Tebentafusp			Komparator			Tebentafusp vs komparator							
Scenariusz	Koszty całkowite, PLN		LYG	QALY	Koszty całkowite, PLN		LYG	QALY	Δ kosztów, PLN		Δ LYG	Δ QALY	ICER, PLN/LYG	ICUR, PLN/QALY
SA 9													1 410 304	1 810 201
SA 10													942 484	1 207 163
SA 11													1 409 456	1 805 276
SA 12													1 409 853	1 805 784
SA 13A													1 400 932	1 794 357
SA 13B													1 391 560	1 782 353
SA 14A													1 410 244	1 806 285
SA 14B													1 410 364	1 806 438
SA 15													1 410 299	1 806 355
SA 16A													1 408 618	1 804 203
SA 16B													1 411 989	1 808 520
SA 17													1 410 714	1 806 887
SA 18													1 410 730	1 806 908

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Analiza z RSS

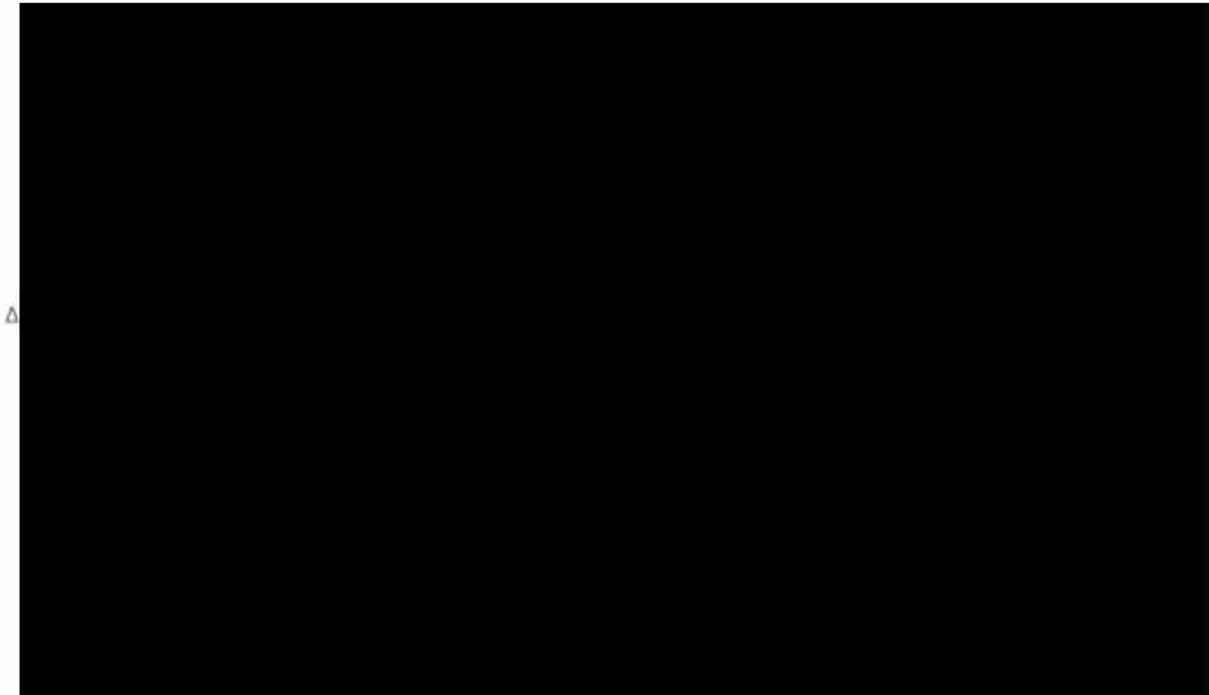
Tebentafusp związany jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) – patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu tebentafuspu vs komparator wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY wyniosła [REDACTED]. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [REDACTED] (patrz tabela poniżej).

Terapia tebentafuspem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 244 821 PLN/QALY) – patrz krzywa opłacalności poniżej. Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej oka wydłuża znacząco oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

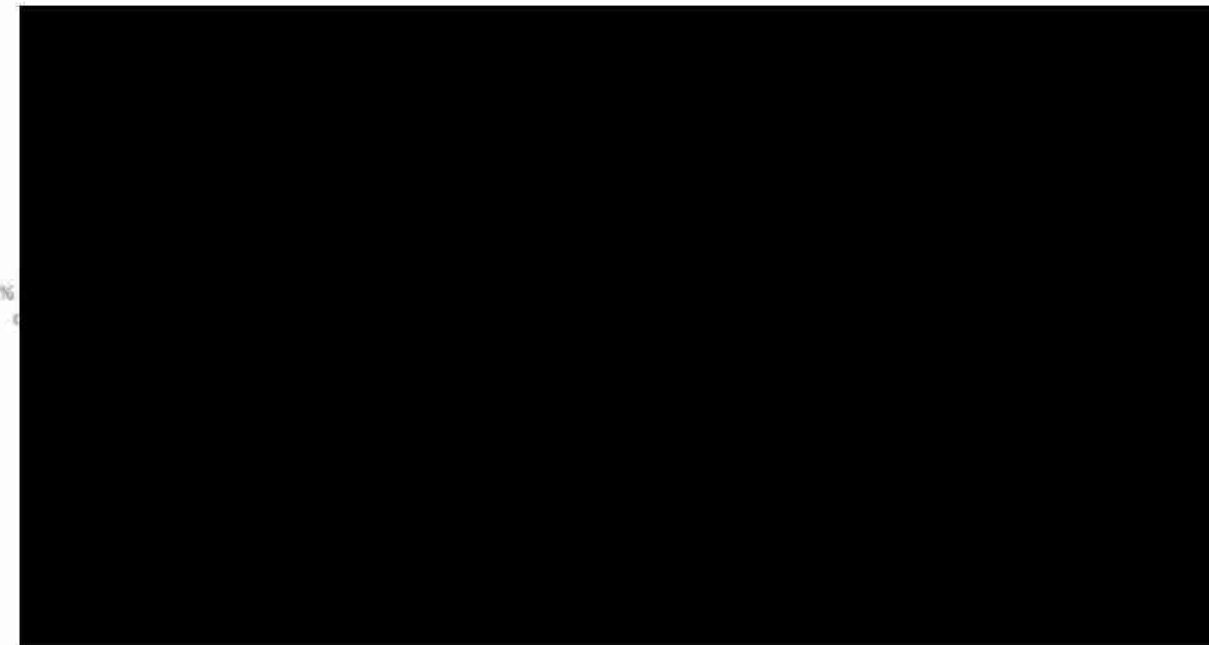
Tab. 43. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Tebentafusp	Komparator	TEB vs komparator
Średnie koszty całkowite, PLN - średnia (95%CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie QALY, lata - średnia (95%CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY - średnia (95%CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rys. 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Rys. 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Analiza bez RSS

Tebentafusp związany jest średnio z większymi kosztami i efektami zdrowotnymi od chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) – patrz wykres typu *scatter plot* poniżej. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wykazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu tebentafuspu vs komparator wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY

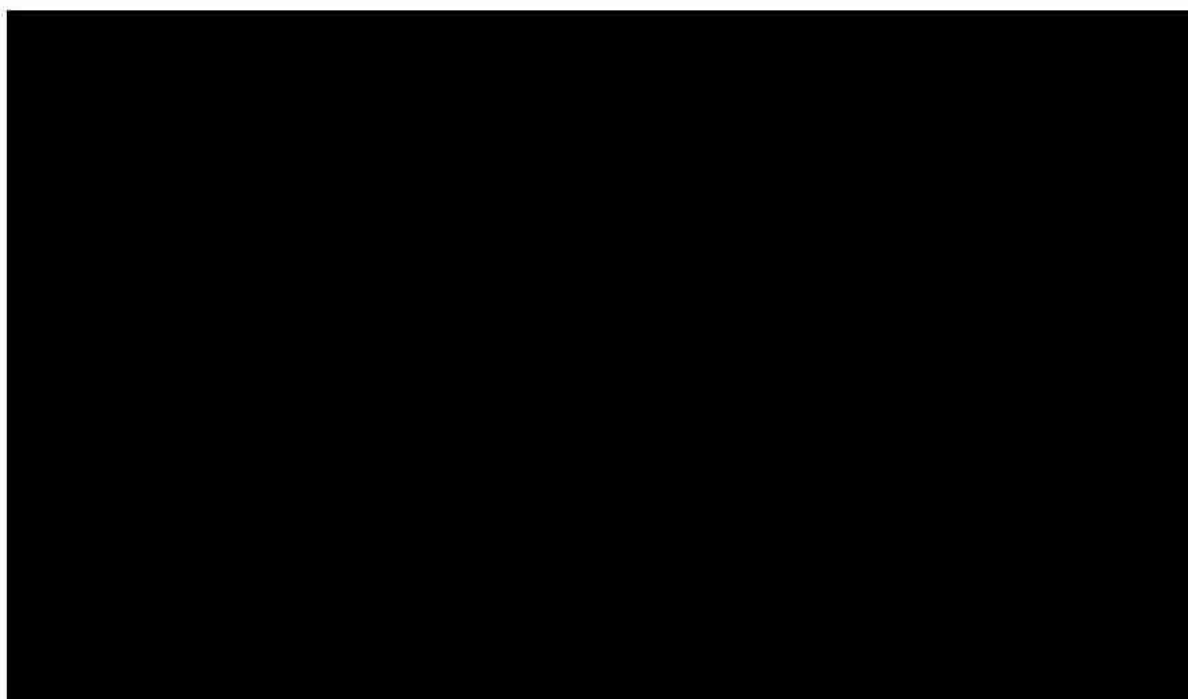
wyniosła [REDACTED]. Uzyskany średni inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł 1 993 254 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Terapia tebentafusem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 244 821 PLN/QALY; w związku z wysokimi wynikami nie przedstawiono krzywej opłacalności). Jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej oka wydłuża znacząco oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Tab. 44. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.

Parametr	Tebentafusp	Komparator	TEB vs komparator
Średnie koszty całkowite, PLN - średnia (95%CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnie QALY, lata - średnia (95%CI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY - średnia (95%CI)			1 993 254 (1 995 055; 1 991 459)

Rys. 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.



8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania tebentafuspu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe

wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) wynik analizy podstawowej w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3 x PKB, tj. 244 821 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto tebentafuspu obniżyć do [REDACTED], co w przypadku analiz z RSS i bez RSS oznacza zmniejszenie ceny cenę zbytu netto odpowiednio o [REDACTED]

Tab. 45. Wyniki analizy progowej.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej, %	
		vs cena z RSS*	vs cena bez RSS
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 16A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 16B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* obliczona w tym celu CZN dla CHB z RSS.

9 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czerniak błony naczyniowej oka jest rzadkim typem nowotworu, zagrażającym życiu, wywodzącym się z bogatych w krew struktur w środku oka (tęczówki, naczyniówki lub ciała rzęskowego). Różni się biologicznie od czerniaka skóry – jest chorobą o odmiennych cechach fizjologicznych, genetycznych i epidemiologicznych (NICE final scope). Ponadto odznacza się gorszym rokowaniem (Interna MP).

Czerniak błony naczyniowej oka jest nowotworem wewnątrzgałkowym, co oznacza, że rośnie niepostrzeżenie (bezobjawowo), zanim pojawi się jakakolwiek widoczna zewnętrzna zmiana (AOTMiT 2014). Ponadto pomimo skutecznego leczenia guza pierwotnego (kontroli choroby lokalnej za pomocą chirurgii lub radioterapii), nawet u 50% pacjentów z UM rozwiną się przerzuty (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017).

Nowotwory wewnątrzgałkowe są zmianami rozrostowymi, które niepoddane leczeniu w większości przypadków prowadzą do śmierci pacjenta. Przeżycie szybko maleje wraz ze wzrostem stadium zaawansowania choroby (Krantz 2017). Rozwinięcie choroby przerzutowej prowadzi do bardzo złego rokowania i mediany przeżycia całkowitego od 6 do 12-13 miesięcy, bez znaczącej poprawy w ciągu ostatnich 30 lat (EURACAN 2019, Krantz 2017, NICE final scope, Carvajal 2017). Jedynie 8% chorych przerzutami przeżywa 2 lata (Krantz 2017).

U chorych z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka obserwuje się spadek ogólnej jakości życia, lęk i depresję (Nshimiyimana 2018).

Na ogół raka błony naczyniowej oka leczy się chirurgicznie, stosuje radioterapię lub obie metody. Bardzo istotne jest też niedopuszczenie do rozsiewu nowotworowego do innych narządów (UMCURE 2020). Nie ma standardowego leczenia onkologicznego dla pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej z przerzutami a leczenie ma charakter eksperymentalny – wytyczne kliniczne zalecają udział w badaniach klinicznych. Leki stosowane w czerniaku skóry słabo działają w czerniaku błony naczyniowej. Aktywność immunoterapii i chemioterapii jest ograniczona (EURACAN 2019, Carvajal 2017, Rantala 2022, NICE final scope).

Wyjątek stanowi bispecyficzne białko fuzyjne tebentafusp, którego skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym IMCgp100-202, w porównaniu z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną. Populację badaną stanowili dorośli chorzy, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, wcześniej nieleczonym. W oparciu o wyniki badania IMCgp100-202 tebentafusp został zarejestrowany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (Nathan 2021).

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C69, w tym C69.3 i C69.4 finansowane są (poza obecnie finansowanym tebentafuspem) jedynie leki cytotoksyczne w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym). Na tej podstawie przyjęto, że komparator dla tebentafuspu stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, **w warunkach polskich stanowi chemioterapia** (również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

, koszyk terapii standardowych (niezależnie od jego składu), może być traktowany jako homogeniczny komparator - komparator zagregowany. Podobnie w kontekście leczenia skojarzonymi schematami terapeutycznym i monoterapią, należy przyjąć podobny efekt terapeutyczny. Z tego wynika, że definicja komparatora odpowiada szeroko rozumianej terapii standardowej, a nie konkretnej opcji terapeutycznej.

W badaniu IMCgp100-202 wykazano istotną korzyść tebentafuspu w odniesieniu do przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w porównaniu do komparatora złożonego z immuno- i chemioterapii. Przeżycie całkowite po roku wyniosło 73% w ramieniu tebentafuspu i 59% w ramieniu kontrolnym (HR [hazard względny, ang. hazard ratio] = 0,51 [95%CI [przedział ufności, ang. *confidence interval*] 0,37; 0,71, $p < 0,001$ wskazuje na redukcję prawdopodobieństwa zgonów o połowę; a w przypadku podgrupy chorych leczonych dakarbazyną nawet o 71%: HR=0,29 [95%CI: 0,09; 0,86], $p < 0,05$). Przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie wyższe w ramieniu tebentafuspu w porównaniu do ramienia kontrolnego (31% vs. 19% po 6 miesiącach; HR=0,73 [95%CI: 0,58; 0,94, $p = 0,01$). W zaktualizowanych wynikach badania po minimum 3 latach obserwacji każdego pacjenta (publikacja Hassel 2023) odsetek pacjentów przeżywających 3 lata wyniósł 27% w grupie leczonej tebentafuspem i 18% w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21,6 miesiąca w grupie leczonej tebentafuspem i 16,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], $p < 0,05$). Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie TEB wynosiła 3,4 [95%CI: 3,0; 5,4] mies., a w grupie kontroli 2,9 [95%CI: 2,8; 3,0] mies. (HR=0,76 [95%CI: 0,60; 0,97], $p < 0,05$) (Hassel 2023). Tebentafusp jest pierwszą terapią, która wykazuje znaczącą i klinicznie istotną poprawę w zakresie całkowitego przeżycia, a także może wydłużyć czas przeżycia bez progresji choroby. Tebentafusp ma przewidywalny, przemijający i możliwy do opanowania profil zdarzeń niepożądanych (Nathan 2021).

Dla porównania opłacalności stosowania tebentafuspu z chemioterapią (również w ramach koszyka terapii) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności. W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. W ramach walidacji modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną (oceniono trafność wewnętrzną modelu w celu sprawdzenia, czy model wykonał obliczenia matematyczne zgodnie ze swoją pierwotną specyfikacją) i zewnętrzną (wyniki uzyskane w

modelu zostały przetestowane poprzez porównanie ich z wynikami raportowanymi w zidentyfikowanych badaniach klinicznych). W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka, jednakże nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Ponadto przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności (patrz rozdz. 6).

Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon. Główne założenia modelu, w tym ekstrapolacja punktów końcowych OS, PFS i TTD, były omówiono z ekspertami klinicznymi z Wielkiej Brytanii na etapie tworzenia modelu. Zarówno parametry skuteczności jak i bezpieczeństwa oparto o wyniki badania IMCgp100-202. Wartości użyteczności w analizie podstawowej przyjęto na podstawie literatury a nie z badania IMCgp100-202 (wariant deterministycznej analizy wrażliwości).

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych na etapie tworzenia modelu pierwotnego stan choroby może nie odzwierciedlać odpowiednio zmian w jakości życia pacjentów (ponieważ progresja choroby nie jest dobrym wskaźnikiem jakości życia u osób, które przyjmowały tebentafusp) i bardziej odpowiednie byłoby modelowanie przy zastosowaniu użyteczności opartych na czasie do zgonu. To podejście zostało zastosowane w poprzednich raportach złożonych do NICE dotyczących inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w przerzutowym czerniaku. Wartości użyteczności uzyskano na podstawie wcześniejszej oceny pembrolizumabu w przerzutowym czerniaku (patrz rozdz. 5.1.5.2; NICE 2021). Ponadto uznano, że dane literaturowe są bardziej odpowiednie w związku z dużymi brakami danych na temat jakości życia z badania IMCgp100-202 (patrz rozdz. 5.1.5.1). NICE uznało, że wybór podejścia do szacowania wartości użyteczności nie powinien być ważnym czynnikiem wpływającym na wyniki opłacalności (NICE ACD). Potwierdzają to wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8.2).

Kluczowe dane kliniczne, PFS, OS i TTD zostały wymodelowane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera z modelami parametrycznymi (często w celu lepszego dopasowania z zastosowaniem krzywej KM do określonego momentu a następnie modelu parametrycznego⁶) do ekstrapolacji poza horyzont czasowy badania. O wyborze modelu decydowało dopasowanie do obserwowanego okresu oraz wiarygodność kliniczna. W związku z niepewnością mającą

⁶ W przypadku OS w ramieniu TEB ze względu na lepsze dopasowanie wizualne i statystyczne (oraz porównując odsetki OS uzyskane w wyniku modelowania z tymi z badania) modeli przedziałowych w porównaniu ze standardowymi do danych z badania IMCgp100-202 (z odcięciem w 26 mies. w związku z najlepszym dopasowaniem statystycznym). W związku z zależnym od protokołu spadkiem PFS w 12 tygodniu (ocena radiologiczna odpowiedzi guza), co ograniczyło dopasowanie rozkładów parametrycznych (niedoszacowanie odsetka pacjentów wolnych od progresji we wczesnych miesiącach badania) przyjęto podejście hybrydowe do modelowania PFS wykorzystującym krzywe Kaplana-Meiera (do punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka) oraz krzywe parametryczne jedynie do ekstrapolacji ogona, analogicznie jak w innych analizach dla tebentafuspu złożonych do NICE. Podobnie w przypadku TTD (dla której krzywa Kaplana-Meiera miała podobny kształt do krzywej PFS, na podstawie oceny radiologicznej odpowiedzi guza co 12 tygodni) wykorzystano podejście hybrydowe wykorzystującym krzywe Kaplana-Meiera (do punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB jak w analizie złożonej do NICE (NICE 2021, NICE 2022)).

miejsce przy modelowaniu długofalowym przeprowadzono deterministyczne analizy wrażliwości w odniesieniu do parametrów skuteczności.

W analizie podstawowej wykorzystano dane z 2023 r. Dane te zapewniały najdłuższy okres obserwacji i niosły najwięcej informacji na temat skuteczności klinicznej tebentafuspu. Przyjęta skuteczność ramienia kontrolnego jest jednakże zawyżona. Po pierwsze ramię kontrolne nie zostało skorygowane o fakt przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy interwencji (ang. *crossover*) w badaniu IMCgp100-202 po pierwszej dacie odcięcia (październik 2020 r.), co przełożyło się na raportowane dłuższe przeżycie w ramieniu kontrolnym w porównaniu z danymi historycznymi przedstawionymi w rozdziale 5.1.1. Ponadto w grupie kontrolnej w badaniu IMCgp100-202 liczącej 126 chorych 119 (prawie 95%) leczonych było immunoterapią a tylko 7 chorych chemioterapią (dakarbazyną). Korekta ta powoduje zmniejszenie ICUR/ICER o ok. 1/3.

Dlatego dodatkowo przedstawiono wyniki modelu z rozkładem dla ramienia kontrolnego skorygowanym tak, aby odsetki OS w modelu uzyskane z modelowania KM z badania RCT IMCgp100-202 w punktach czasowych 6, 12, 18 i 24 mies. odpowiadały wartościom OS odczytanym z krzywej z badania Rutkowski 2024, bardziej odpowiadającym polskiej praktyce klinicznej – chorzy leczeni dakarbazyną (DTIC) lub schematami leczenia zawierającymi DTIC w pierwszej linii i chemioterapią w monoterapii.

Koszty jednostkowe i zużycie zasobów zostały dostosowane do warunków polskich. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT (wykorzystano Zlecenie dla czerniaka skóry i błon śluzowych⁷, w którym nie zaznaczono kategorii kosztowej pokrywającej się z występującą w niniejszej analizie, analogicznie jak we wcześniejszym raporcie złożonym do AOTMiT; Kimmtrak 2024), danych NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ, Umowy NFZ, Statystyki JGP), Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB (wzrost wyników o ok. 70% w porównaniu do analizy podstawowej). Duży wpływ na wyniki miały również: 1) korekta OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom - komparatorowi; zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 2) zmiana rozliczania TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (również zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 3) brak dyskontowania (zmniejszenie wyników o prawie 30%). Poza tymi 4 scenariuszami pozostałe (dotyczące parametrów klinicznych i kosztowych) miały mały (do ok. 5%) lub pomijalny (do ok. 0,5%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki wszystkich scenariuszy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY).

Wyniki analizy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków **sierocych** jakim jest tebentafusp. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **wydłuża**

⁷ Brak odpowiednich kosztów w Zleceniach dla UM.

oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie ████████ co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

10 Wyniki końcowe

- Stosowanie tebentafuspu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) związane jest z większą długością życia i lat życia w pełnym zdrowiu, zarówno przed progresją jak i po progresji, powodując odsunięcie w czasie momentu progresji i wydłużenie przeżycia całkowitego. Stosowanie tebentafuspu związane jest z **około [REDACTED] dłuższym czasem życia i czasem życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora.**

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla wariantu:

- uwzględniającego RSS:
 - Zastosowanie tebentafuspu zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) pozwala na wydłużenie życia **[REDACTED] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania tebentafuspu.**
 - Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu tebentafuspu zamiast komparatora wynosi **[REDACTED]**, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – **[REDACTED]**.
 - Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od progu opłacalności (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków sierocych jakim jest tebentafusp Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie **[REDACTED]**, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.
 - Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto tebentafuspu obniżyć **[REDACTED]**.
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – w zakresie **[REDACTED]**.
 - Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB (wzrost wyników o ok. 70% w porównaniu do analizy podstawowej). Duży wpływ na wyniki miały również: 1) korekta OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom - komparatorowi; zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 2) zmiana rozliczania TEB na płacone jedynie za zużyte mg (również zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 3) brak dyskontowania (zmniejszenie wyników o prawie 30%). Poza tymi 4 scenariuszami pozostałe miały mały (do ok. 5%) lub pomijalny (do ok. 0,5%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki wszystkich scenariuszy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY).

