

# **ANALIZA EKONOMICZNA**

## **PEMBROLIZUMAB W TERAPII ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA**

Wersja 2.0



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

# SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. WPROWADZENIE.....</b>	<b>15</b>
1.1. Cel.....	15
1.2. Problem zdrowotny .....	16
1.3. Interwencja oceniana .....	18
1.4. Projekt programu lekowego .....	19
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	20
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	22
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>24</b>
2.1. Technika analityczna.....	24
2.2. Struktura modelu .....	25
2.3. Populacja docelowa .....	25
2.4. Porównywane interwencje .....	26
2.4.1. Ipilimumab (Yervoy®) .....	26
2.4.2. Wemurafenib (Zelboraf®) .....	27
2.4.3. Dabrafenib (Tafinlar®) .....	28
2.4.4. Dakarbazyna.....	29
2.4.5. Chemioterapia stosowana w terapii zaawansowanego czerniaka .....	30
2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji .....	33
2.6. Perspektywa analizy .....	34
2.7. Horyzont czasowy analizy.....	34
2.8. Efekty zdrowotne.....	34
2.9. Użyteczności stanów zdrowia .....	35
2.10. Pomiar kosztów.....	35
2.11. Instrument dzielenia ryzyka.....	35
2.12. Dyskontowanie .....	36
2.13. Korekta połowy cyklu .....	36
2.14. Próg opłacalności.....	37
2.15. Analiza wrażliwości .....	37
2.15.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	37
2.15.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	38

<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>40</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	40
3.2. Efektywność interwencji .....	41
3.2.1. Wprowadzenie do analizy przeżycia .....	42
3.2.2. Doniesienia naukowe uwzględnione w obliczeniach PFS i OS .....	43
3.2.3. Krzywe czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) .....	55
3.2.4. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	58
3.3. Dawkowanie leków.....	64
3.4. Działania niepożądane.....	66
3.5. Użyteczności stanów zdrowia .....	68
3.5.1. Jakość życia zależna od czasu do zgonu .....	68
3.5.2. Jakość życia zależna od wystąpienia progresji .....	72
3.5.3. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych.....	74
3.6. Koszty.....	74
3.6.1. Koszty leków .....	75
3.6.2. Koszty podania leku .....	77
3.6.3. Koszty kwalifikacji .....	78
3.6.4. Koszty monitorowania .....	78
3.6.5. Koszty stanów zdrowia.....	82
3.6.6. Koszty działań niepożądanych .....	83
<b>4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>90</b>
4.1. Założenia .....	90
4.2. Zasada działania .....	91
4.3. Opcje modelu .....	92
<b>5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....</b>	<b>95</b>
5.1. Wyniki dla porównania PEMBR vs DAB (1L).....	95
5.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	95
5.1.2. Wyniki analizy podstawowej.....	96
5.1.3. Analiza PSA .....	98
5.2. Wyniki dla porównania PEMBR vs WEM (1L) .....	102
5.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	102
5.2.2. Wyniki analizy podstawowej.....	103
5.2.3. Analiza PSA .....	105
5.3. Wyniki dla porównania PEMBR vs DTIC (1L).....	109
5.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	109
5.3.2. Wyniki analizy podstawowej.....	110