- Również wyniki PSA wskazują, że terapia tebentafusem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 244 821 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafusu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka różnych terapii) w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej oka wydłuża znacząco oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.
- nieuwzględniającego RSS:
 - Zastosowanie tebentafusu zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) pozwala na wydłużenie życia [REDAKTOWANO] życia w pełnym zdrowiu przy wyższych kosztach stosowania tebentafusu.
 - Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu tebentafusu zamiast komparatora wynosi [REDAKTOWANO], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość – [REDAKTOWANO].
 - Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są wyższe od progu opłacalności (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków sierocych jakim jest tebentafusp Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafusu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie [REDAKTOWANO], co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.
 - Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto tebentafusu obniżyć [REDAKTOWANO].
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności – w zakresie od 1 201 280 PLN/QALY do 3 078 988 PLN/QALY oraz od 942 484 PLN/LYG do 2 459 583 PLN/LYG.
 - Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie rozkładów parametrycznych dla przeżycia całkowitego w ramieniu TEB (wzrost wyników o ok. 70% w porównaniu do analizy podstawowej). Duży wpływ na wyniki miały również: 1) korekta OS w ramieniu IC w celu dopasowania do danych z Rutkowski 2024 (jako odpowiadające polskim warunkom - komparatorowi; zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 2) zmiana rozliczania TEB na płacenie jedynie za zużyte mg (również zmniejszenie wyników o ok. 1/3), 3) brak dyskontowania (zmniejszenie wyników o prawie 30%). Poza tymi 4 scenariuszami pozostałe miały mały (do ok. 5%) lub pomijalny (do ok. 0,5%) wpływ na wyniki analizy. Wyniki wszystkich scenariuszy są wyższe od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY).
 - Również wyniki PSA wskazują, że terapia tebentafusem nie jest opłacalna kosztowo przy obowiązującym progu opłacalności kosztowej (tj. 244 821 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafusu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią (również w ramach koszyka

różnych terapii) w zaawansowanym czerniaku błony naczyniowej oka wydłuża znacząco oczekiwane przeżycie pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

11 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania tebentafuspu (Kimmtrak®, Medison Pharma) w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka (UM), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Tebentafusp jest bispecyficznym białkiem fuzyjnym rozpoznającym dwa cele - białko gp100 obecne na komórkach czerniaka oraz receptor na limfocytach T u chorych HLA-A*02:01-pozytywnych. Poliklonalne komórki T aktywowane przez tebentafusp uwalniają cytokiny prozapalne i cytolityczne białka, co skutkuje bezpośrednią lizą komórek nowotworowych czerniaka błony naczyniowej oka (Kimmtrak ChPL).

Tebentafusp otrzymał oznaczenie przełomowej terapii (ang. *Breakthrough Therapy Designation*), oznaczenie „szybkiej ścieżki” rejestracyjnej (ang. *Fast Track*) i status leku sierociego przez FDA w Stanach Zjednoczonych, przyspieszoną ocenę (ang. *Accelerated Assessment*) przez EMA oraz oznaczenie obiecującego leku innowacyjnego (ang. *Promising Innovative Medicine*) w ramach brytyjskiego programu wczesnego dostępu do leków dla przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka (Immunocore).

Pomimo iż obecnie tebentafusp finansowany jest jako technologia o wysokim poziomie innowacyjności w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w ramach programu lekowego (załącznik B.163.FM do Obwieszczenia MZ) w niniejszej analizie rozpatrywano wariant zakończenia refundacji.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że nie ma – poza tebentafusem – dedykowanej i powszechnie rekomendowanej terapii przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, a leczenie ma charakter eksperymentalny. W Polsce w leczeniu UM finansowane są jedynie leki cytotoksyczne (poza finansowanym obecnie tebentafusem), w związku z czym **w warunkach polskich komparator dla tebentafuspu stanowi chemioterapia** również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu której stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry).

Dla porównania opłacalności stosowania tebentafuspu z chemioterapią (również w ramach koszyka terapii) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, do której włączono jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie tebentafuspu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka wcześniej nieleczonym (tj. w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu) z koszykiem terapii wybranych przez badaczy – monoterapia pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną (badanie IMCgp100-202; Nathan 2021, Hassel 2023), wskazują na przewagę skuteczności stosowania tebentafuspu (patrz Analiza kliniczna).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Zleceniodawcę adaptowany do warunków polskich. Zastosowano model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą (AUC) z następującymi stanami: przed progresją choroby, po progresji choroby i zgon.

Skuteczność (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia), bezpieczeństwo, użyteczności i charakterystykę chorych w modelu oparto o wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, IMCgp100-202, bezpośrednio porównującego stosowanie tebentafuspu w monoterapii z koszykiem terapii wybranych przez badaczy, w skład którego wchodziła m.in. dakarbazyna, w docelowej populacji chorych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w horyzoncie dożywotnim.

Uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych, a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego przeprowadzonego w grupie 4 ekspertów, którzy mają doświadczenie w leczeniu tebentafuspelem w ramach programu wczesnego dostępu do leku (patrz Analiza wpływu na budżet), zleceń dotyczących leczenia czerniaka skóry ocenionych przez AOTMiT, danych NFZ, Obwieszczenia MZ oraz danych Wnioskodawcy.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Kimmtrak® zawierającego 100 µg tebentafuspu wynosi 48 679,92 PLN/opak. w wariantcie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka i [REDAKTOWANE] w wariantcie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 244 821 PLN/QALY.

Zgodnie z wynikami modelu stosowanie tebentafuspu związane jest z około [REDAKTOWANE] dłuższym czasem życia i czasem życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do komparatora. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/LYG. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 244 821 PLN/QALY), co jest często spotykane w chorobach onkologicznych a już w szczególności w przypadku leków sierocych jakim jest tebentafusp. Ponadto należy mieć na uwadze, że stosowanie tebentafuspu w monoterapii zamiast chemioterapii (również w ramach koszyka różnych terapii) w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **wydłuża** oczekiwane przeżycie

pacjentów (w tym w pełnym zdrowiu) prawie dwukrotnie, co jest znaczącą poprawą, oraz powoduje odsunięcie w czasie momentu progresji.

Należy podkreślić, że zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych” (Priorytety MZ).

Finansowania ze środków publicznych tebentafuspu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o obiecującej skuteczności, dedykowanej leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka u chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01. Na chwilę obecną nie ma wystandaryzowanego leczenia, poza tebentafuspem, dla tak specyficznym zawężonej populacji chorych. Stosowanie **tebentafuspu** w leczeniu zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka **zalecane jest z najwyższą siłą zaleceń i wiarygodnością dowodów** przez różne towarzystwa kliniczne (w przeciwieństwie do innych opcji leczniczych, dla których dowody na skuteczność są ograniczone) – kategoria IA wg NCCN 2026 i kategoria 1 wg CCA 2024 oraz I, 2A wg PTO 2022 i KMO 2024 oraz 1a wg EDF/EADO/EORTC 2024 (patrz rozdz. 2.1.7 w Analizie problemu decyzyjnego), co dodatkowo przemawia za jego potwierdzoną skutecznością.

12 Aneks

12.1 Wybór rozkładów – dane pomocnicze

12.1.1 OS

Dopasowanie statystyczne

Tab. 46. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: standardowe modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu i IC.

DCO czerwiec 2023	TEB		IC	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████

Źródło: wartości KM z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku – dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

Tab. 47. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym dla przeżycia całkowitego w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu.

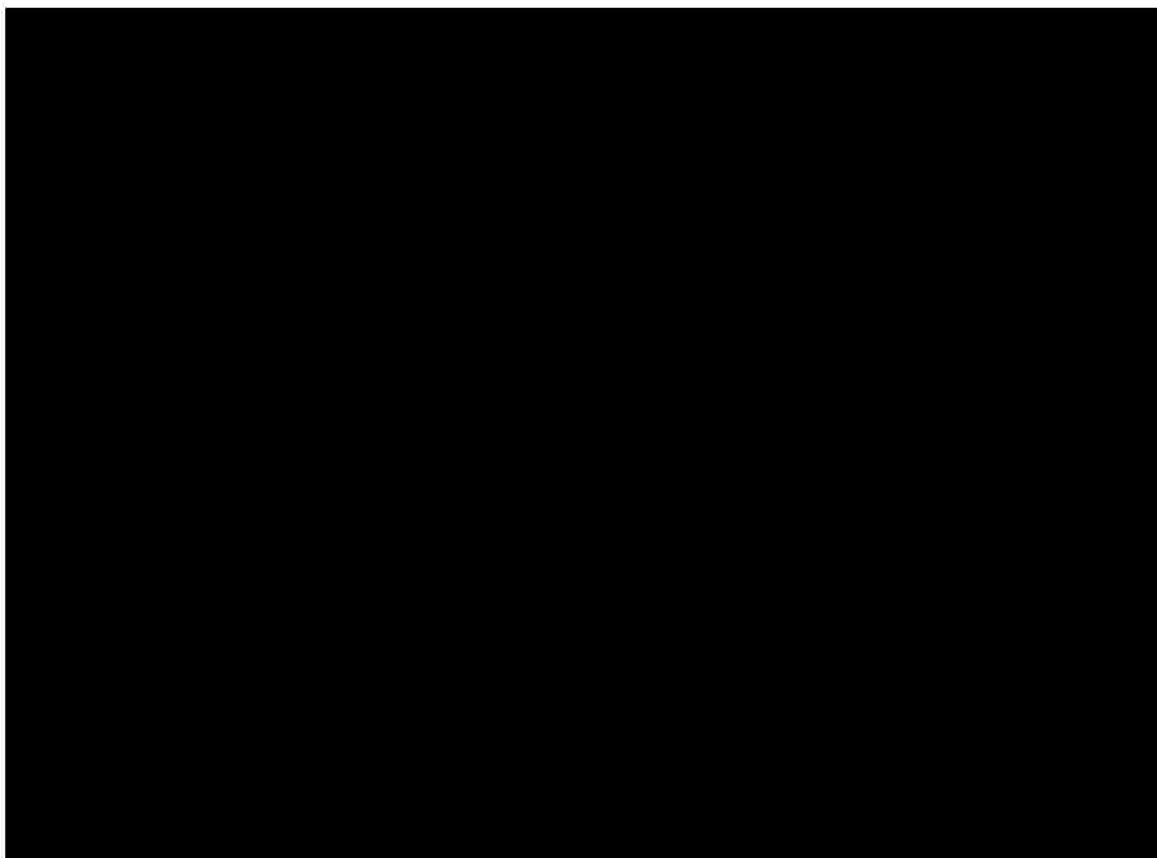
DCO czerwiec 2023	Mod. par. od 26 mies.		Mod. par. od 25 mies.		Mod. par. od 24 mies.	
Model	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	████	████	████	████	████
Gompertza	████	████	████	████	████	████
Uogólniony Gamma	████	████	████	████	████	████

Źródło: wartości KM z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku – dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

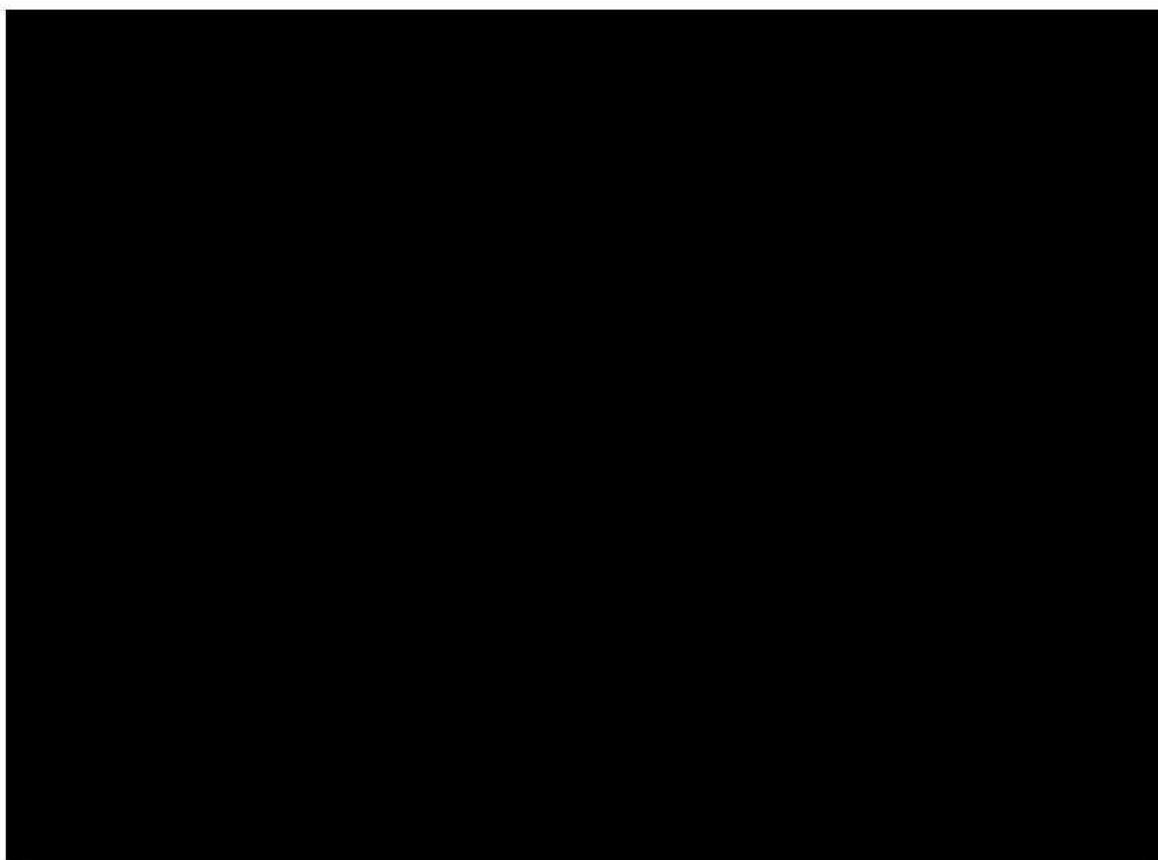
Wykresy do oceny wizualnej wyboru rozkładu