5.3.3.	Analiza PSA .....	112
5.4.	Wyniki dla porównania PEMBR vs IPI (2L) .....	116
5.4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	116
5.4.2.	Wyniki analizy podstawowej .....	117
5.4.3.	Analiza PSA .....	119
5.5.	Wyniki dla porównania PEMBR vs CTH (3L) – analiza dodatkowa .....	123
5.5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych .....	123
5.5.2.	Wyniki analizy podstawowej .....	124
5.5.3.	Analiza PSA .....	126
<b>6.</b>	<b>JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>131</b>
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	131
6.2.	Wyniki .....	134
6.2.1.	Wyniki dla porównania PEMBR vs DAB (1L) .....	134
6.2.2.	Wyniki dla porównania PEMBR vs WEM (1L) .....	141
6.2.3.	Wyniki dla porównania PEMBR vs DTIC (1L) .....	147
6.2.4.	Wyniki dla porównania PEMBR vs IPI (2L) .....	153
6.2.5.	Wyniki dla porównania PEMBR vs CTH (3L) – analiza dodatkowa .....	159
<b>7.</b>	<b>WALIDACJA .....</b>	<b>165</b>
7.1.	Walidacja wewnętrzna .....	165
7.2.	Walidacja konwergencji .....	165
7.3.	Walidacja zewnętrzna .....	168
<b>8.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>172</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>179</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>181</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>185</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>192</b>
<b>13.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>197</b>
<b>14.</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>200</b>
14.1.	Strategie wyszukiwania .....	200
14.1.1.	Analizy ekonomiczne .....	200
14.1.2.	Użyteczności .....	204
14.2.	Koszty .....	212
14.3.	Parametry modelu .....	217
14.4.	Walidacja wewnętrzna .....	218

14.5. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	230
14.6. Opis obowiązujących programów lekowych .....	234
14.7. Opis proponowanego programu lekowego .....	244

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>1L</b>	Pierwsza linia leczenia czerniaka
<b>2L</b>	Druga linia leczenia czerniaka
<b>3L</b>	Trzecia linia leczenia czerniaka
<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AJCC</b>	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem ( <i>The American Joint Committee on Cancer</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BRAF</b>	Gen BRAF (B-Raf proto-oncogene)
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-effectiveness analysis registry</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	Chemioterapia ( <i>Chemotherapy</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility ratio</i> )
<b>DAB</b>	Dabrafenib
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami NFZ
<b>DTIC</b>	Dakarbazyne
<b>ECOG</b>	Skala sprawności ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny

---

(Hazard ratio)

<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health technology assessment</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IPCW</b>	Analiza statystyczna ( <i>Inverse probability of censoring weighted</i> )
<b>IPI</b>	Ipilimumab
<b>IPI-N</b>	Model dla populacji nieleczzonej uprzednio ipilimumabem
<b>IPI-R</b>	Model dla populacji po niepowodzeniu terapii ipilimumabem
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ( <i>Magnetic resonance imaging</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>p.c.</b>	Powierzchnia ciała
<b>PEMBR</b>	Pembrolizumab
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
<b>RPSFT</b>	Analiza statystyczna ( <i>Rank-preserving structural failure time</i> )
<b>RSS</b>	Umowa podziału ryzyka ( <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>RTG</b>	Zdjęcie rentgenowskie



- SD** Odchylenie standardowe  
(*Standard deviation*)
- SE** Błąd standardowy  
(*Standard error*)
- TK** Tomografia komputerowa
- WEM** Wemurafenib
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)” [1] u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV bez względu na mutację genu BRAF, w porównaniu z:

- terapią wemurafenibem stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w I linii,
- terapią dabrafenibem w ramach programu „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)” w I linii,
- dakarbazyną w I linii,
- terapią ipilimumabem w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w II linii.

### ■ **Dodatkowo analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów nieobjętych proponowanym programem lekowym, tj. pacjentów po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem (III linia leczenia czerniaka), w celu pełnego zobrazowania opłacalności pembrolizumabu w leczeniu czerniaka. Metodyka**

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną (połączoną z analizą problemu decyzyjnego). Na tej podstawie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z zastosowaniem kohortowych modeli Markowa. Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym, który umożliwia ocenę różnic między wynikami zdrowotnymi i kosztami porównywanych interwencji, przyjmując perspektywę płatnika publicznego.

Na potrzeby analizy kosztów użyteczności dokonano adaptacji dwóch modeli dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. Model dla populacji nieleczzonej uprzednio ipilimumabem pozwala na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu stosowanego w I lub II linii leczenia czerniaka, natomiast model dla populacji po niepowodzeniu terapii ipilimumabem umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla ocenianej interwencji stosowanej w III linii leczenia. Struktura i kluczowe założenia obu modeli są jednakowe.

Modelowano przebieg choroby pacjentów leczonych w ramach obowiązujących programów lekowych (wemurafenib, ipilimumab, dabrafenib) oraz proponowanego programu lekowego (pembrolizumab) dotyczących leczenia czerniaka skóry, a także pacjentów otrzymujących chemioterapię jako I linię (dakarbazylna stosowana w monoterapii) lub III linię (paklitaksel w monoterapii lub skojarzeniu z karboplatyną) leczenia czerniaka. W modelu wyróżniono następujące stany: brak progresji, po progresji oraz zgon.

Charakterystyki początkowe populacji zaczerpnięto z badań klinicznych KEYNOTE 002, KEYNOTE 006, analizy CUA dla Yervoy opublikowanej na stronie AOTMiT oraz publikacji Ługowska 2012.

Efektywność ocenianej interwencji i komparatorów oparto na rezultatach badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 oraz danych dotyczących długoterminowego przeżycia pacjentów z czerniakiem. Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem zaczerpnięto z badań

KEYNOTE 002 oraz KEYNOTE 006. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leku, koszty stanów zdrowia oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

W analizie wyznaczono koszty związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oraz efekty zdrowotne (lata życia skorygowane jakością: QALY). Wyznaczono inkrementalne efekty zdrowotne, inkrementalne koszty oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). Dodatkowo, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami stosowanymi w I linii leczenia czerniaka, wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności dla każdej z tych terapii.

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

## ■ Wyniki

### *Porównanie PEMBR vs DAB (1L)*

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,79 dla DAB. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,09.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 2,14 dla DAB. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,34. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,92 dla DAB. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DAB wynosi 0,49.

Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DAB ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DAB. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DAB wynosi ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DAB wynosi 32 498 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DAB jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████.

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 132 116 zł oraz 248 360 zł w przypadku stosowania DAB. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DAB są równe, wynosi ██████████.

### *Porównanie PEMBR vs WEM (1L)*

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,02 dla WEM. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 2,86.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 1,29 dla WEM. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 3,19. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,81 dla WEM. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a WEM wynosi 0,60.

Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta WEM wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii WEM. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a WEM wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast WEM wynosi 26 550 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast WEM jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 132 116 zł oraz 427 734 zł w przypadku stosowania WEM. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz WEM są równe, wynosi [REDACTED].

#### **Porównanie PEMBR vs DTIC (1L)**

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,31 dla DTIC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,57.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 1,60 dla DTIC. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,88. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,42 dla DTIC. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 0,99.

Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DTIC wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DTIC. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DTIC wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DTIC wynosi 177 707 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DTIC jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 132 116 zł oraz 42 662 zł w przypadku stosowania DTIC. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DTIC są równe, wynosi [REDACTED].

**Porównanie PEMBR vs IPI (2L)**

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących II linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,41 dla PEMBR oraz 2,77 dla IPI. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,64.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,95 dla PEMBR oraz 3,22 dla IPI. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,73. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,09 dla PEMBR oraz 0,67 dla IPI. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,43.

Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDAKTOWANE] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta IPI wynosi [REDAKTOWANE]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii IPI. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a IPI wynosi [REDAKTOWANE].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast IPI wynosi 22 293 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast IPI jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDAKTOWANE].

**Porównanie PEMBR vs CTH (3L)**

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących III linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,50 dla PEMBR oraz 0,81 dla CTH. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,68.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,98 dla PEMBR oraz 1,03 dla CTH. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,95. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 0,74 dla PEMBR oraz 0,32 dla CTH. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a CTH wynosi 0,42.