Rys. 11. Standardowe modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

1) Wykładniczy



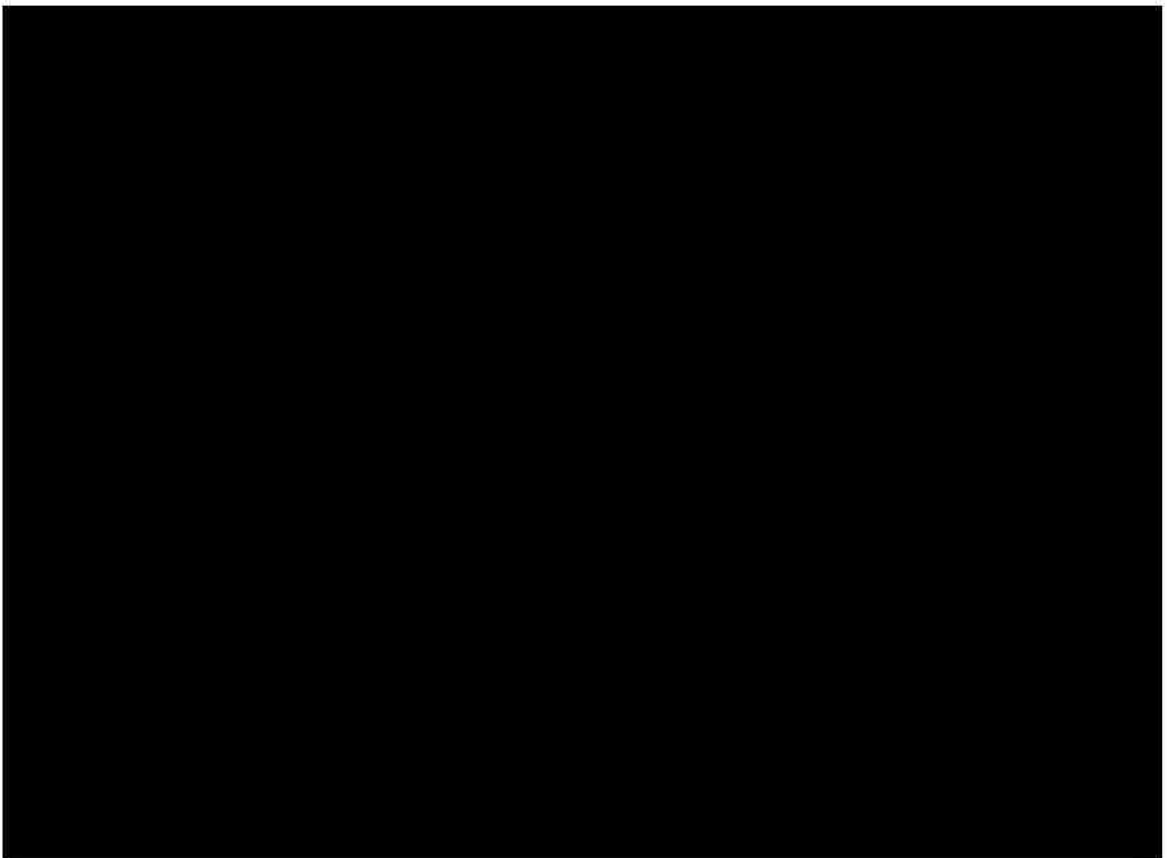
2) Weibulla



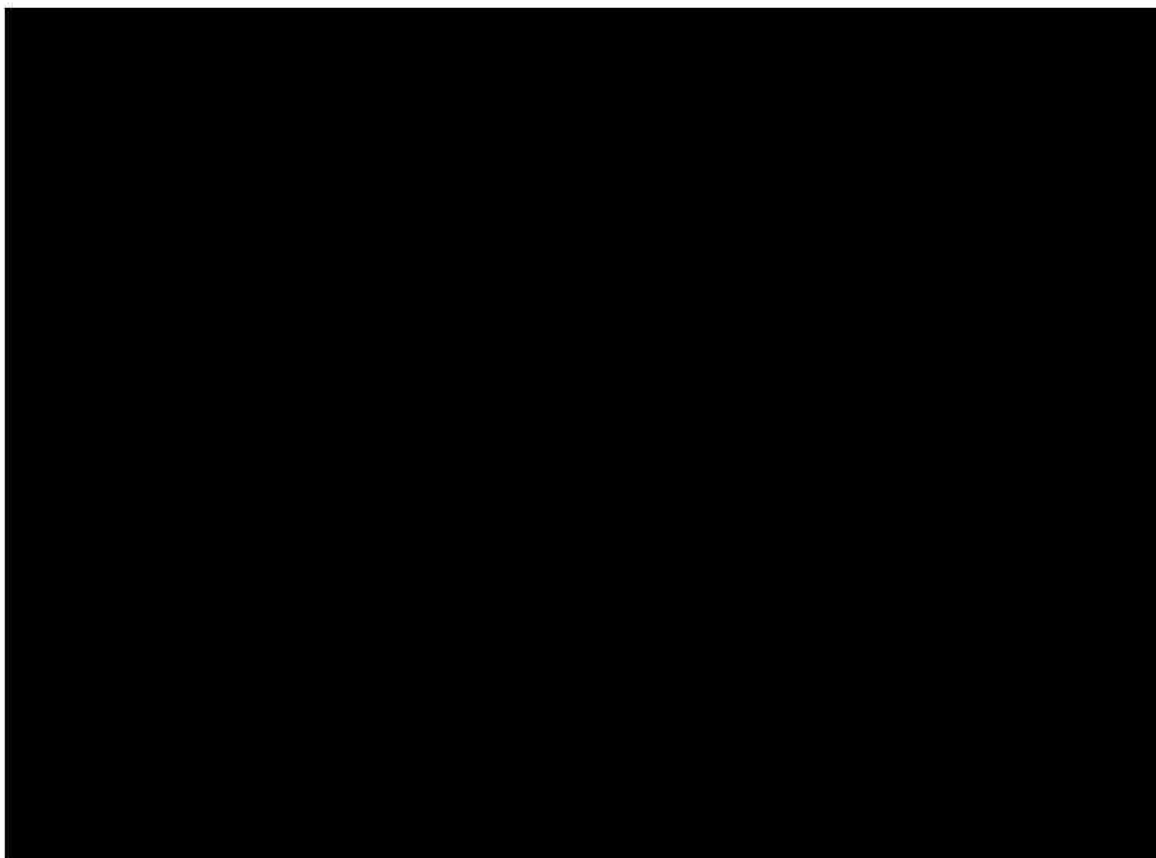
3) Logarytmiczno-normalny



4) Log-logistyczny



5) Gompertza



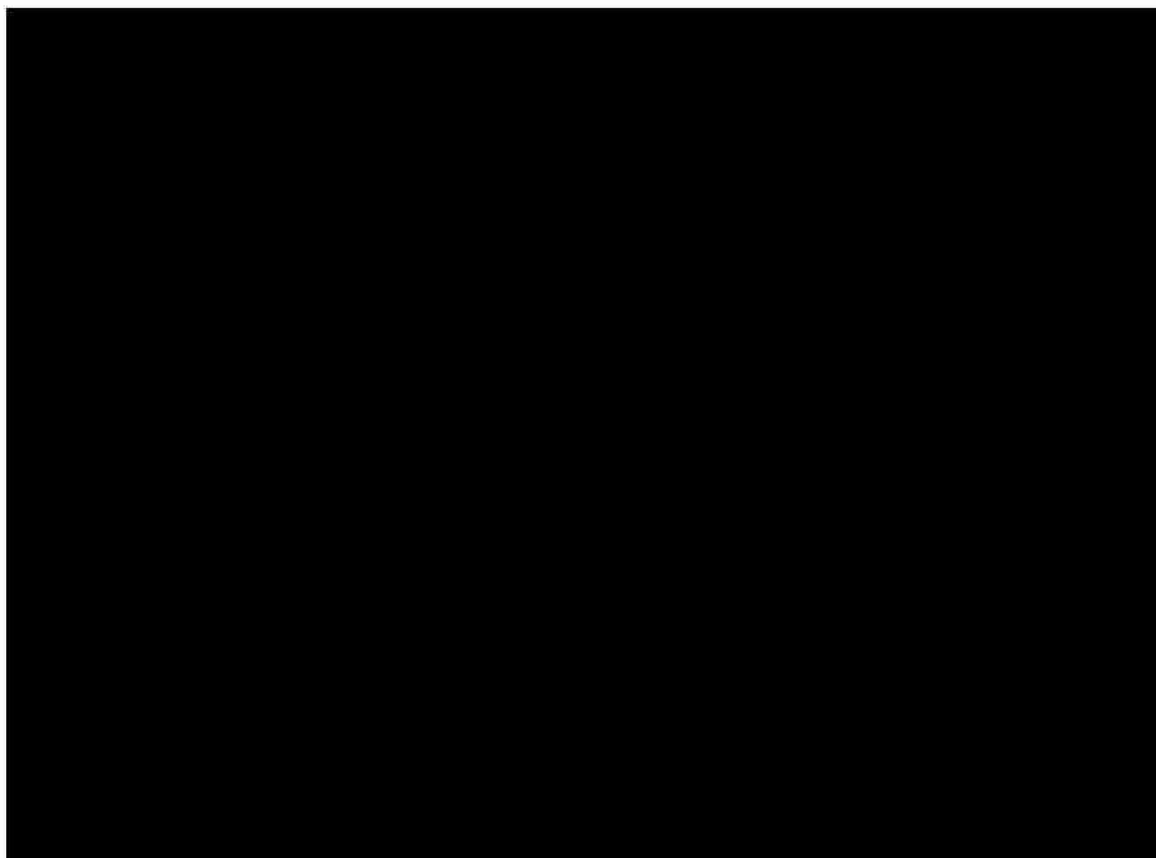
6) Uogólniony gamma



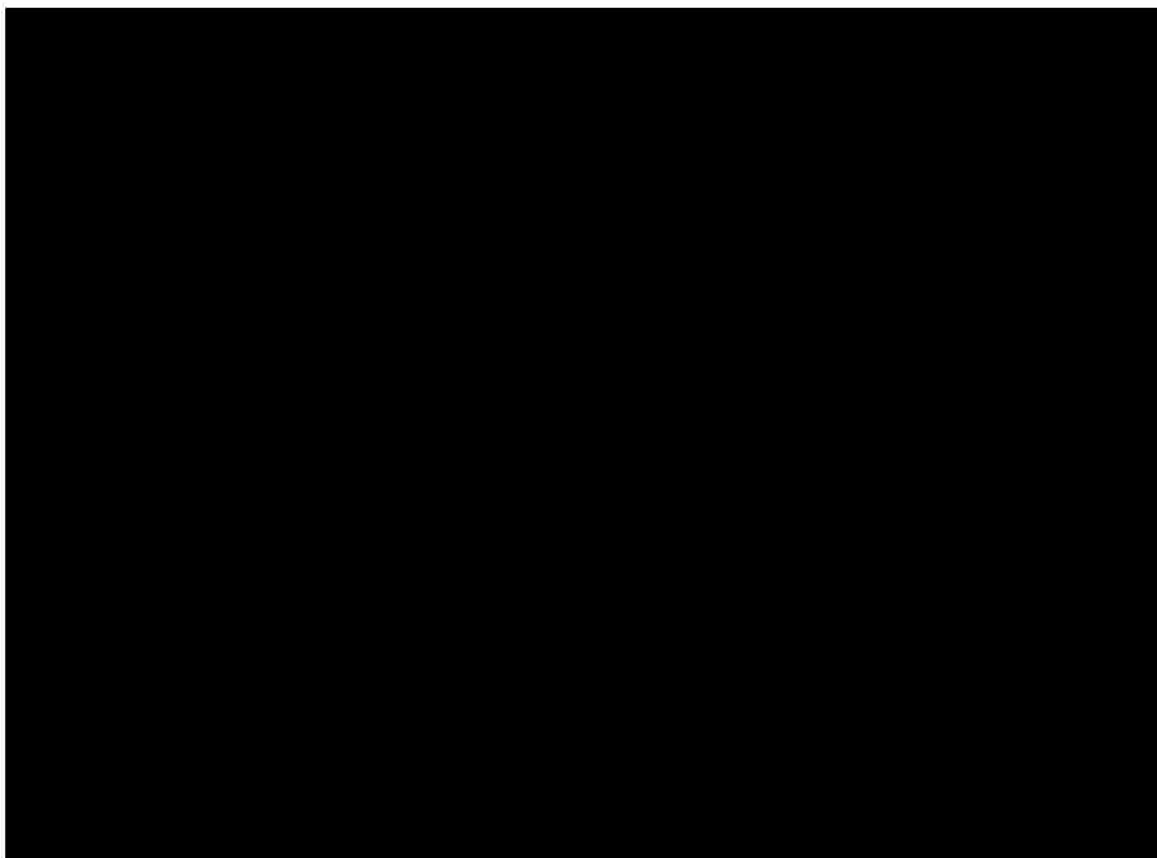
months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 12. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 24 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

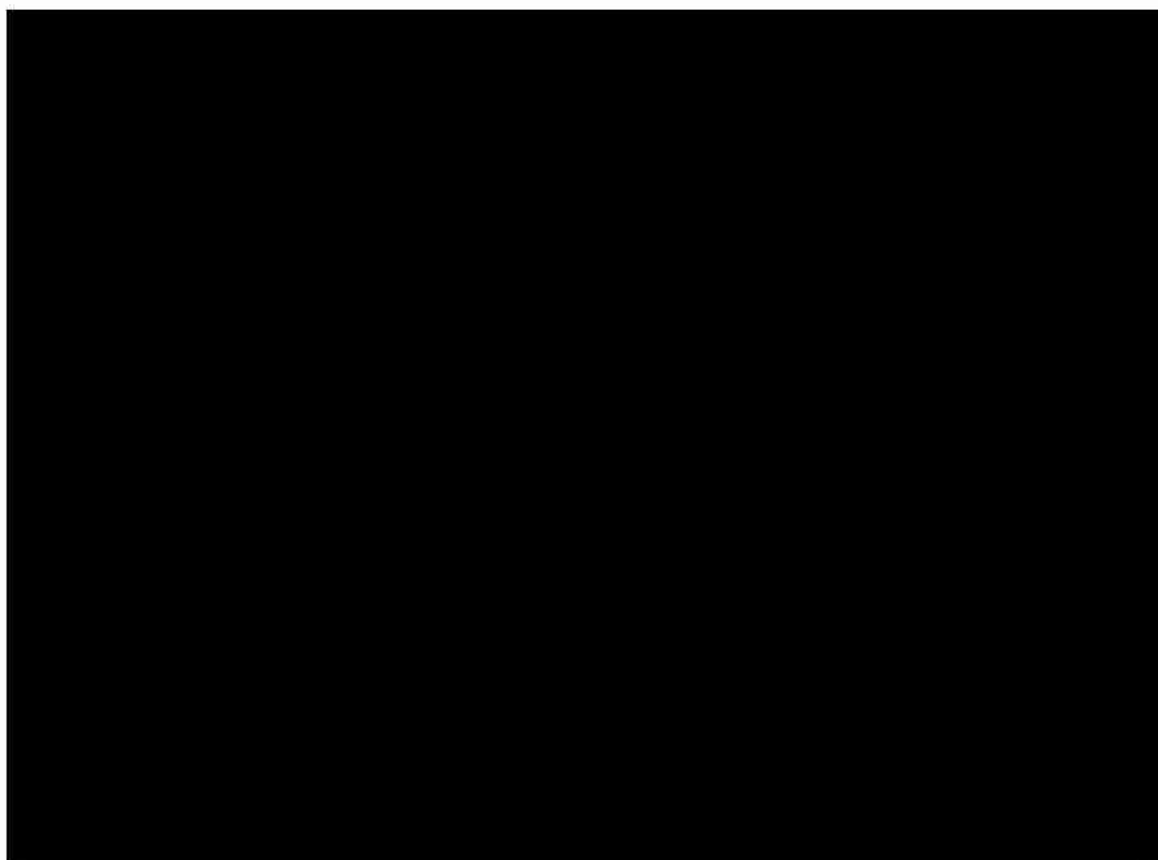
1) Wykładniczy



2) Weibulla



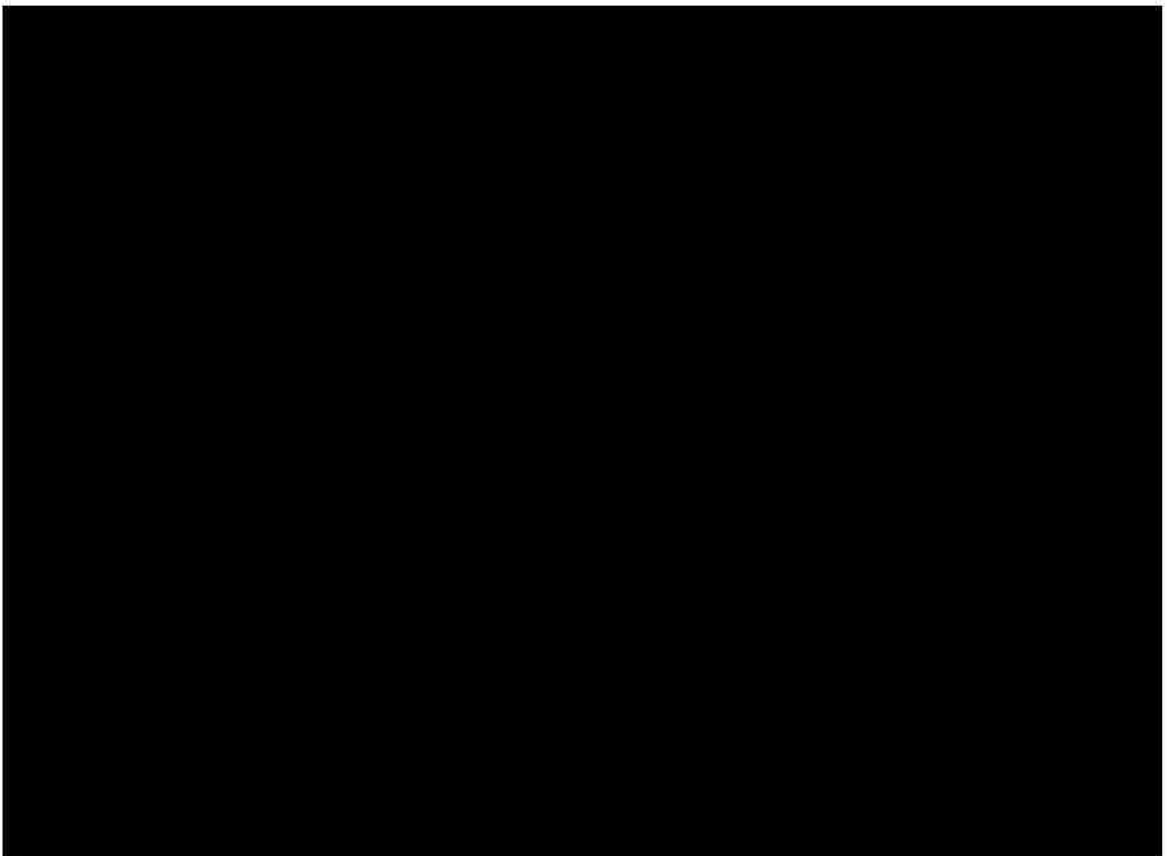
3) Logarytmiczno-normalny



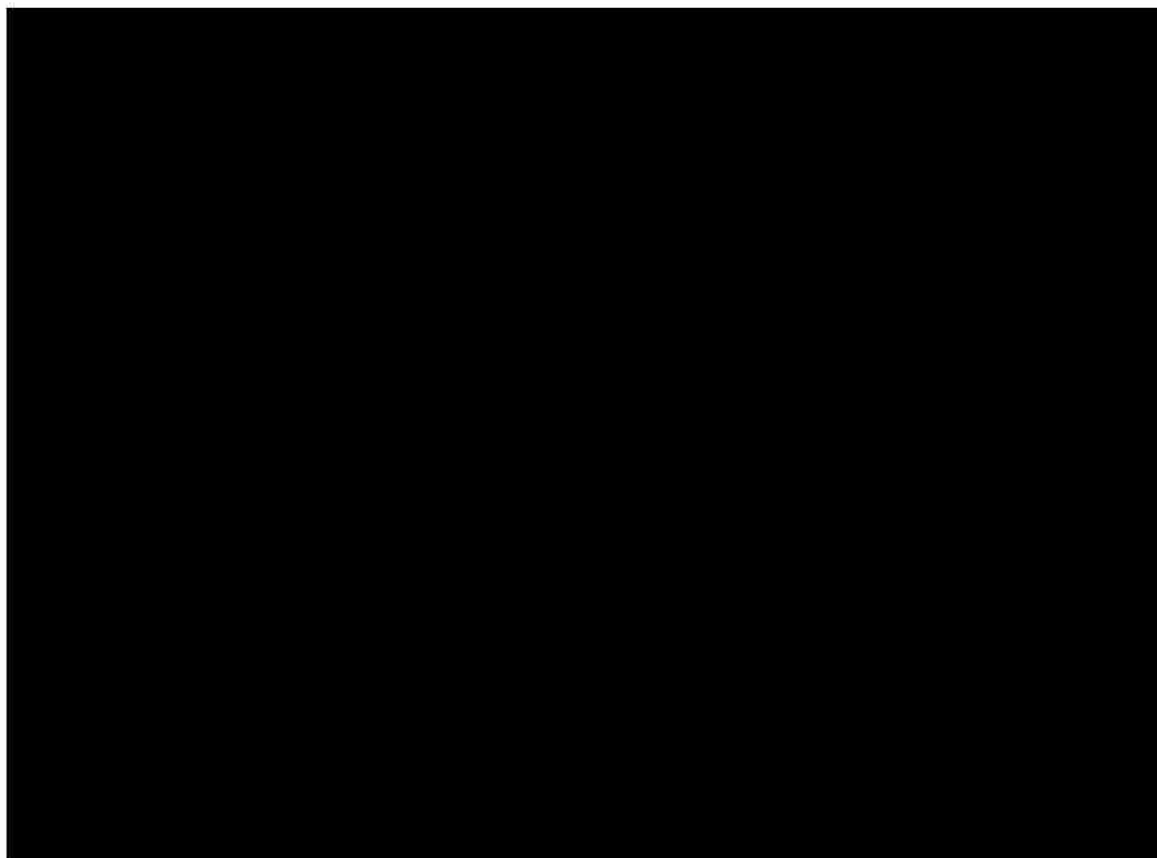
4) Log-logistyczny



5) Gompertza



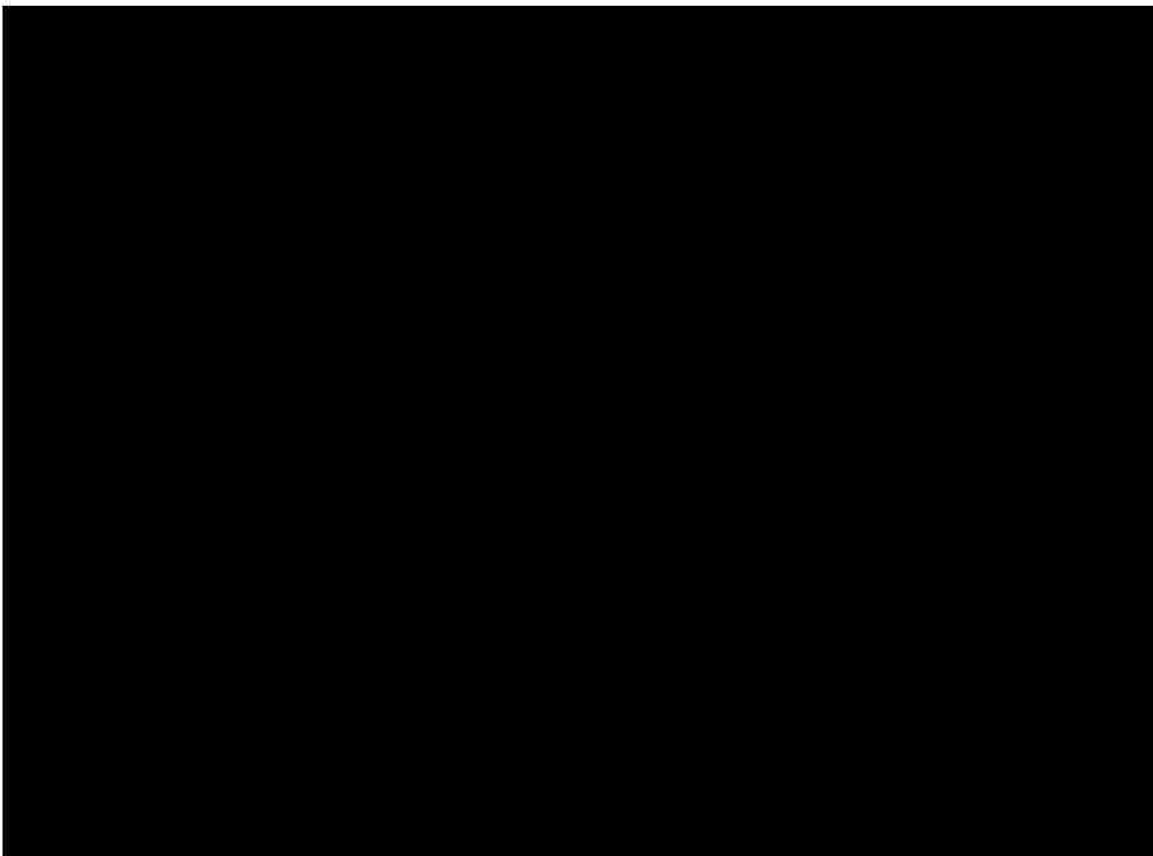
6) Uogólniony gamma



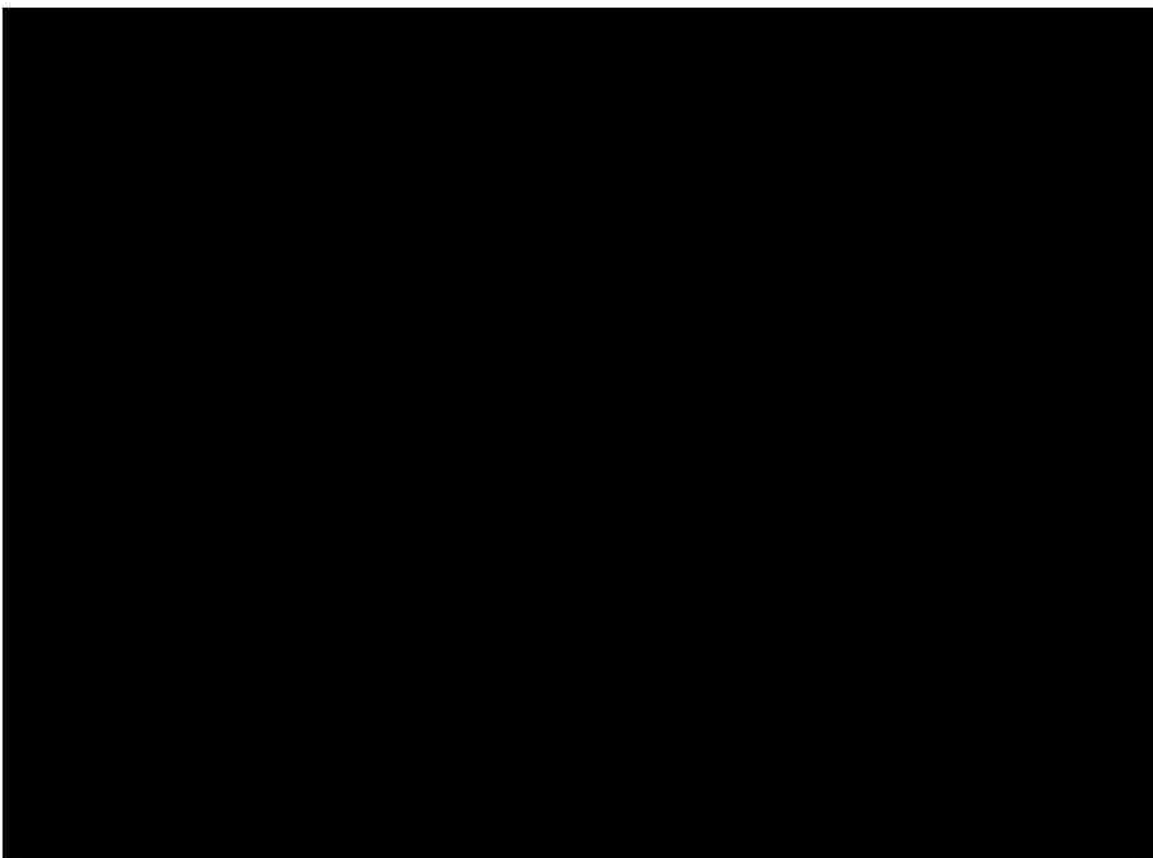
months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 13. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 25 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