Przy uwzględnieniu propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, w przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDAKTOWANE] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta CTH wynosi [REDAKTOWANE]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii CTH. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a CTH wynosi [REDAKTOWANE].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast CTH wynosi 165 063 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDAKTOWANE].

## ■ Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, że terapia pembrolizumabem wiąże się zarówno z wydłużeniem życia skorygowanego jego jakością, jak i wydłużeniem życia bez progresji choroby względem terapii opcjonalnych.

Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka koszt uzyskania dodatkowego QALY kształtuje się na poziomie poniżej trzykrotności PKB na mieszkańca Polski w przypadku stosowania pembrolizumabu w miejsce dabrafenibu, wemurafenibu oraz ipilimumabu, a zatem wszystkich terapii, których leczenie odbywa się w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom z czerniakiem. W porównaniu z dakarbazyną stosowaną w pierwszej linii leczenia czerniaka, terapia pembrolizumabem nie jest opłacalna, wiąże się jednak ze znacznym wydłużeniem życia pacjentów o niemal 3 lata.

Dodatkowa analiza obejmująca porównanie pembrolizumabu z chemioterapią stosowaną w trzeciej linii leczenia czerniaka wskazuje na brak opłacalności wnioskowanej interwencji, wiąże się jednak ze znacznym wydłużeniem życia pacjentów o niemal 2 lata.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR), stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)” [1] u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV bez względu na mutację genu BRAF, w porównaniu z:

- terapią wemurafenibem stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w I linii,
- terapią dabrafenibem w ramach programu „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)” w I linii,
- dakarbazyną w I linii,
- terapią ipilimumabem w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w II linii.

Dodatkowo oceniono opłacalność produktu leczniczego Keytruda® zastosowanego u pacjentów po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (III linia leczenia czerniaka) w porównaniu z systemową chemioterapią. Populacja ta nie jest objęta wnioskowanym programem lekowym, zatem przeprowadzone porównanie stanowi uzupełnienie, celem którego jest uzyskanie pełnego obrazu efektywności kosztowej pembrolizumabu w leczeniu czerniaka.

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

### Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjny) lub IV (przerzutowy), z wyszczególnieniem następujących subpopulacji:

- pacjenci dotychczas nieleczeni – I linia leczenia czerniaka,
- pacjenci po jednej linii terapii, nieleczeni ipilimumabem - II linia leczenia czerniaka.

Dodatkowo przeprowadzono analizę dla populacji pacjentów, której nie dotyczy proponowany program lekowy, tj. pacjenci po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem (III linia leczenia czerniaka).

### Interwencja

Pembrolizumab

## Komparatory

Ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, chemioterapia (w tym dakarbazyna)

### Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

Czerniak złośliwy (ang. *malignant melanoma*; ICD–10: C43) wywodzi się z nowotworowo zmienionych melanocytów skóry, błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Melanocyty znajdują się w warstwie podstawnej naskórka i odpowiadają za produkcję pigmentu – melaniny – w procesie melanogenezy w strukturach komórkowych nazywanych melanosomami. [2–5]

Czerniak może występować w trzech formach:

- czerniak skóry (ang. *cutaneous melanoma*: 91,2% przypadków),
- czerniak gałki ocznej (ang. *ocular melanoma*, *uveal melanoma*, *choroidal melanoma*: 5,3% przypadków),
- czerniak błon śluzowych (ang. *mucosal melanoma*: 1,3% przypadków) [2].

Istnieje również rozpoznanie przypisane do kodu D03 według klasyfikacji ICD–10 i dotyczy miejscowej postaci czerniaka (czerniak *in situ*) nieprzekraczającej naskórka i nienaciekającej. Ten rodzaj czerniaka nie jest przedmiotem niniejszej analizy i nie obejmuje wnioskowanej populacji pacjentów (chorzy z czerniakiem skóry lub czerniakiem błon śluzowych), zatem w dalszej części dokumentu termin czerniak będzie się odnosił do rozpoznania „czerniak złośliwy skóry lub błon śluzowych” (ICD-10: C43), co obejmuje znaczną większość przypadków czerniaka złośliwego [6, 7].

Podstawą rozpoznania czerniaka skóry jest histopatologiczne badanie całej wyciętej zmiany barwnikowej – tzw. biopsja wycinająca (mikrostopniowanie I°). W przypadku, kiedy biopsja nie jest możliwa do wykonania, zaleca się przeprowadzenie refleksyjnej laserowej skaningowej mikroskopii konfokalnej skóry. Dodatkowe badania diagnostyczne pozwalające na ocenę zaawansowania obejmują podstawowe badania krwi, badanie rentgenograficzne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i ewentualnie lokalnych węzłów chłonnych, a także badania tomografii komputerowej i pozytonowej tomografii emisyjnej u chorych z objawami [5].



Ocena zaawansowania choroby opiera się na systemie TNM, który uwzględnia trzy cechy rozpoznania:

- cecha T – grubość nacieku guza w przeliczeniu na milimetry; cecha z podkategoriami zależnymi od obecności owrzodzeń i wielkości indeksu mitotycznego (a, b),
- cecha N – liczbę węzłów chłonnych z przerzutami; ponadto definiuje się rodzaj przerzutu (mikro–, makro–, *in transit*), aby określić podkategorię cechy (a, b, c),
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów; cecha z podkategoriami wyznaczanymi przez stężenia LDH w surowicy (a, b, c)

Wartość danej cechy i jej układ z pozostałymi stają się podstawą do identyfikacji stopnia zaawansowania czerniaka w obrazie klinicznym lub patologicznym [5, 8].

We wczesnej postaci czerniaka, który dotyczy 80% przypadków rozpoznań, zmiany skóry cechują się asymetrią, wielobarwnością, nieregularnością granic ze skórą niezmienioną i są płaskie. Nieraz powiększenie węzłów chłonnych jest pierwszym symptomem czerniaka. Czerniak w postaci zaawansowanej (około 20% rozpoznań) przybiera kształt uwypuklony, a zmiana nowotworowa często jest owrzodziła z wysiękiem surowiczo-krwistym. W dalszym przebiegu choroby, czerniak przechodzi w kolejne, głębsze warstwy skóry oraz zaczyna mieć przerzuty do węzłów chłonnych. Drogą naczyń chłonnych i krwionośnych przerzuty docierają do bardziej odległych narządów. [3, 5]

Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że w 2012 roku odnotowano w Polsce 3 083 przypadki zachorowań na czerniaka skóry i 1 302 zgony z nimi związane [9]. W 80% przypadków w momencie rozpoznania czerniaka choroba ma postać miejscowej zmiany. U 15% chorych czerniak diagnozowany jest w stadium miejscowego zaawansowania, natomiast u 5% pacjentów w stadium uogólnienia. Zatem łącznie zaawansowane stadium czerniaka III i IV rozpoznawane jest u 20% osób. Z kolei w badaniu Ługowska 2012 wykazano, że rozkład stadiów zaawansowania choroby wśród pacjentów prezentuje się w następujący sposób:

- stadium I – 30%,
- stadium II – 40%,
- stadium III – 25%, a nieoperacyjne stadium III – 15%;
- stadium IV – 5%. [10]

Odnosząc się do polskich danych epidemiologicznych z roku 2012, w którym odnotowano 3 083 przypadków czerniaka, szacunkowo spośród nich 617 było w stadium zaawansowanym (nieoperacyjne stadium III lub stadium IV). [5, 9]

Cechy prognostyczne u chorych na czerniaka bez przerzutów to: grubość ogniska pierwotnego w milimetrach według Breslawa, obecność owrzodzenia na powierzchni zmiany i liczba mitoz (tzw. indeks mitotyczny, czyli liczba komórek w podziale na  $1\text{mm}^2$ ). W zależności od ich wystąpienia, ryzyko nawrotu miejscowego zamyka się w przedziale 3–15%. Szczególnie niekorzystne rokowania obserwuje się u pacjentów w IV stadium zaawansowania z stwierdzonymi przerzutami odległymi.