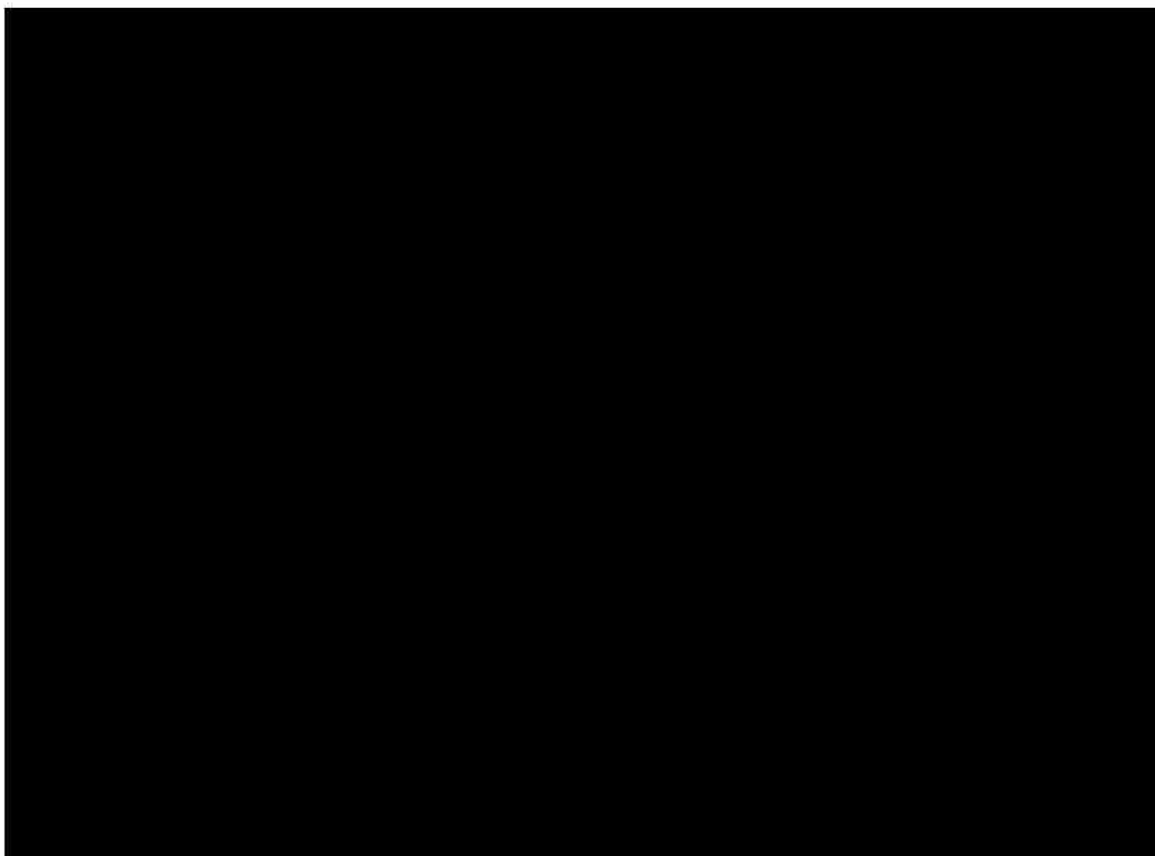
1) Wykładniczy



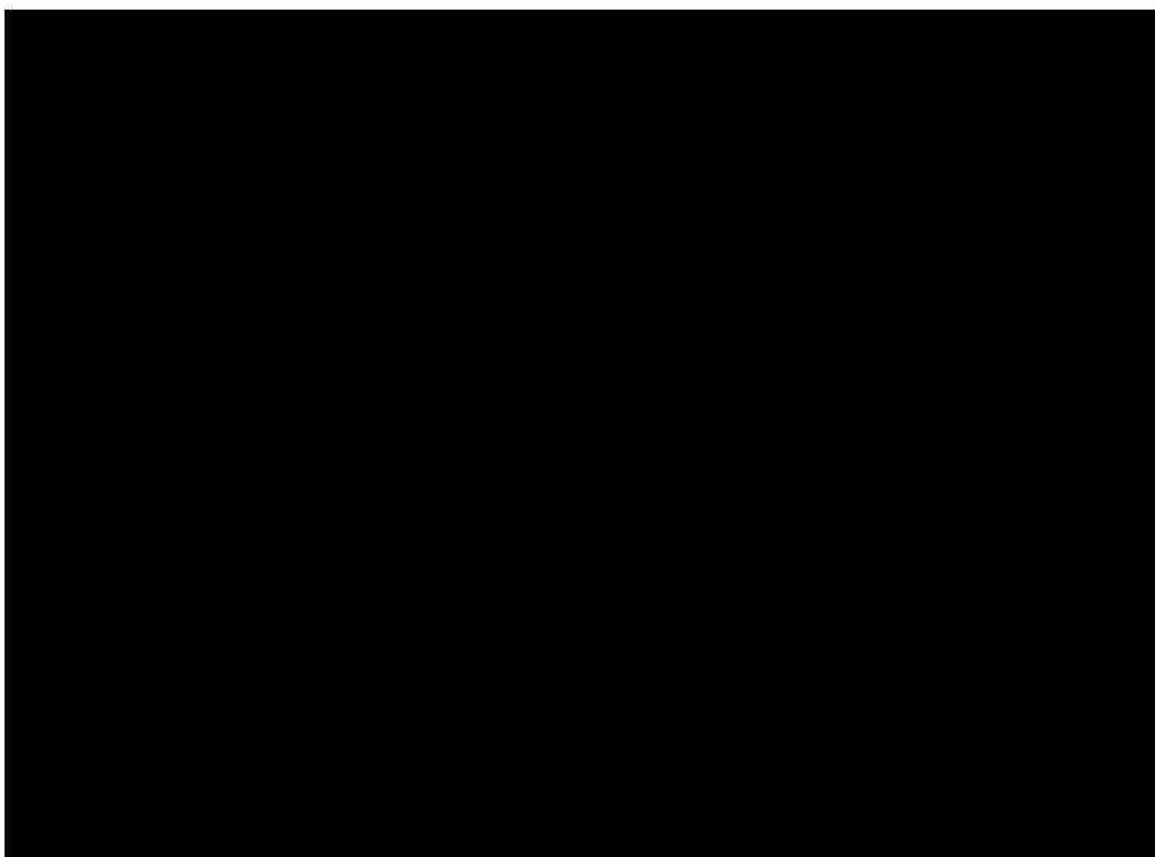
2) Weibulla



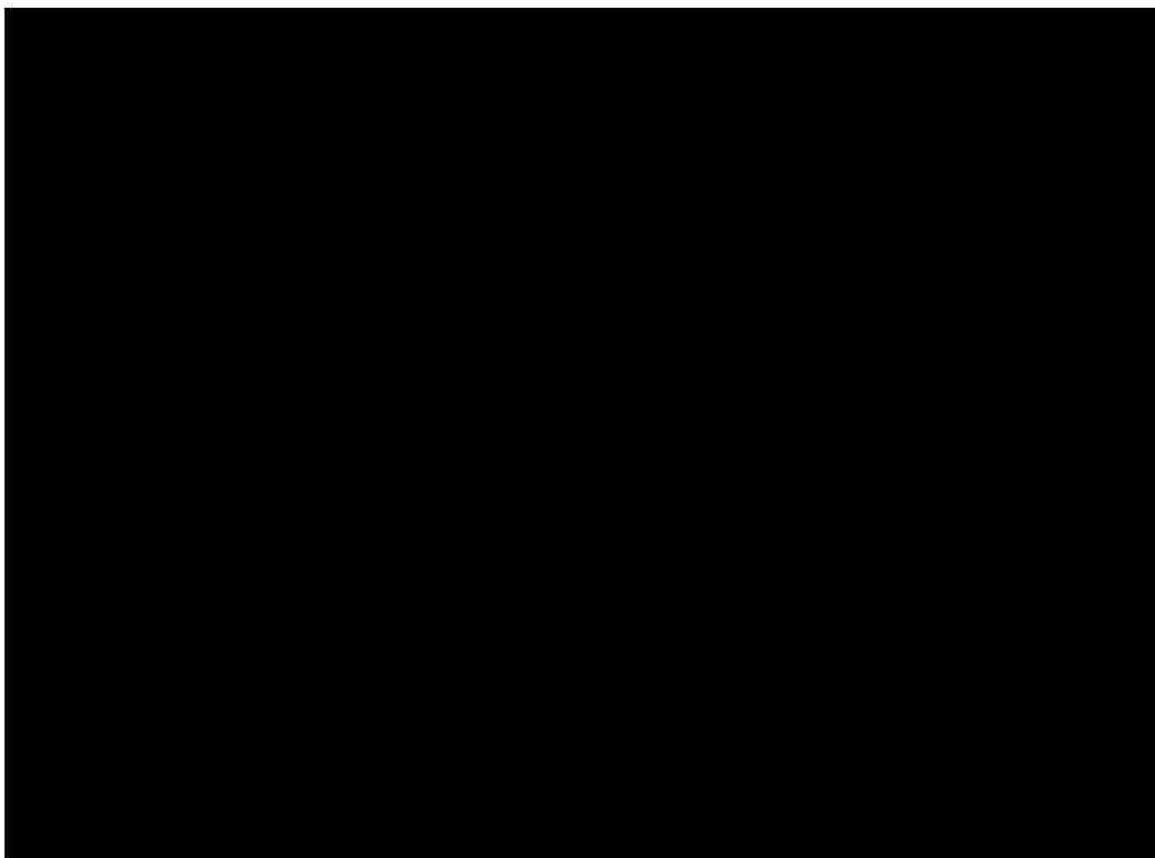
3) Logarytmiczno-normalny



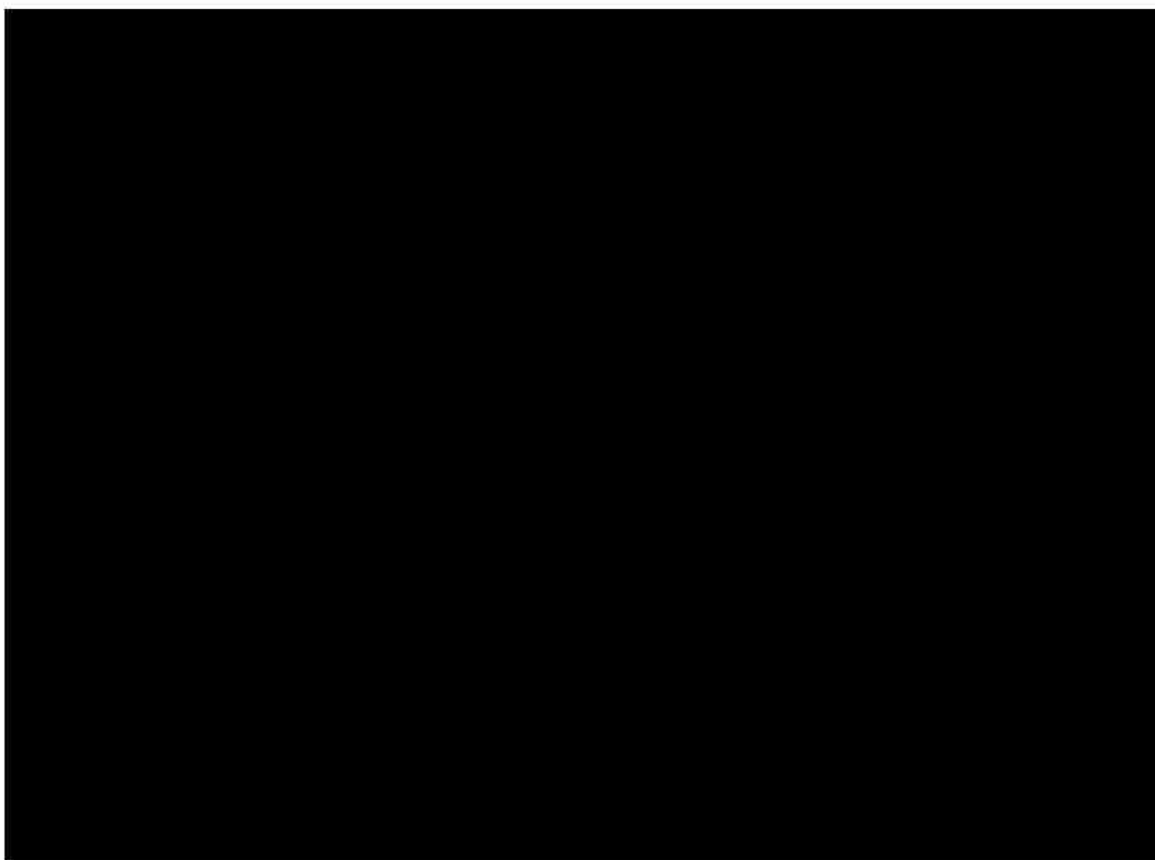
4) Log-logistyczny



5) Gompertza



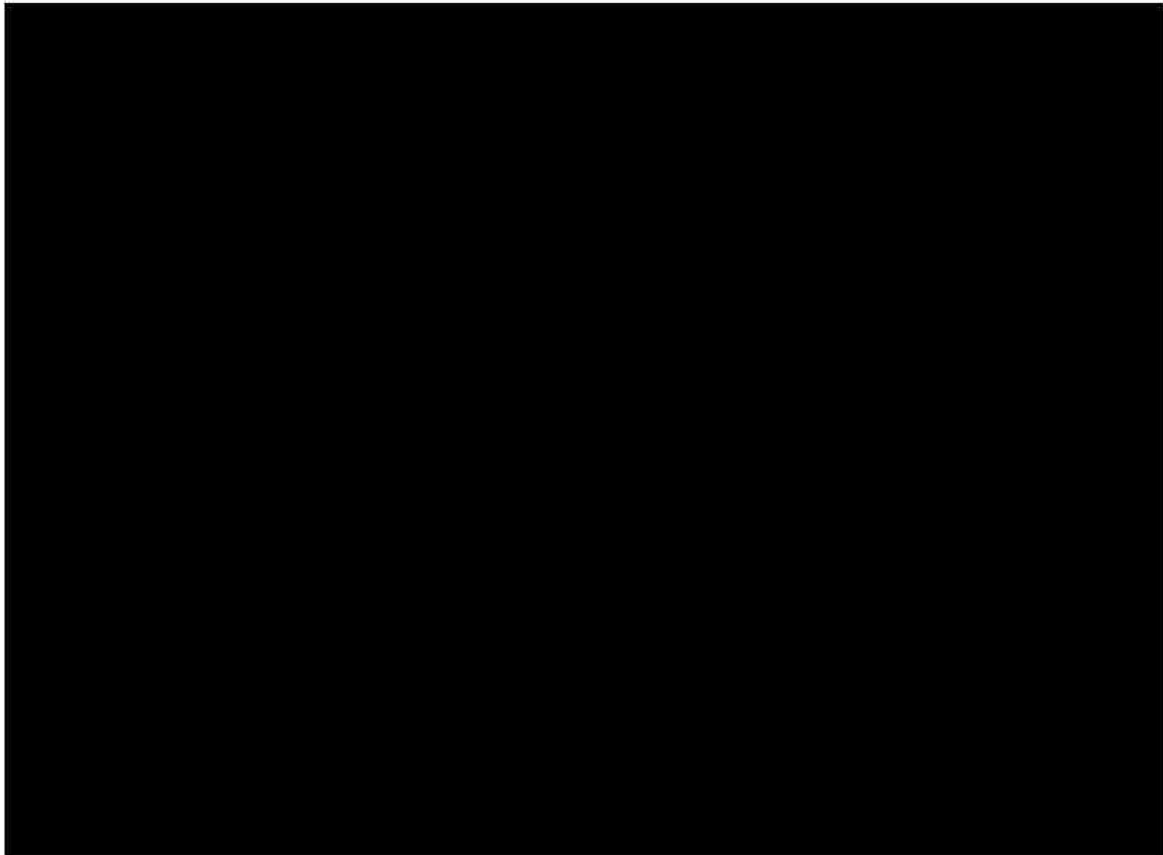
6) Uogólniony gamma



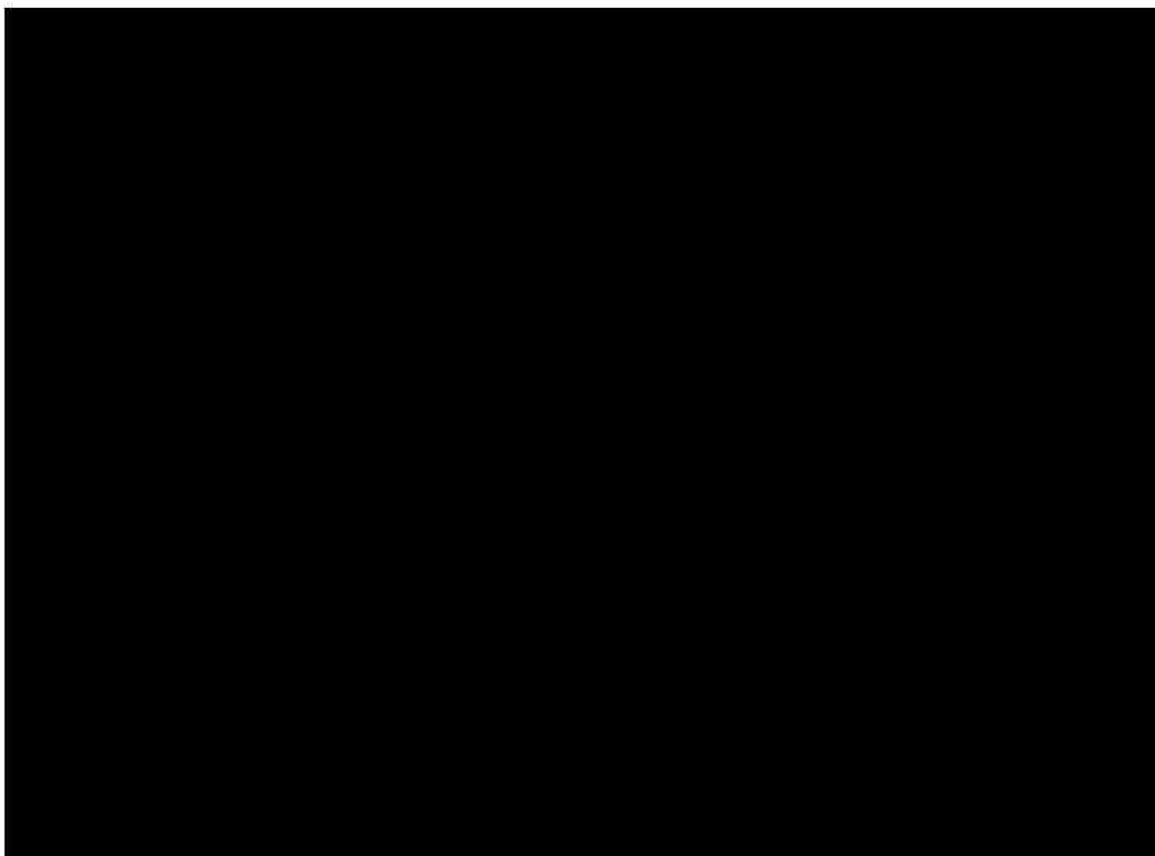
months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 14. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 26 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

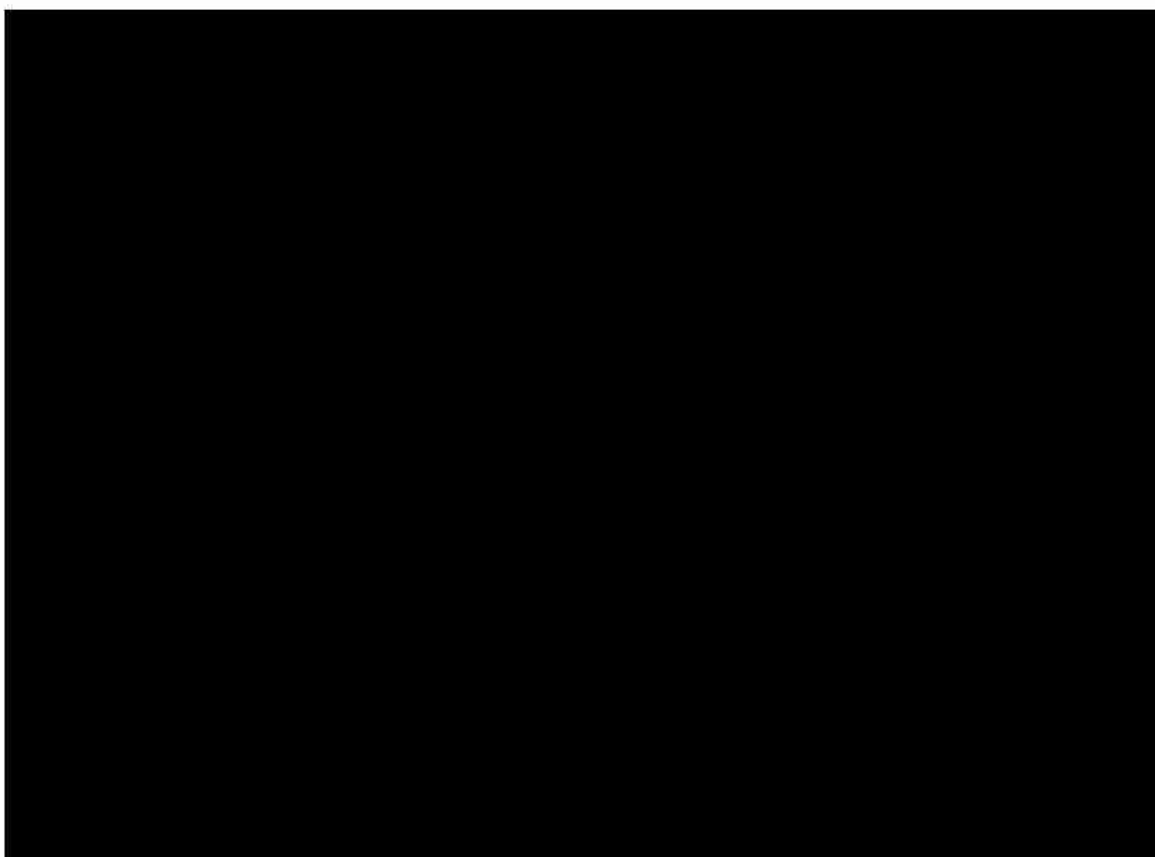
1) Wykładniczy



2) Weibulla



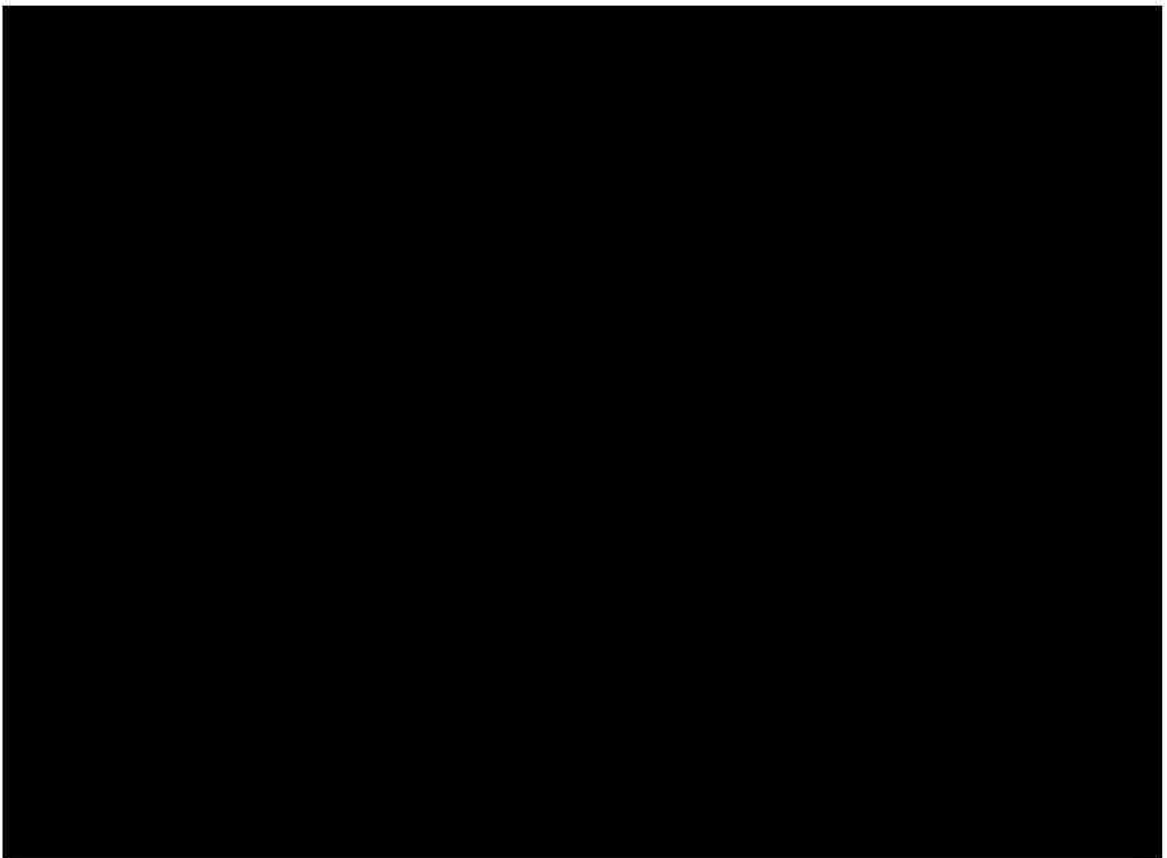
3) Logarytmiczno-normalny



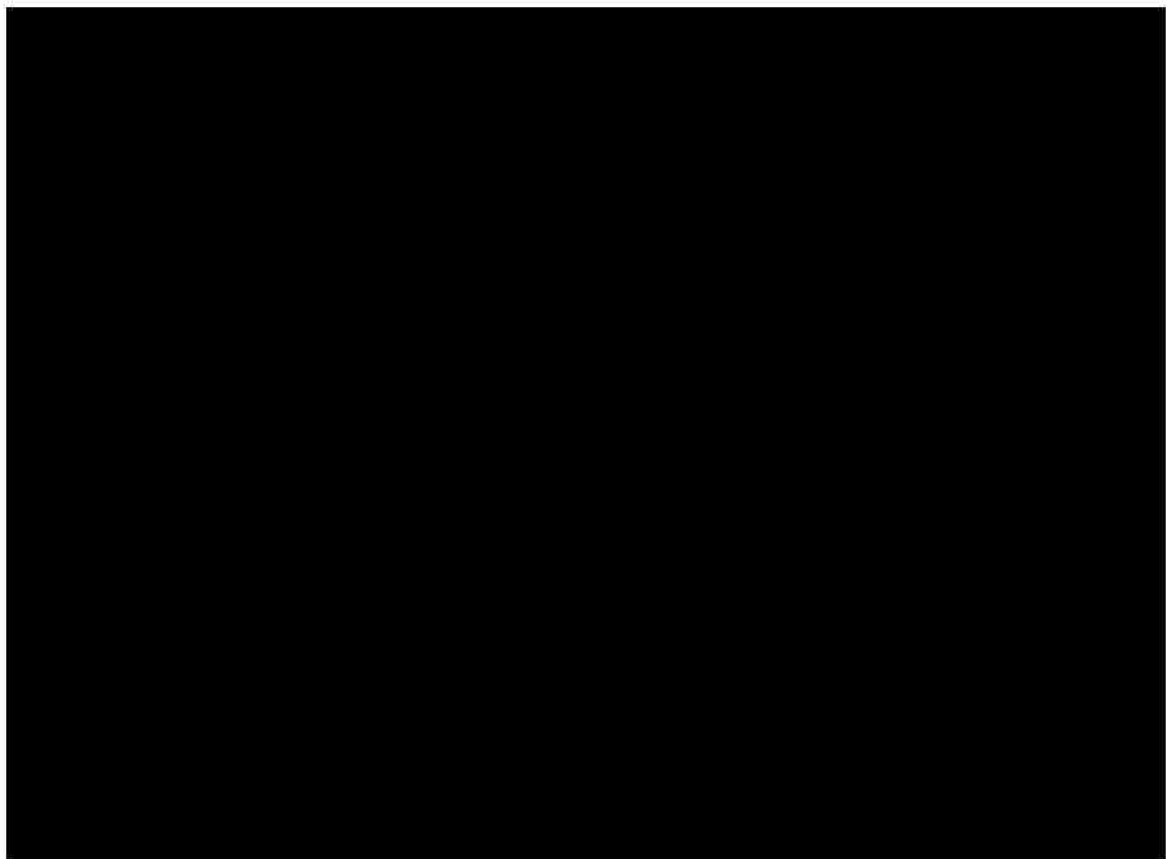
4) Log-logistyczny



5) Gompertza



6) Uogólniony gamma



months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Tab. 48. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przeżycia całkowitego vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
IC							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■

Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM OS”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

Rys. 15. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym dla przeżycia całkowitego vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Modele parametryczne od 26 miesiąca							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
Modele parametryczne od 25 miesiąca							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
Modele parametryczne od 24 miesiąca							
6	■	■	■	■	■	■	■

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■

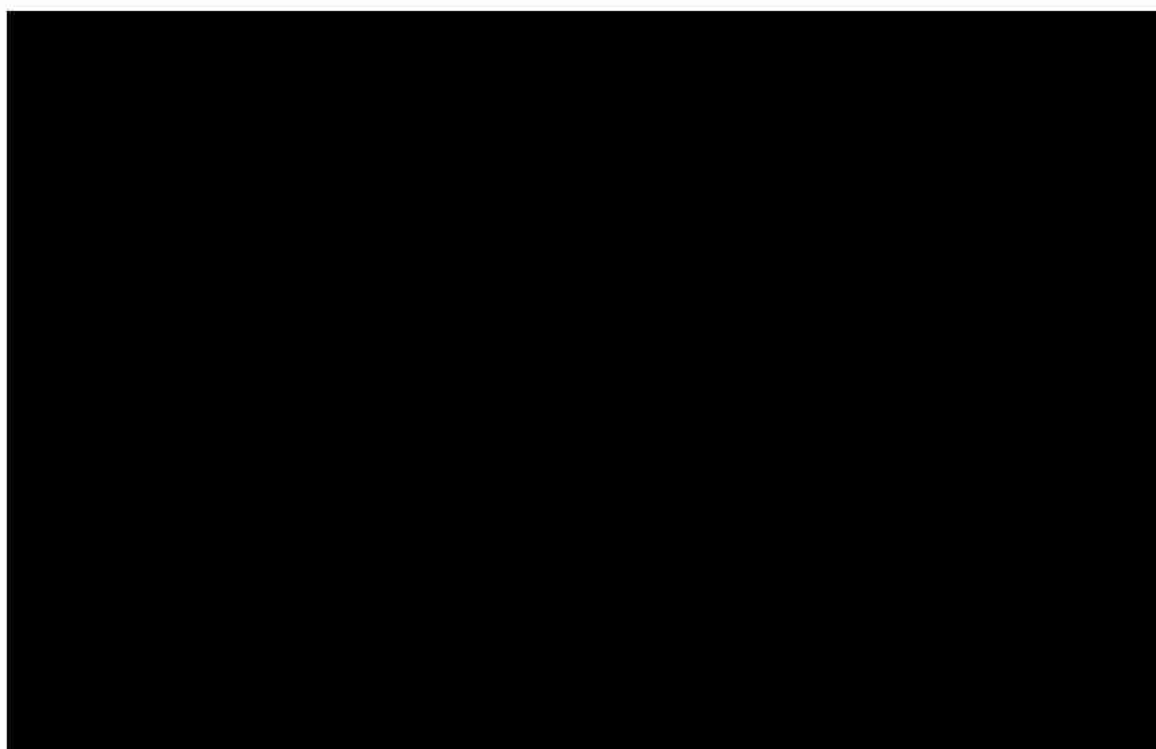
Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM OS”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

12.1.2 PFS

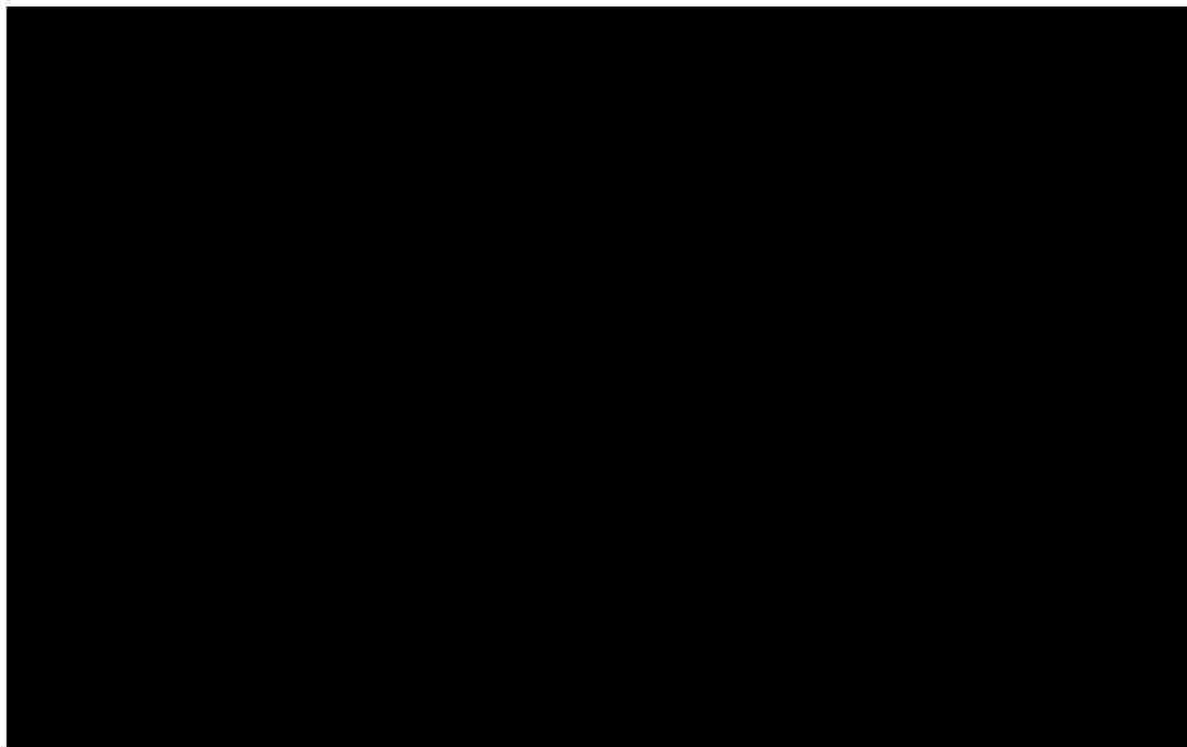
Wykresy do oceny wizualnej wyboru rozkładu

Rys. 16. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

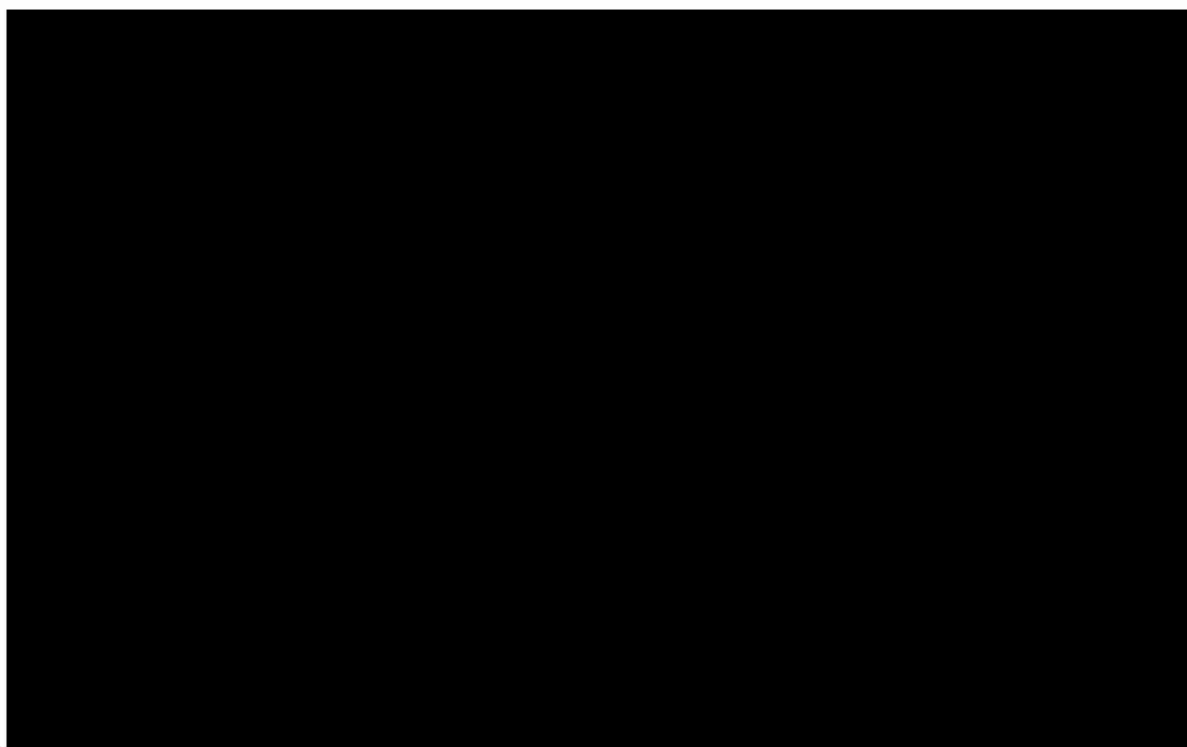
1) wykładniczy



1) Weibulla



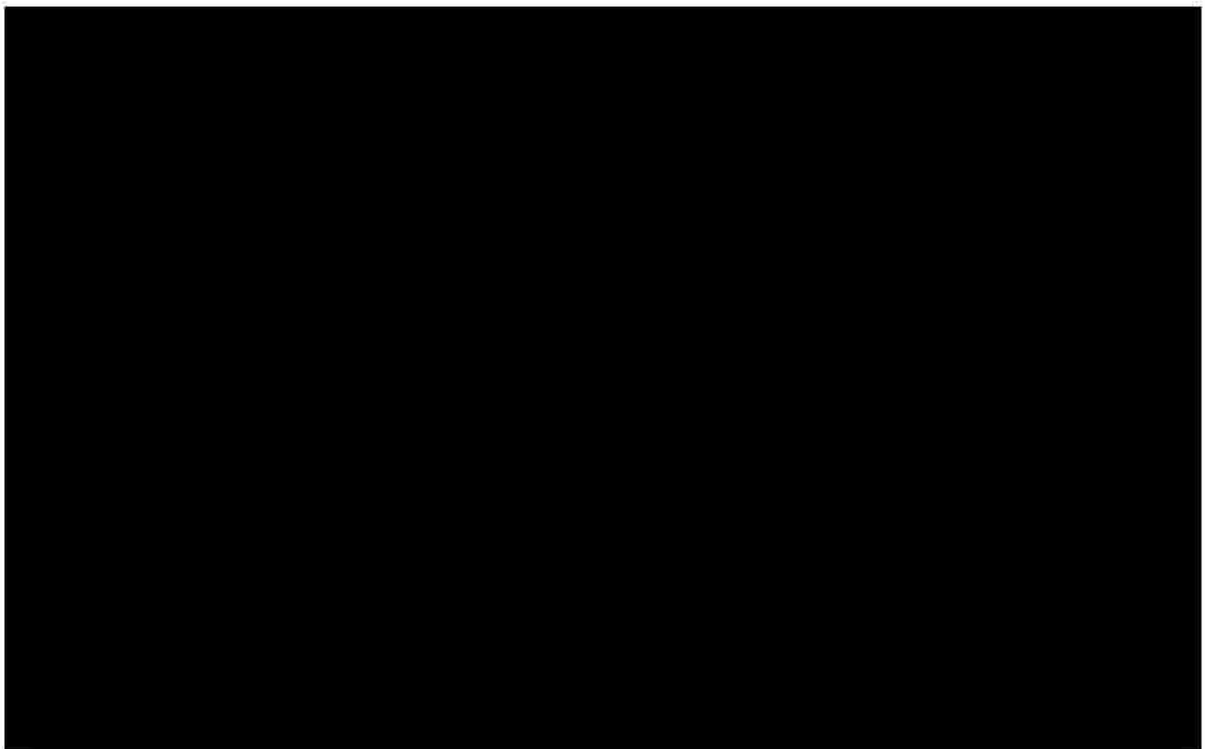
2) Logarytmiczno-normalny



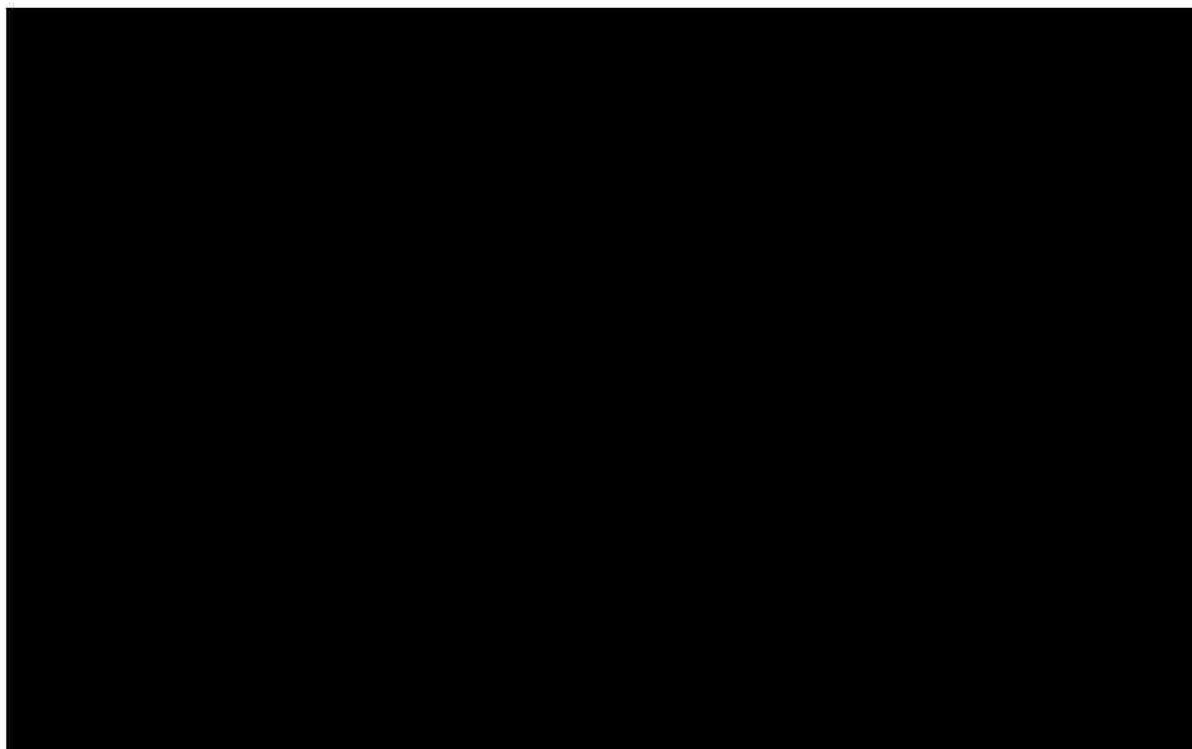
3) Log-logistyczny



4) Gompertza



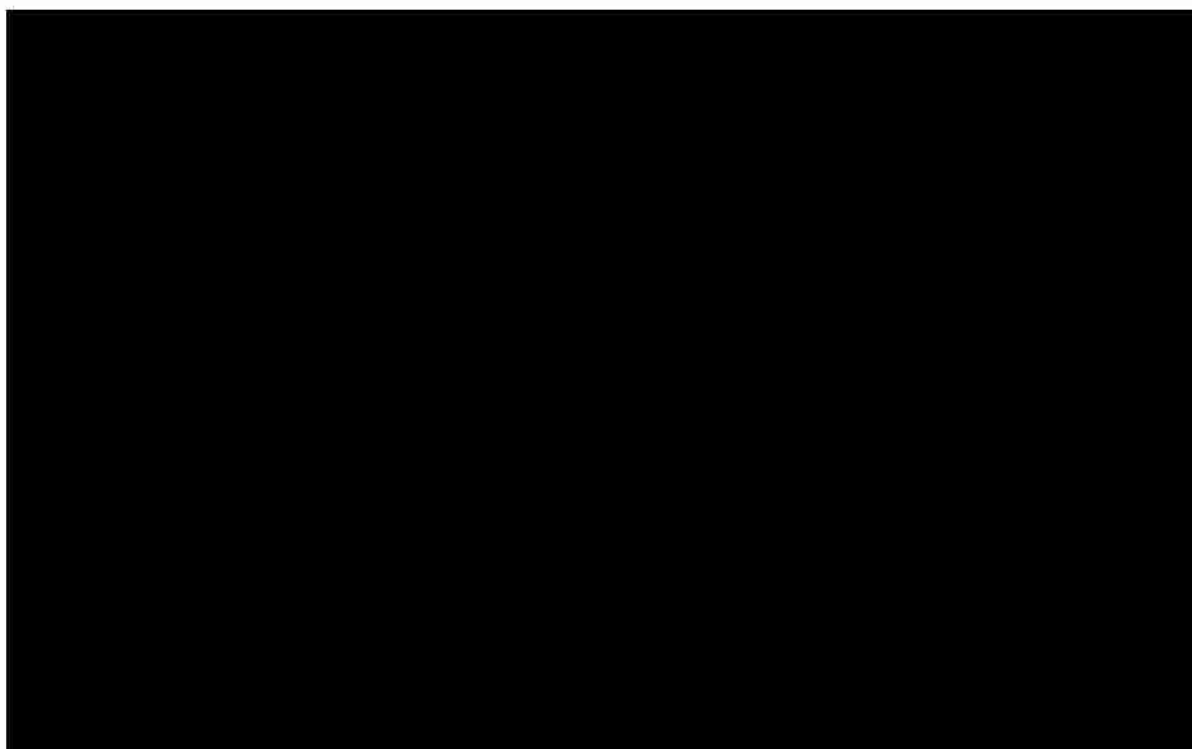
5) Uogólniony gamma



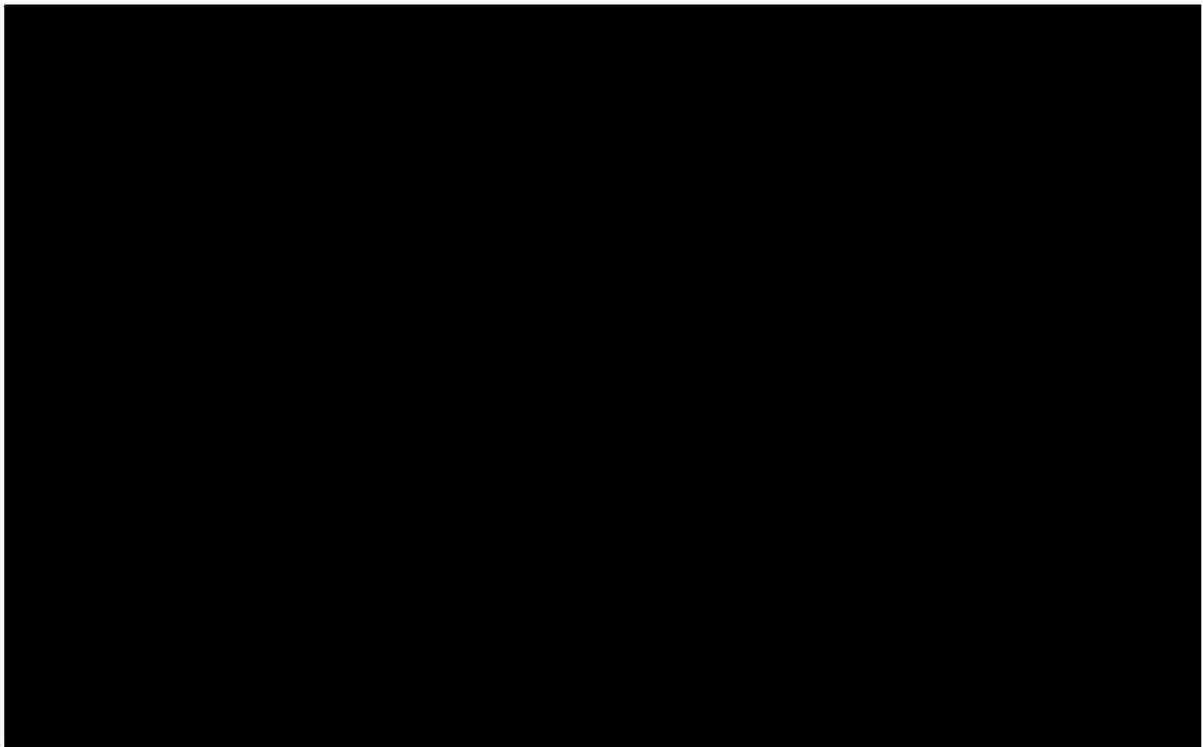
months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 17. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