W zależności od docelowej tkanki przerzutu, odsetek przeżyć znacznie się różni. Najlepiej rokujące są przerzuty odległe w obrębie skóry, jak i do tkanek miękkich czy węzłów chłonnych [11].

W większości badań klinicznych, w których oceniane są terapie nowotworowe, do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Kryteria RECIST stanowią standard oceny odpowiedzi w badaniach, umożliwiają monitorowanie skuteczności leczenia oraz ułatwiają komunikację między ośrodkami, w których prowadzona jest terapia. Standardowe kryteria zostały opracowane i opublikowane w lutym 2000 roku, a następnie zaktualizowane w 2009 roku. Obecnie, zarówno w badaniach, jak i praktyce klinicznej, zalecane jest stosowanie uaktualnionej wersji 1.1 kryteriów RECIST. Aby móc korzystać z kryteriów RECIST, pacjent musi posiadać nowotwór możliwy do diagnozowania przy pomocy RTG, TK lub MRI. W tej metodzie, ocenie podlega każda nowo pojawiająca się lub ulegająca ewolucji zmiana nowotworowa [12].

Szczegóły zamieszczono w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13].

### 1.3. Interwencja oceniana

#### Pembrolizumab

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC18). [14]

**Mechanizm działania:** Pembrolizumab jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. [14]

**Wskazania do stosowania:** Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [15].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [15].

**Dawkowanie i droga podania:** Leczenie pembrolizumabem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [15].

Zalecana dawka pembrolizumabu to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [15].

**Zdarzenia niepożądane:** częstość występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z 3 badań I, II oraz III fazy. Występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem i wysypka pęcherzykowa), świąd (w tym pokrzywka i uogólniony świąd), ból stawów, zmęczenie.

#### **Rejestracja:**

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku. [16]

**Podmiot odpowiedzialny:** Merck Sharp and Dohme Limited

**Status refundacyjny:** Pembrolizumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [17].

Szczegółowe informacje zamieszczono w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13].

## **1.4. Projekt programu lekowego**

Projekt programu lekowego otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego [1]. Zgodnie ze szczegółowymi kryteriami kwalifikacji, pembrolizumab może być stosowany u:

- pacjentów w wieku 18 lat i powyżej,
- pacjentów z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV,
- pacjentów, o stanie sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1,
- pacjentów, u których zmiany nowotworowe umożliwiają ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST,
- pacjentów wcześniej nieleczonych lub po jednym wcześniejszym leczeniu systemowym, bądź u których brak tolerancji nie pozwala na kontynuację leczenia, przy czym leczenia uzupełniającego nie uznaje się za leczenie systemowe,
- pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1,

- pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia,
- pacjentów bez objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub bez objawów po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu,
- pacjentów, których wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiają leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:
  - liczba leukocytów  $\geq 2000/\mu\text{L}$ ,
  - liczba granulocytów obojętnochłonnych  $\geq 1000/\mu\text{L}$ ,
  - liczba płytek  $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$ ,
  - stężenie hemoglobiny  $\geq 9\ \text{g/dL}$  lub  $\geq 5,6\ \text{mmol/L}$ ,
  - stężenie kreatyniny w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ,
  - aktywność AST/ALT  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$  stężenie bilirubiny całkowitej  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  lub bilirubiny bezpośredniej  $\leq \text{GGN}$  u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej  $> 1,5 \text{ GGN}$ ,
- pacjentów z brakiem przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdziale 14.7 (Aneks).