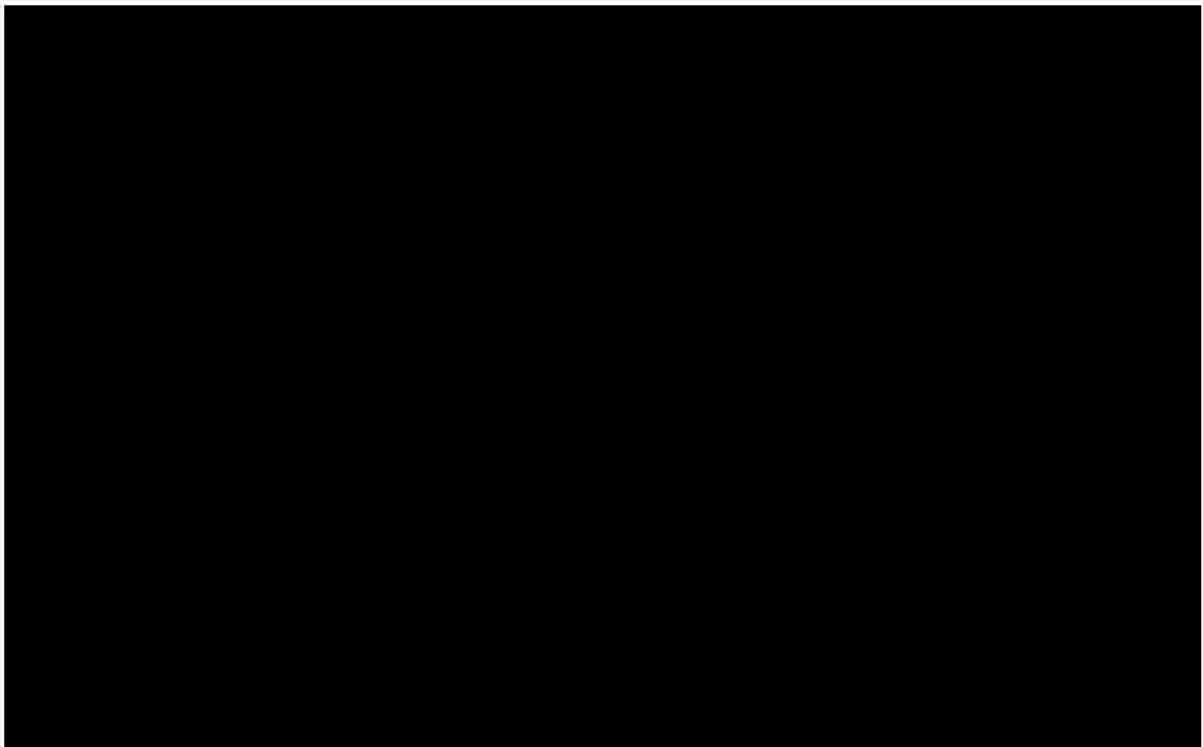
1) KM+wykładniczy



1) KM+Weibulla



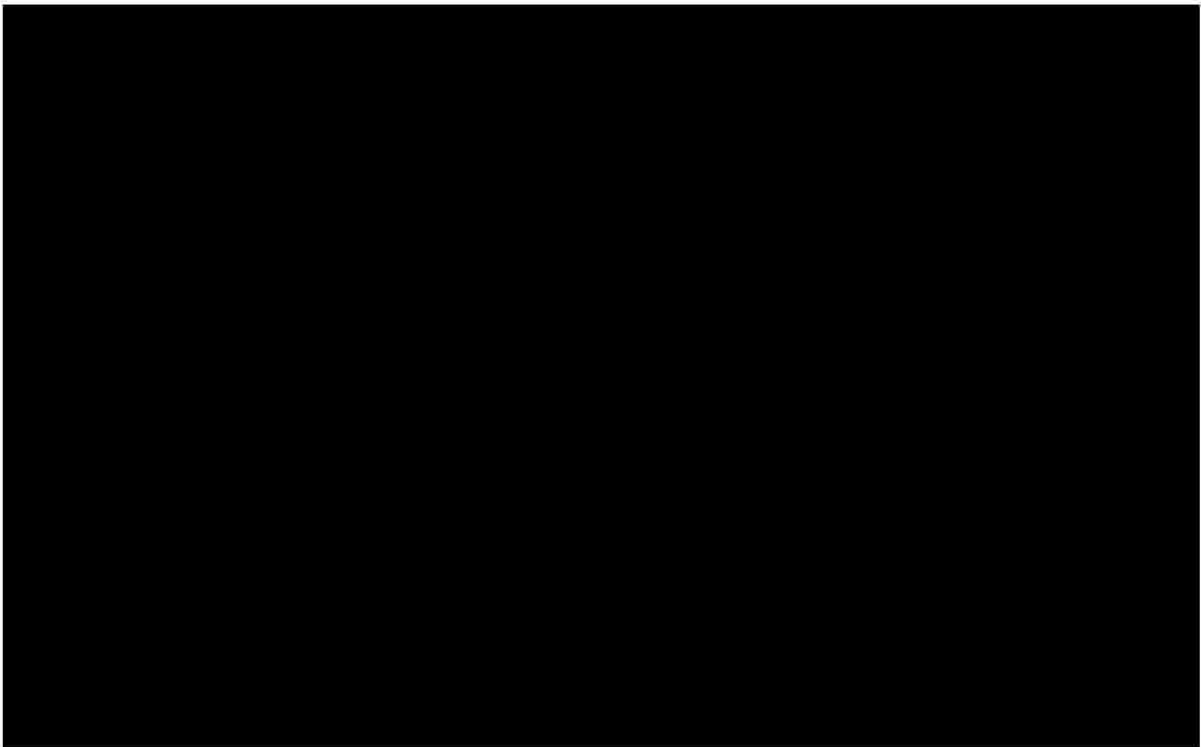
2) KM+Logarytmiczno-normalny



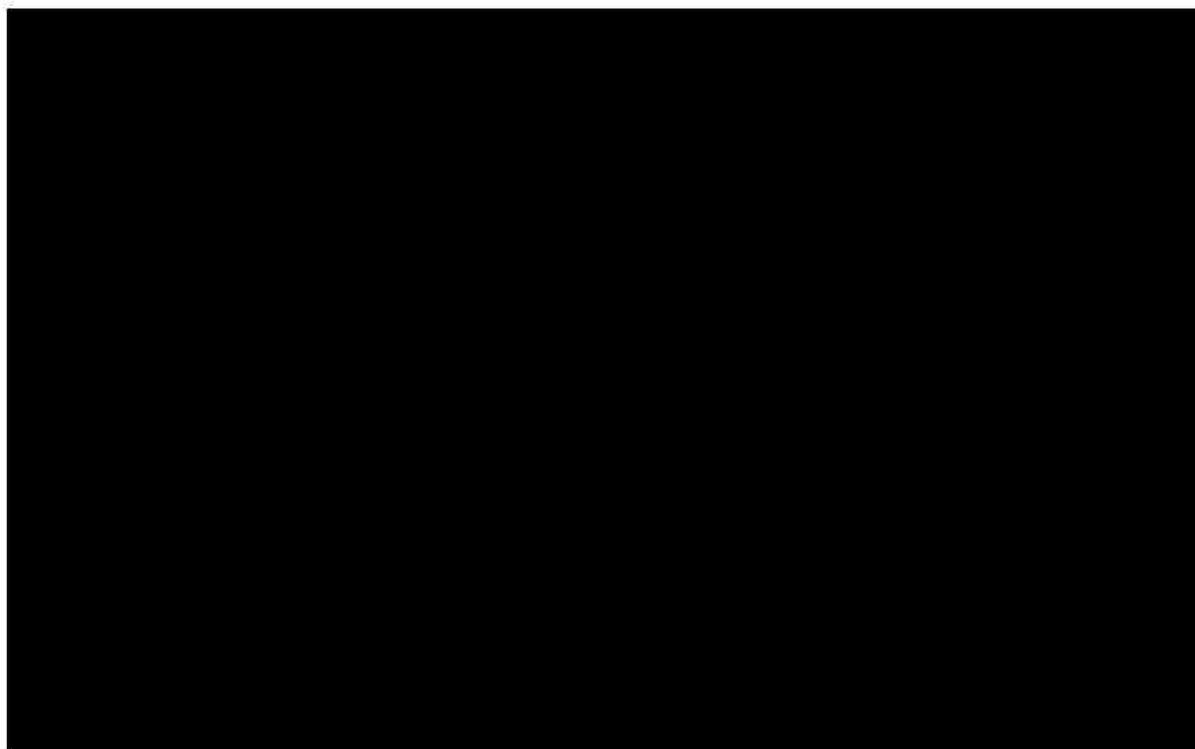
3) KM+Log-logistyczny



4) KM+Gompertza



5) KM+Uogólniony gamma



months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Dane dla porównania prawdopodobieństwa bycia leczonym z dopasowanych modeli z danymi PFS z badania

Tab. 49. Standardowe modele parametryczne dla przeżycia wolnego bez progresji choroby vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmicznie-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
IC							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48		■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■

Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM PFS”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

Tab. 50. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla przeżycia wolnego bez progresji choroby vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
IC							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48		■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■

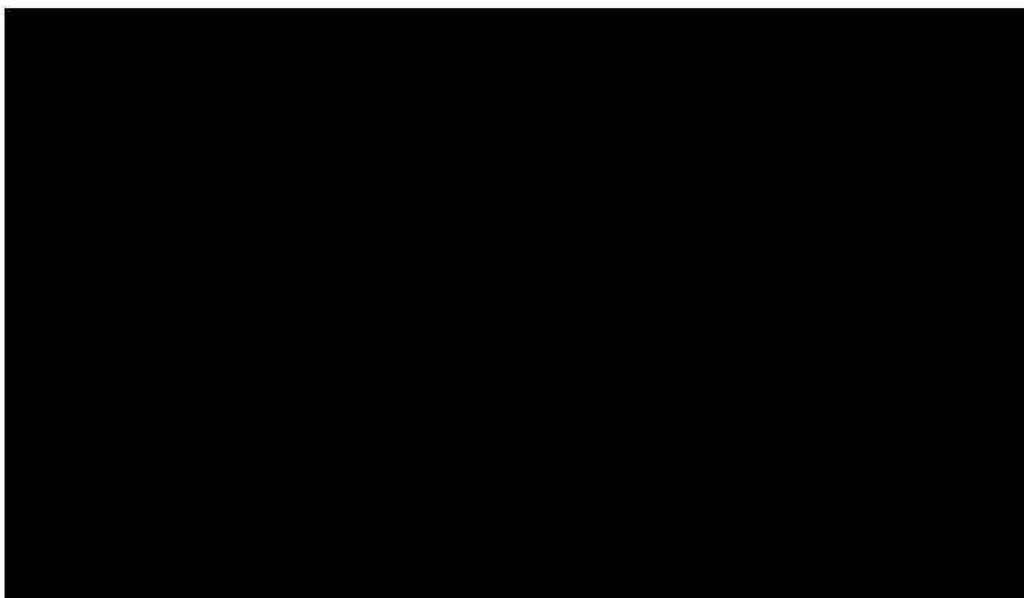
Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM PFS”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

12.1.3 TTD

Wykresy do oceny wizualnej wyboru rozkładu

Rys. 18. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

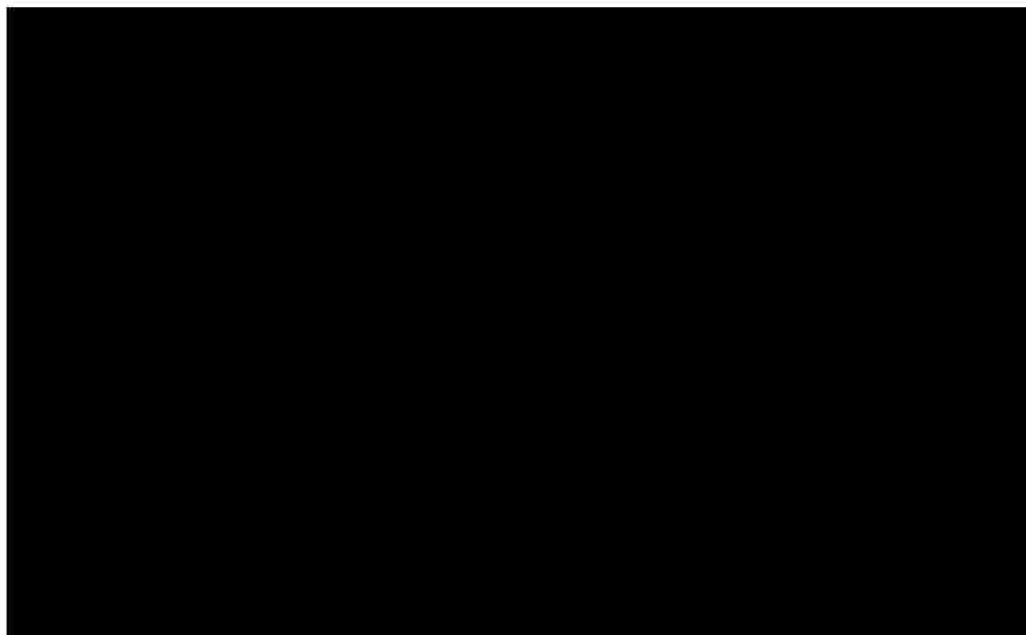
6) wykładniczy



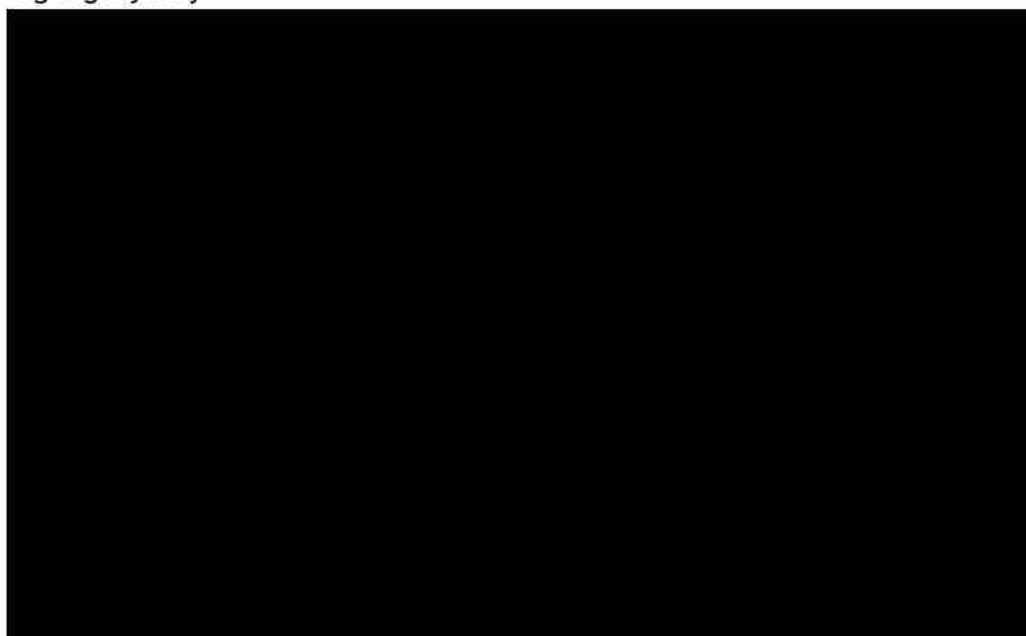
7) Weibulla



8) Logarytmiczno-normalny



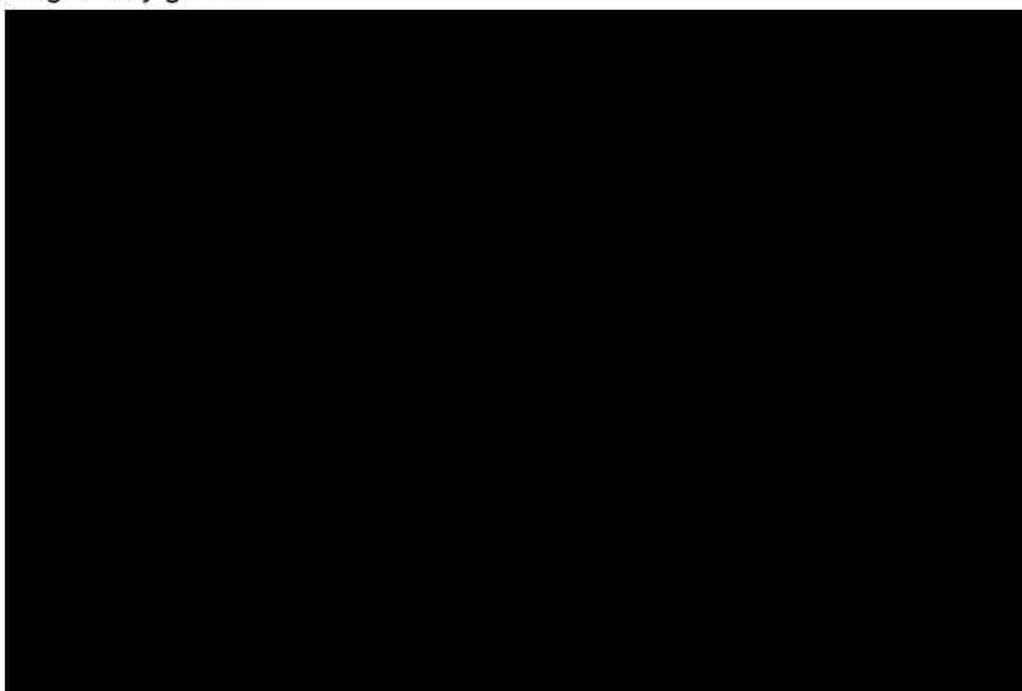
9) Log-logistyczny



10) Gompertza



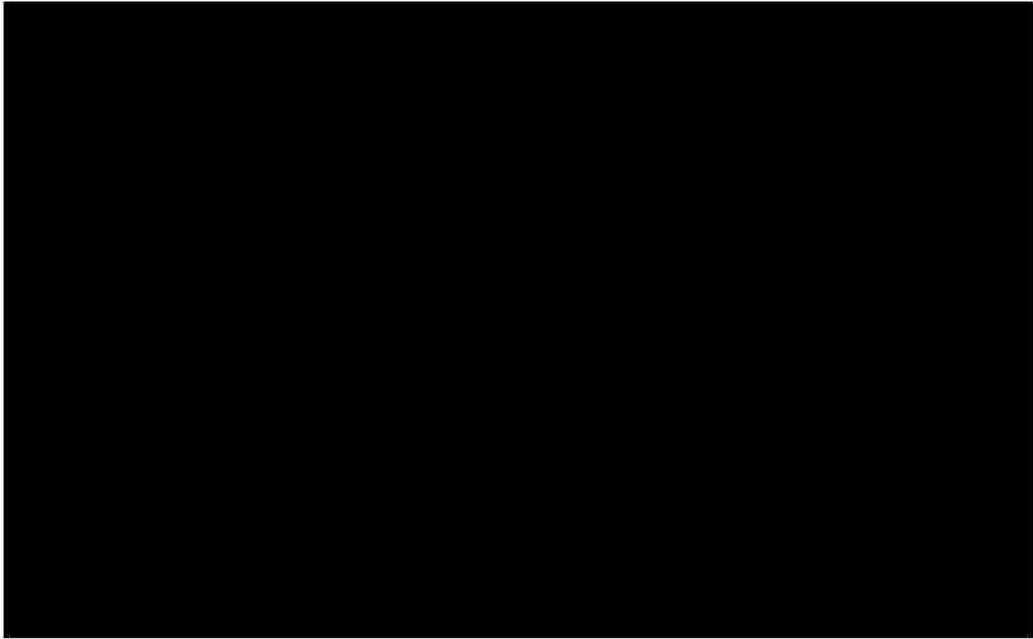
11) Uogólniony gamma



months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 19. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

6) KM+wykładniczy



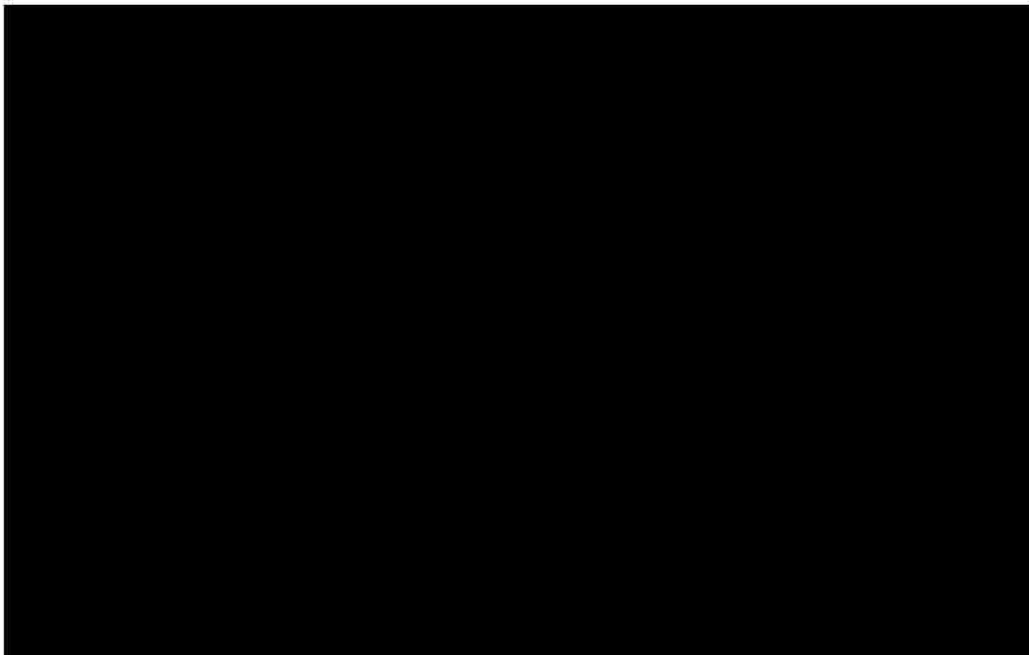
7) KM+Weibulla



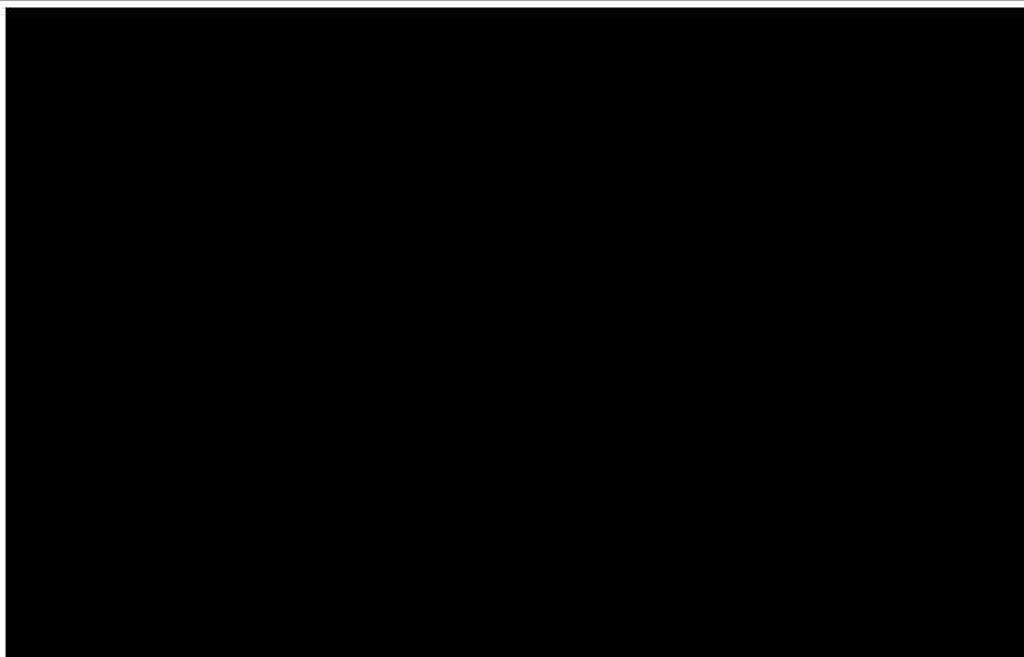
8) KM+Logarytmiczno-normalny



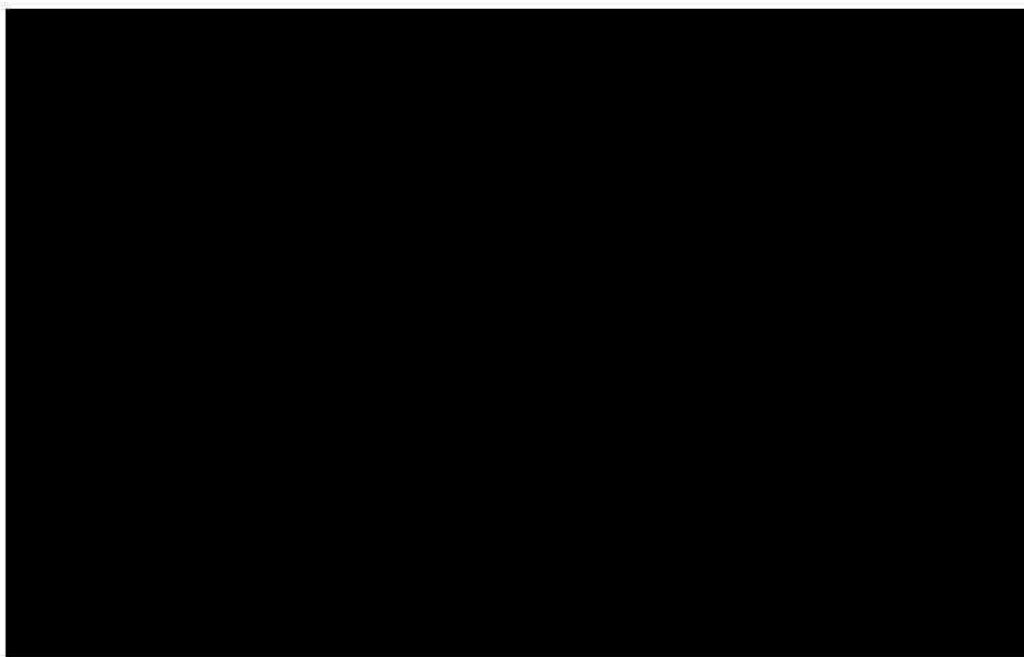
9) KM+Log-logistyczny



10) KM+Gompertza



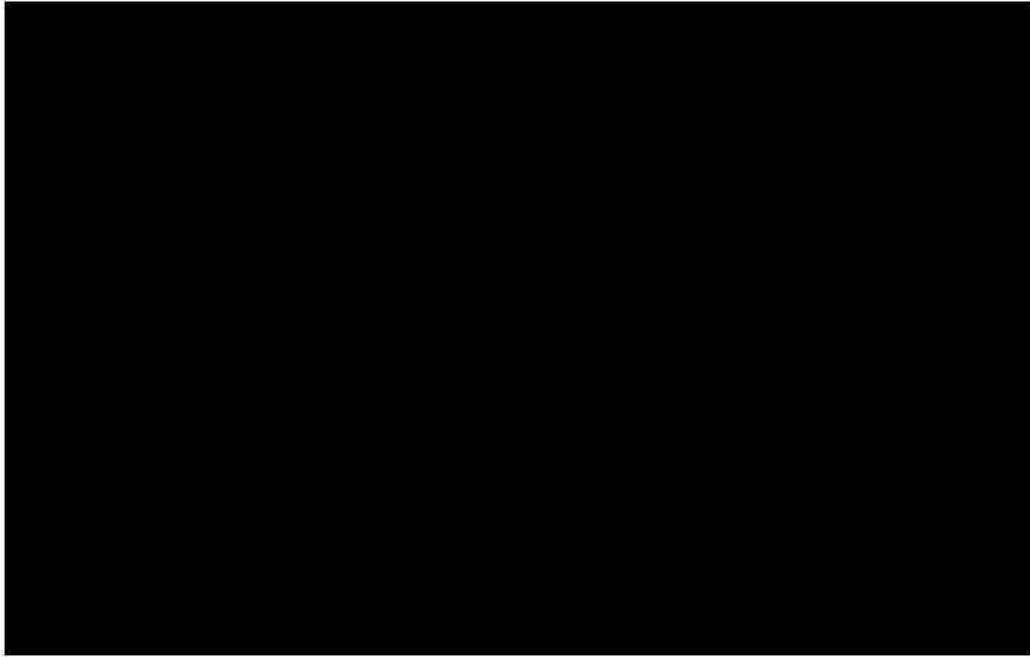
11) KM+Uogólniony gamma



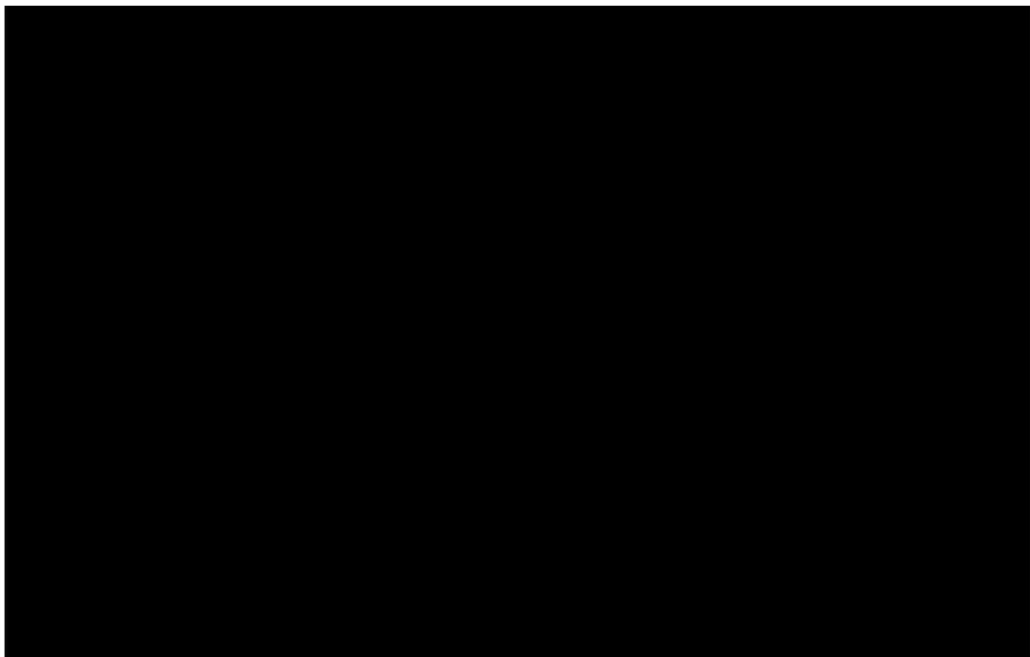
months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Rys. 20. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

2) KM+wykładniczy



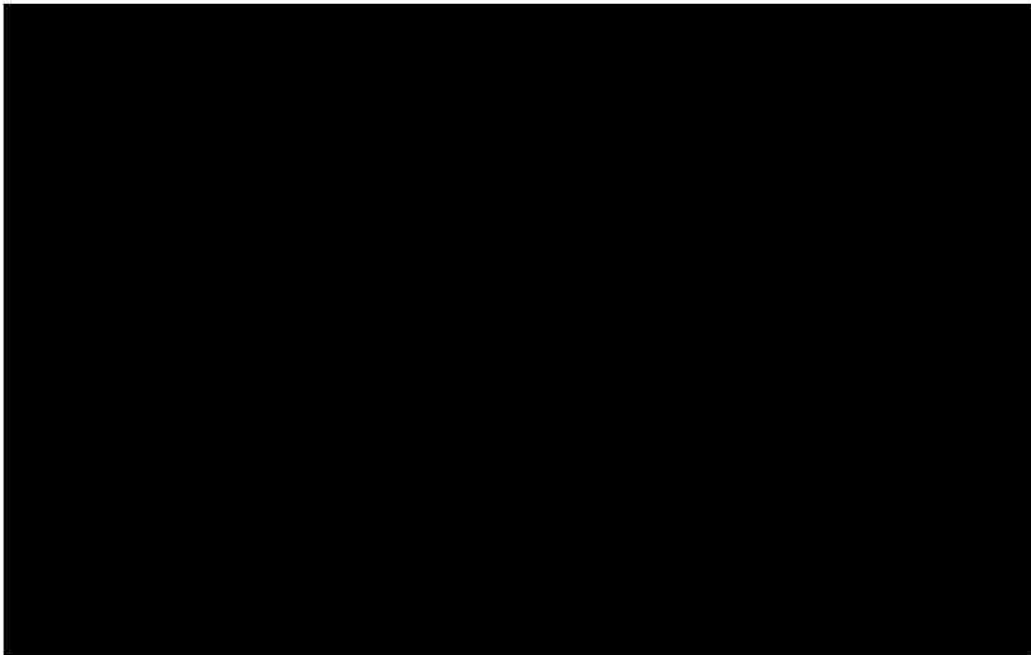
3) KM+Weibulla



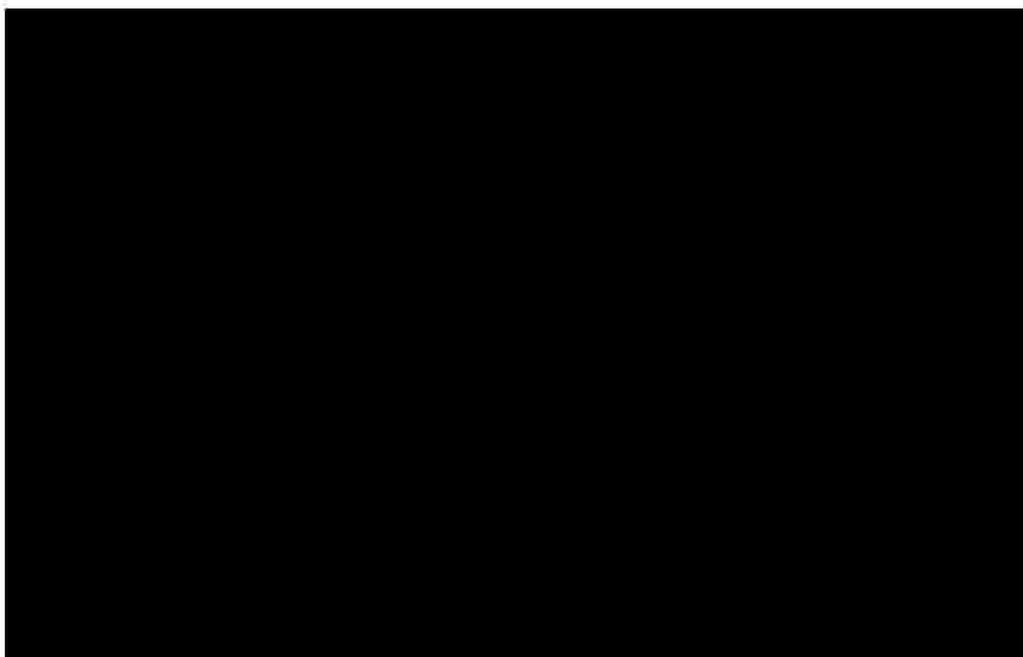
4) KM+Logarytmiczno-normalny



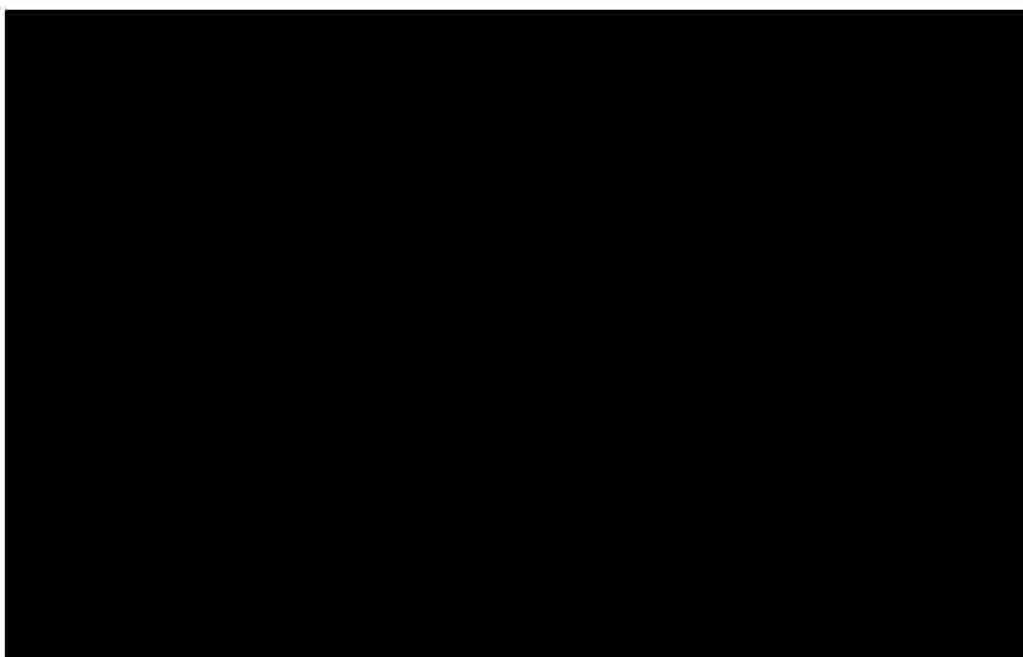
5) KM+Log-logistyczny



6) KM+Gompertza



7) KM+Uogólniony gamma



months - miesiące. Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „Model settings” w załączonym modelu.

Dane dla porównania prawdopodobieństwa bycia leczonym z dopasowanych modeli z danymi TTD z badania

Tab. 51. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6							
9							
12							
18							
24							
30							
36							
48							
60							
120							
Śr.TTD							
IC							
6							
9							
12							
18							
24							
30							
36							
48							
60							
120							
Śr.TTD							

Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM TTD”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

Tab. 52. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6							
9							
12							
18							

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmicznie-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120	I	■	■	■	■	■	■
Śr. TTD	■	■	■	■	■	■	■
IC							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36		■	■	■	■	■	■
48		■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
Śr. TTD	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM TTD”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

Tab. 53. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmicznie-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Tebentafusp							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36	■	■	■	■	■	■	■
48	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■
120	I	■	■	■	■	■	■

Miesiące	KM	Wykładniczy	Weibulla	Logarytmiczno-normalny	Log-logistyczny	Gompertza	Uogólniony gamma
Śr. TTD	■	■	■	■	■	■	■
IC							
6	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■
12	■	■	■	■	■	■	■
18	■	■	■	■	■	■	■
24	■	■	■	■	■	■	■
30	■	■	■	■	■	■	■
36		■	■	■	■	■	■
48		■	■	■	■	■	■
60		■	■	■	■	■	■
120		■	■	■	■	■	■
Śr. TTD	■	■	■	■	■	■	■

Źródło: dane Wnioskodawcy z zakładki „KM TTD”, „Tebentafusp” i „IC”, w załączonym modelu.

12.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności stosowania tebentafuspu w monoterapii w leczeniu systemowym pierwszej linii dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Ponadto przeszukano strony CADTH i NICE w poszukiwaniu analiz ekonomicznych dla tebentafuspu.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na liczbę wyników. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Przeszukano elektroniczne systemy baz z datą odcięcia 06.03.2026 r.. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla tebentafuspu w leczeniu czerniaka błony naczyniowej oka w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami (chemioterapia – również w ramach koszyka różnych terapii, którego składową jest chemioterapia w związku ze specyfiką choroby, dla której nie ma terapii preferowanej i w leczeniu stosowane są leki immunoonkologiczne stosowane standardowo w leczeniu czerniaka skóry),

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wyłączenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami na poszczególnych etapach.

Odnaleziono jedną publikację pełnotekstową (Luo 2023) oraz 2 raporty HTA (CADTH, NICE 2021) spełniające kryteria włączenia do analizy, które opisano w rozdz. 6.2.

Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Rys. 21. Pod diagramem umieszczono tabelę z badaniami włączonymi do analizy oraz tabelę z badaniami wykluczonymi z analizy.

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	286 669
#2	Cost allocation [MH]	2 020
#3	Cost-benefit analysis [MH]	100 656
#4	Cost control [MH]	34 732
#5	Cost savings [MH]	13 230
#6	Cost of illness [MH]	40 477
#7	Cost sharing [MH]	4 946
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	286 669
#9	tebentafusp [NM]	33
#10	tebentafusp [tw]	172
#11	#9 OR #10	172
#11	#8 AND #11	1

Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	103 703
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	222 701
#3	'Cost of illness'/exp	23 125
#4	'Cost control'/exp	83 989
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 423
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	398 376
#7	tebentafusp/exp	506
#8	tebentafusp	537
#9	#7 OR #8	537
#10	#6 AND #9	7

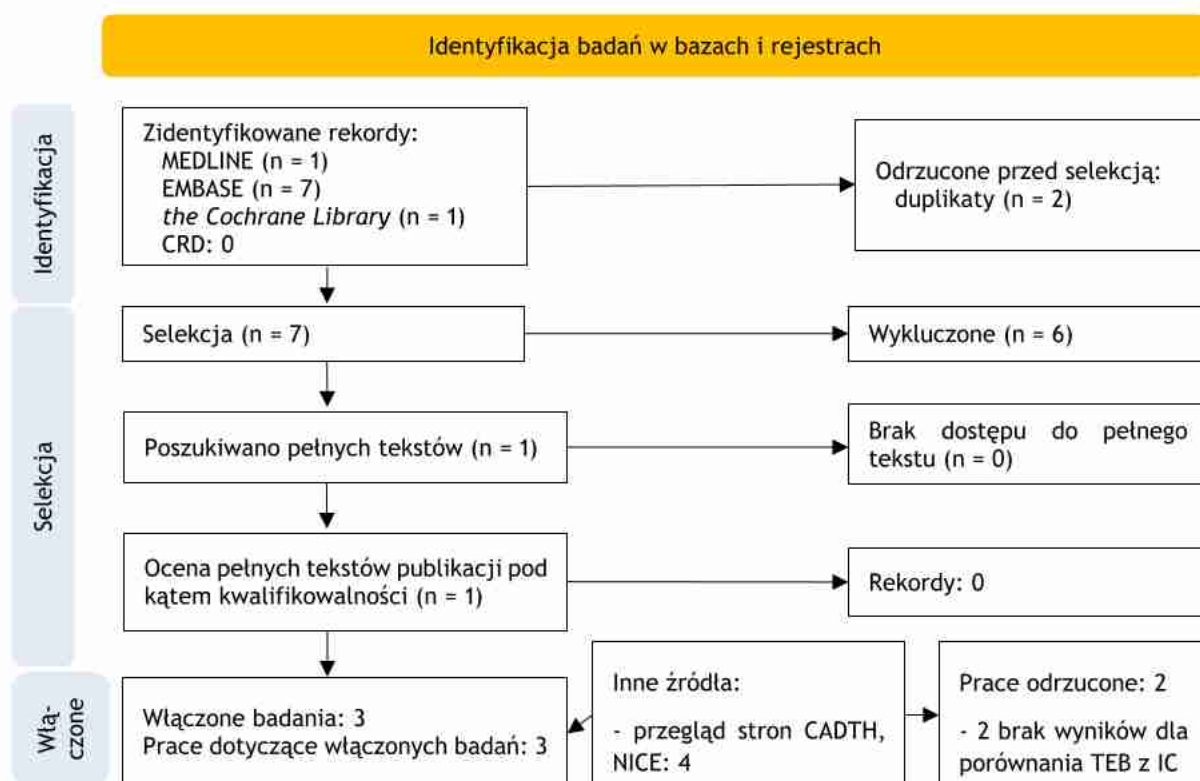
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	17 155
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	12 041
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	810
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	615
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 202
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	66
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17 155
#9	tebentafusp	45
#13	#8 AND #9	1

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 26.01.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	tebentafusp	0

Rys. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla tebentafuspu (diagram PRISMA).



Tab. 58. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Luo 2023	Luo S, et al. Cost-effectiveness analysis of an orphan drug tebentafusp in patients with metastatic uveal melanoma and a call for value-based pricing. <i>Melanoma Res.</i> 2023 Dec 1;33(6):525-531. doi: 10.1097/CMR.0000000000000919. Epub 2023 Aug 25.
2	CADTH	(2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Review. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
3	NICE 2021	(2021). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.

Tab. 59. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1 (NICE 2022)	(2022). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.	Brak wyników dla porównania TEB z IC
2 (NICE 2024)	(2024). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.	Brak wyników dla porównania TEB z IC

12.3 Przegląd systematyczny użyteczności

W związku z tym, że model uwzględnia użyteczności stanów zdrowia (w oparciu o wyniki dedykowanego niniejszemu problemowi decyzyjnemu badania IMCgp100-202), analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z UM z datą odcięcia 06.03.2026 r.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania zawierające wartości typów użyteczności analizowanych w modelu w populacji chorych z UM (tj. użyteczność na leczeniu i bez leczenia lub w zależności od czasu do zgonu albo w związku ze ZN w grupie TEB lub kontroli), w języku polskim lub angielskim.

Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D oraz niespełnienie kryteriów włączenia.

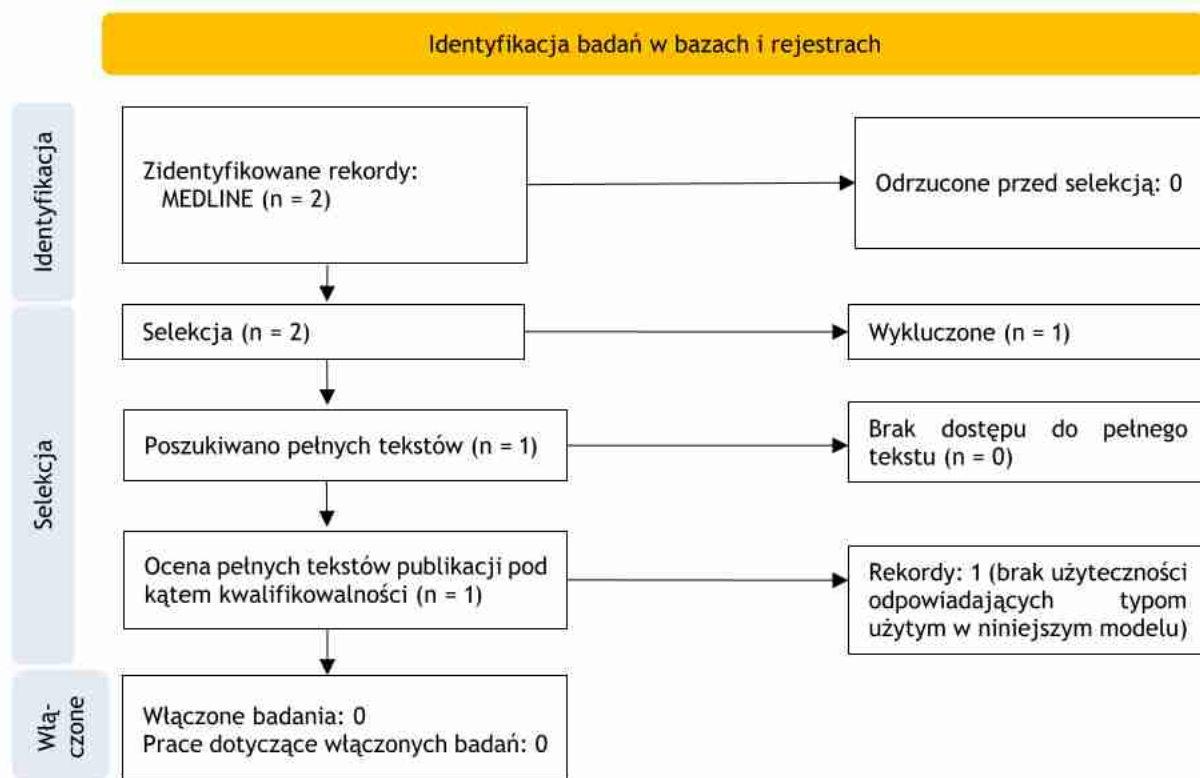
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami na poszczególnych etapach.

Do 06.03.2026 r. nie odnaleziono prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Diagram wg PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rys. Pod diagramem umieszczono tabelę z badaniami włączonymi do analizy oraz tabelę z badaniami wykluczonymi z analizy.

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w UM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 06.03.2026 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Uveal melanoma [mesh]	2 479
#2	Uveal melanoma [tw]	6 367
#3	Choroidal [tw]	34 910
#4	Ciliary body [tw]	12 144
#5	Iris [tw]	32 748
#6	#3 OR #4 OR #5	73 765
#7	Melanoma [tw]	174 212
#8	#6 AND #7	5 546
#9	#1 OR #2 OR #8	10 420
#10	EQ-5D OR EQ5D OR (EQ AND 5D) OR euroqol	22 421
#11	#8 AND #10	2

Rys. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka (diagram).



Tab. 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	-	-

Tab. 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
-	Bagge RO, et al. Survival and Quality of Life After Isolated Hepatic Perfusion With Melphalan as a Treatment for Uveal Melanoma Liver Metastases: Final Results From the Phase III Randomized Controlled Trial SCANDIUM. Ann Surg. 2025 Jul 1;282(1):100-107. doi: 10.1097/SLA.0000000000006255. Epub 2024 Feb 29.	Brak użyteczności odpowiadających typom użytym w niniejszym modelu

12.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	12.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 8.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 8.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 8.2	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1 (podrozdziały), 5.2 (podrozdziały), 5.3, 7.1, 7.2	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1 (podrozdziały), 5.2 (podrozdziały), 5.3, 7.1, 7.2	Tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	Załączony do analizy	tak
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	3, 8 (podrozdziały)	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3, 8 (podrozdziały)	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	-	nie dotyczy
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4.5	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	12.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.1 (podrozdziały), 5.2 (podrozdziały), 7.1, 7.2	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.1 (podrozdziały), 5.2 (podrozdziały), 7.1, 7.2	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4.4, 8 (podrozdziały)	tak (w BC)
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	8.2	w ramach DSA (praktycznie tożsama z perspektywą NFZ)
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4.5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.2, 12.3	tak
13	Ogólne adnotacje		
	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat struktury modelu.....	17
Rys. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla obu punktów odcięcia (u góry DCO z 2020 r.; po środku DCO z 2021; na dole DCO z 2023; Nathan 2021, raport EMA, Hassel 2023).	21
Rys. 3. Całkowite przeżycie (OS) u pacjentów leczonych dakarbazyną (DTIC) lub schematami leczenia zawierającymi DTIC w pierwszej linii i chemioterapią w monoterapii oraz u pacjentów leczonych tebentafuspem* (Rutkowski 2024).	24
Rys. 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT dla obu punktów odcięcia: na górze DCO z 2020 r.; na dole DCO z 2023 r.(Nathan 2021, Hassel 2023)	27
Rys. 5. Krzywa Kaplana-Meiera czasu do przerywania leczenia dla populacji ITT (DCO czerwiec 2023).....	30
Rys. 6. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerywania leczenia w populacji ITT dla DCO czerwiec 2023.	31
Rys. 7. Przeżycie wolne od progresji i czas do przerywania leczenia w populacji ITT dla DCO październik 2020 r. (po lewej IC, po prawej tebentafusp; NICE 2021).	32
Rys. 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	76
Rys. 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - krzywa akceptowalności. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	76
Rys. 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY. Analiza bez uwzględnienia RSS.	77
Rys. 11. Standardowe modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	90
Rys. 12. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 24 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	94
Rys. 13. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 25 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	97
Rys. 14. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym od 26 miesiąca dla przeżycia całkowitego w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	101
Rys. 15. Modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym dla przeżycia całkowitego vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	105
Rys. 16. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerywania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	106
Rys. 17. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla czasu do przerywania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	109
Rys. 18. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerywania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	114
Rys. 19. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w	

ramieniu TEB dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w
czerwcu 2023 r. 116

Rys. 20. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w
czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB
dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r. 119

Rys. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla
tebentafuspu (diagram PRISMA). 127

Rys. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności
stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej oka (diagram)..... 130

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	10
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Kimmtrak® (bez RSS).	13
Tab. 3. Proponowana cena preparatu Kimmtrak® z RSS.	13
Tab. 4. Schemat dawkowania interwencji i komparatora.....	15
Tab. 5. Charakterystyka pacjentów w modelu.	16
Tab. 6. Mediana przeżycia całkowitego w populacji ITT.	22
Tab. 7. OS – rozkłady wybrane do analizy w ramieniu IC.....	23
Tab. 8. Porównanie przeżycia całkowitego dla wybranych punktów czasowych w badaniu Rutkowski 2024* i w modelu ekonomicznym w analizie podstawowej. Modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w ramieniu tebentafuspu w populacji ITT dla punktu odcięcia w październiku 2020 r. vs krzywa Kaplana-Meiera.	25
Tab. 9. OS – rozkłady wybrane do analizy w ramieniu TEB.	26
Tab. 10. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT.	27
Tab. 11. Dobroć dopasowania według AIC i BIC: standardowe modele parametryczne dla przeżycia wolnego od progresji w populacji ITT w ramieniu TEB IC.	29
Tab. 12. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu i IC.	32
13. TTD – rozkłady wybrane do analizy.....	33
Tab. 14. Odsetki zdarzeń niepożądanych włączonych do modelu.*.....	34
Tab. 15. Harmonogram zbierania danych dotyczących jakości życia - badanie IMGgp100-202*.	37
Tab. 16. Zestawienie braków danych EQ-5D - badanie IMCgp100-202 (DCO październik 2020).	38
Tab. 17. Wartości użyteczności na podstawie badania IMCGP100-202 (DCO październik 2020).	40
Tab. 18. Wartość użyteczności przyjęte na podstawie czasu do zgonu.	41
Tab. 19. Wartości spadków użyteczności wykorzystane do modelowania wpływu zdarzeń niepożądanych (NICE 2021).	41
Tab. 20. Koszt tebentafuspu.	43
Tab. 21. Koszt dakarbazyny wg Obwieszczenia MZ.	43
Tab. 22. Koszt testu HLA-A*02:01 w ramieniu tebentafuspu.	45
Tab. 23. Koszty podania leków.	46
Tab. 24. Koszty terapii w kolejnych liniach.	47
Tab. 25. Koszty stanów zdrowia.	48
Tab. 26. Koszty opieki końca życia (jednorazowy).	49
Tab. 27. Odsetek pacjentów leczonych z powodu zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.	50

Tab. 28. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych.	51
Tab. 29. Średni ważony koszt zdarzeń niepożądanych według ramienia leczenia.....	52
Tab. 30. Zestawienie zmiennych zastosowanych w modelu ekonomicznym.	53
Tab. 31. Procedura walidacji modelu.	55
Tab. 32. Zestawienie porównania wyników modelowania z danymi klinicznymi.	57
Tab. 33. Porównanie analiz ekonomicznych dla tebentafuspu vs wybór badacza u chorych z wcześniej nieleczonym mUM.....	58
Tab. 34. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	63
Tab. 35. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	67
Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	68
Tab. 37. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.	69
Tab. 38. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza z uwzględnieniem RSS.....	69
Tab. 39. Wyniki kosztowe w podziale na kategorie kosztów (PLN/pacjenta) - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.....	70
Tab. 40. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa. Analiza bez uwzględnienia RSS.	70
Tab. 41. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS. ...	72
Tab. 42. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS. ..	73
Tab. 43. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza z uwzględnieniem RSS.	75
Tab. 44. Wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza bez uwzględnienia RSS.	77
Tab. 45. Wyniki analizy progowej.	78
Tab. 46. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: standardowe modele parametryczne dla przeżycia całkowitego w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu i IC.	90
Tab. 47. Dobroć dopasowania według kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego: modele parametryczne zastosowane w podejściu przedziałowym dla przeżycia całkowitego w populacji ITT w ramieniu tebentafuspu.	90
Tab. 48. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przeżycia całkowitego vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	104
Tab. 49. Standardowe modele parametryczne dla przeżycia wolnego bez progresji choroby vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	112
Tab. 50. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla przeżycia wolnego bez progresji choroby vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	113

Tab. 51. Standardowe modele parametryczne dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	123
Tab. 52. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i 25% w ramieniu TEB dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	123
Tab. 53. Model hybrydowy w postaci krzywej KM + rozkładu parametrycznego od punktu w czasie, w którym jedynie 15% pacjentów pozostawało w grupie ryzyka w ramieniu IC i TEB dla czasu do przerwania leczenia vs krzywa Kaplana-Meiera dla ramienia TEB i IC w populacji ITT dla punktu odcięcia w czerwcu 2023 r.	124
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.03.2026 r.	126
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 06.03.2026 r.	126
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 06.03.2026 r.	127
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla tebentafuspu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> z datą odcięcia 26.01.2026 r.	127
Tab. 58. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	128
Tab. 59. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	128
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w UM w systemie bazy MEDLINE (PubMed); data odcięcia 06.03.2026 r.	129
Tab. 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności.	130
Tab. 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności.	130
Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	131

Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza kliniczna. Warszawa, 2026.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2026.
- Analiza wpływu na budżet** [redacted] Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2026.
- AOTMiT 2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Biuro Prezesa. Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C 69). Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-BP-430-1/2014. Warszawa, 21 sierpnia 2014. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/182/RPT/AOTM-BP-430-1_2014_treosulfan_C69.pdf [dostęp 07.04.2022 r.].
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 08.11.2025 r.].
- AOTMiT Kimmtrak** Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 9/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.
- AOTMiT próg** Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/> [dostęp: 08.11.2025 r.].
- CADTH** (2023). CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations. Tebentafusp (Kimmtrak): CADTH Reimbursement Review. Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Carvajal 2017** Carvajal RD, et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. Br J Ophthalmol 2017;101:38-44. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309034.
- CCA 2024** Weis 2024, et al. Management of Uveal Melanoma: Updated Cancer Care Alberta Clinical Practice Guideline. Curr. Oncol. 2024, 31(1), 24-41; <https://doi.org/10.3390/curroncol31010002>.
- Chen 2013** Chen T-T (2013) Statistical issues and challenges in immuno-oncology. Journal for immunotherapy of cancer 1:18-18. doi:10.1186/2051-1426-1-18
- Dall'Olio 2021** Dall'Olio FG, Marabelle A, Caramella C, Garcia C, Aldea M, Chaput N, Robert C, Besse B (2021) Tumour burden and efficacy of immune-checkpoint inhibitors. Nature Reviews Clinical Oncology. doi:10.1038/s41571-021-00564-3
- Detimedac ChPL** Rejestr Produktów Leczniczych. Detimedac. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

<https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 09.06.2022 r.].

Devlin 2017 Devlin NJ, Brooks R (2017) EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Applied health economics and health policy* 15 (2):127-137

Dolan 1997 Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35 (11):1095-1108. doi:10.1097/00005650-199711000-00002

Du Bois 1989 Du Bois D, Du Bois EF (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 5 (5):303-311; discussion 312-303

EDF/EADO/EORTC 2024 Garbe C, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2024. *European Journal of Cancer* 2025;215:115-153.

EMA News European Medicines Agency. New medicine for rare type of eye cancer. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-rare-type-eye-cancer> [dostęp 14.04.2022 r.].

EMA report European Medicines Agency. Kimmtrak (tebentafusp). Assessment report. 24 February 2022. EMA/206916/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kimmtrak-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 15.06.2022 r.].

EURACAN 2019 Piperno-Neumann S, et al. Uveal Melanoma: A European Network to Face the Many Challenges of a Rare Cancer. *Cancers* 2019, 11, 817; doi:10.3390/cancers11060817.

GBD 2019 Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Disability Weights. <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2019-disability-weights>. [Accessed 6 May 2022].

Gibson 2017 Gibson E, Koblbauer I, Begum N, Dranitsaris G, Liew D, McEwan P, Tahami Monfared AA, Yuan Y, Juarez-Garcia A, Tyas D, Lees M (2017) Modelling the Survival Outcomes of Immuno-Oncology Drugs in Economic Evaluations: A Systematic Approach to Data Analysis and Extrapolation. *Pharmacoeconomics* 35 (12):1257-1270. doi:10.1007/s40273-017-0558-5

GUS Główny Urząd Statystyczny. <https://stat.gov.pl/> [dostęp 05.11.2025 r.].

Hassel 2023 Hassel, J. C., et al. (2023). "Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma." *New England Journal of Medicine* 389(24): 2256-2266.

Hatswell 2014 Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D (2014) Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes* 12:140-140. doi:10.1186/s12955-014-0140-1

Hodi 2018 Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hill A, Hogg D, Marquez-Rodas I, Jiang J, Rizzo J, Larkin J, Wolchok JD (2018) Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19 (11):1480-1492. doi:10.1016/S1470-2045(18)30700-9

Immunocore Immunocore. News Release Details. European Commission Approves KIMMTRAK® (tebentafusp) for the treatment of unresectable or metastatic uveal melanoma. 4 April 2022. <https://ir.immunocore.com/news-releases/news-release-details/european-commission-approves-kimmtrakr-tebentafusp-treatment> [dostęp 09.06.2022 r.].

Interna MP	Interna – mały podręcznik. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.3 . [dostęp 07.04.2021 r.].
Kimmtrak 2024	██████████ Tebentafusp (Kimmtrak®) w leczeniu dorosłych chorych z dodatnim wynikiem HLA-A*02:01 z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Kontekst kliniczny. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 29 marca 2024 r.
Kimmtrak ChPL	European Medicines Agency. Kimmtrak (tebentafusp). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/ [dostęp 09.06.2022 r.].
KMO 2024	Rutkowski P, i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na raka skóry 11.2024 r., Wersja 2. Krajowy Ośrodek Monitorujący, https://kom.nio.gov.pl/czerniak-i-inne-nowotwory-skory [dostęp 03.10.2025 r.].
Kohn 2017	Kohn CG, Zeichner SB, Chen Q, Montero AJ, Goldstein DA, Flowers CR. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition in braf wild-type advanced melanoma. J Clin Oncol 2017; 35:1194-1202.
Krantz 2017	Krantz BA, et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. Clinical Ophthalmology 2017;11 279-289.
Lee 2019	Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, Maus MV, Park JH, Mead E, Pavletic S, Go WY, Eldjerou L, Gardner RA, Frey N, Curran KJ, Peggs K, Pasquini M, DiPersio JF, van den Brink MRM, Komanduri KV, Grupp SA, Neelapu SS (2019) ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation 25 (4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
Luo 2023	Luo, S., et al. (2023). "Cost-effectiveness analysis of an orphan drug tebentafusp in patients with metastatic Uveal melanoma and a call for value-based pricing." Melanoma Research 33(6): 525-531.
McKendrick 2016	McKendrick J, Gijssen M, Quinn C, Barber B, Zhao Z (2016) Estimating healthcare resource use associated with the treatment of metastatic melanoma in eight countries. Journal of Medical Economics 19 (6):587-595. doi:10.3111/13696998.2016.1148043
Nathan (MCgp100-202) 2021	Nathan P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med 2021;385:1196-206.DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Melanoma: Uveal. Version 1.2026.
NCI 2025	National Cancer Institute. Intraocular (Uveal) Melanoma Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: May 16, 2025. https://www.cancer.gov/types/eye/hp/intraocular-melanoma-treatment-pdq#_146 [dostęp 03.10.2025 r.].
NICE 2021	(2021). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.
NICE 2022	(2022). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.
NICE 2024	(2024). National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers.
NICE-DSU 2013	NICE-DSU (2013) NICE DSU technical support document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. https://nicedsu.org.uk/wp-

	content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf. Accessed 15th December 2021
NICE-DSU 2020	NICE-DSU (2020) NICE DSU technical support document 21: Flexible Methods for Survival Analysis. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2020/11/NICE-DSU-Flex-Surv-TSD-21_Final_alt_text.pdf . Accessed 15th December 2021
NICE 2013a	NICE (2013a) Guide to the methods of technology appraisal. https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 . Accessed 15th December 2021
NICE 2013b	NICE (2013b) TA319 Ipilimumab for previously untreated unresectable malignant melanoma. https://www.nice.org.uk/guidance/ta319 . Accessed 15th December 2021
NICE 2015a	NICE (2015a) TA366 Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab. https://www.nice.org.uk/guidance/ta366 . Accessed 15th December 2021
NICE 2015b	NICE (2015b) TA384 Nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma. https://www.nice.org.uk/guidance/ta384 . Accessed 15th December 2021
NICE ACD	National Institute for Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Tebentafusp for treating advanced uveal melanoma. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents [dostęp: 22.07.2022 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma [ID1441]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10428/documents [dostęp: 22.07.2022 r.]
NICE final scope	National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal. Tebentafusp for treating advanced (unresectable or metastatic) uveal melanoma. Final scope. Appendix B. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10428/documents/final-scope [dostęp 15.04.2022 r.].
Nshimiyimana 2018	Nshimiyimana R, et al. Pilot study of anxiety, depression, and quality of life in patients with the diagnosis of metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> 2018;29(8):1550P.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 24.02.2025 r.].
Priorytety MZ	Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych; https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf ; oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych; http://g.ekspert.infor.pl/p/_dane/akty_pdf/DZU/2021/330/2144.pdf [dostęp: 24.02.2026 r.].
PRISMA	PRISMA Flow Diagram, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram [dostęp 03.11.2025 r.].
PTO 2022	Rutkowski P, Romanowska-Dixon B, Markiewicz A, et al. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki oka - zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. <i>NOWOTWORY J Oncol</i> 2022; 72 (Ahead of print).

QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896-900.
Radvoyevitch 2021	Radvoyevitch T, Zabor EC, Singh AD. Uveal melanoma: Long-term survival. PLoS One. 2021 May 18;16(5):e0250939. doi: 10.1371/journal.pone.0250939. eCollection 2021.
Rantala 2019	Rantala ES, Hernberg M, Kivela TT (2019) Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Melanoma Res 29 (6):561-568. doi:10.1097/CMR.0000000000000575
Rantala 2022	Rantala ES, et al. Metastatic uveal melanoma: The final frontier, Progress in Retinal and Eye Research (2022), doi: https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041 .
Rodriguez-Vidal 2020	Rodrigues, M., Koning, L., Coupland, S. E., Jochemsen, A. G., Marais, R., Stern, M. H., Valente, A., Barnhill, R., Cassoux, N., Evans, A., Galloway, I., Jager, M. J., Kapiteijn, E., Romanowska-Dixon, B., Ryll, B., Roman-Roman, S., Piperno-Neumann, S., & UM Cure 2020 Consortium (2019). So Close, yet so Far: Discrepancies between Uveal and Other Melanomas. A Position Paper from UM Cure 2020. Cancers, 11(7), 1032. https://doi.org/10.3390/cancers11071032 .
Rohatgi 2021	Rohatgi A (2021) WebPlotDigitizer. https://automeris.io/WebPlotDigitizer .
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rutkowski 2024	Rutkowski P, et al. Advances in the therapeutic management of metastatic uveal melanoma including real-world experience with tebentafusp. Oncol Clin Pract 2025;21(4):317-324. DOI: 10.5603/ocp.101199.
Sacco 2010	Sacco JJ, et al. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. PLoS One. 2010 Jan 28;5(1):e8933. doi: 10.1371/journal.pone.0008933.
Salama 2021	Salama VC, J. Siveke, A. Berrocal, S.E. Abdullah, S. Lockwood, M.L. McCully, D. Kee (2021) Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma. ESMO congress
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 24.02.2026 r.].
UMCURE 2020	UM CURE 2020. Czerniak błony naczyniowej (UM). https://www.umcure2020.org/pl/ [dostęp 07.04.2022 r.]
Umowy FNZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [dostęp: 24.02.2026 r.].
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 poz. 907).
van Hout B 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, Lloyd A, Scalone L, Kind P, Pickard AS (2012) Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health 15 (5):708-715. doi:10.1016/j.jval.2012.02.008

- Velikova 2012** Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Grønvold M, Johnson C, Singer S, Van De Poll-Franse L, Young T, Bottomley A (2012) Health-related quality of life in EORTC clinical trials—30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer Supplements* 10 (1):141-149
- White 2011** White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med.* 2011 Feb 20;30(4):377-99. doi: 10.1002/sim.4067. Epub 2010 Nov 30. PMID: 21225900.
- Wu 2020** Wu B, Shi L. Cost-effectiveness of maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18:1528-1536.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 24.02.2026 r.].
- Zimmer 2015** Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, Garbe C, Herbst R, Enk A, Kämpgen E, Livingstone E, Bluhm L, Rompel R, Griewank KG, Fluck M, Schilling B, Schadendorf D. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One.* 2015 Mar 11;10(3):e0118564. doi: 10.1371/journal.pone.0118564. PMID: 25761109; PMCID: PMC4356548.