## 1.5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Głównym zaleceniem w leczeniu czerniaka w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy) jest leczenie systemowe lub w przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych, pacjentom proponuje się udział w dostępnych badaniach klinicznych. Postępowaniem standardowym powinno być przeprowadzenie testów określających status genów BRAF, c-KIT i NRAS, co pozwala na odpowiedni dobór terapii. W przypadku obecności mutacji BRAF rekomenduje się stosowanie wemurafenibu, dabrafenibu, lub terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. W przypadku mutacji c-KIT zaleca się leczenie imatynibem. Ipilimumab w pierwszej linii leczenia zalecany jest w przypadku łagodnego i powolnego przebiegu choroby, a także w drugiej linii leczenia, niezależnie od statusu BRAF. Gdy leczenie za pomocą inhibitorów kinazowych, ipilimumabu lub udział w badaniach klinicznych są niemożliwe, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii. Podstawowym lekiem cytostatycznym stosowanym w terapii czerniaka jest dakarbazyna. Inne zalecane leki to m.in. alkaloidy barwinka, paklitaksel i pochodne platyny, przy czym wskazuje się na dość podobną skuteczność monoterapii dakarbazyną jak i polichemioterapii. Ponadto, w wytycznych zwraca się uwagę na dość niską skuteczność, a zarazem wysoką toksyczność immunochemioterapii, jak również terapii interleukiną-2 oraz interferonem  $\alpha$  – wobec powyższego te rodzaje terapii nie będą rozważane w dalszej części analizy jako potencjalne komparatory dla PEMBR.

Spośród opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania u chorych uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka, w Polsce refunduje się:

- wemurafenib dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF,
- dabrafenib dla pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF,
- chemioterapię dla pacjentów bez mutacji BRAF, przy czym wytyczne wskazują na dakarbazynę jako zarejestrowany standard leczenia zaawansowanego czerniaka. [17]

W związku z powyższym jako komparatory dla PEMBR w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka należy wskazać wemurafenib i dabrafenib (w przypadku mutacji BRAF) oraz monoterapię dakarbazyną. Powyższy wybór rodzaju chemioterapii potwierdza badanie Ługowska opublikowane 2012 roku, zgodnie z którym 70% chorych w I linii leczenia otrzymywało dakarbazynę w monoterapii. Badanie to przeprowadzono prawdopodobnie przed rozpoczęciem refundacji wemurafenibu dla chorych z mutacją BRAF, w związku z czym można podejrzewać, że w chwili obecnej mniejszy odsetek pacjentów otrzymuje dakarbazynę na korzyść wemurafenibu. Szacuje się, że około 45% z pacjentów z diagnozowanym zaawansowanym czerniakiem ma mutację BRAF, która umożliwia zastosowanie wemurafenibu lub dabrafenibu. Ponieważ PEMBR działa niezależnie od występowania mutacji BRAF, zarówno terapie dostępne dla wszystkich chorych (dakarbazyna) jak i dla części chorych z mutacją BRAF (wemurafenib, dabrafenib) wskazano jako potencjalny komparator dla PEMBR. Jednakże, zgodnie z opinią wydaną przez prof. Piotra Rutkowskiego, PEMBR przy utrzymaniu obecnego statusu refundacyjnego wemurafenibu nie zastąpi go w terapii I linii zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF. Opinia została wydana przez włączeniem dabrafenibu do programu lekowego, jednak można domniemywać, że prawdopodobnie obejmuje ona inhibitory BRAF, w tym dabrafenib. Aktualnie terapie wemurafenibem oraz dabrafenibem są refundowane jedynie w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka u pacjentów z mutacją BRAF, zatem zastosowanie PEMBR w I linii uniemożliwiłoby zastosowanie terapii celowanej w kolejnych liniach leczenia. Zdaniem eksperta, rzeczywista praktyka kliniczna będzie obejmować zastosowanie wemurafenibu (lub dabrafenibu – dopisek autora (PN) niniejszej analizy) w I linii leczenia, a PEMBR w kolejnej linii leczenia. Ponadto ekspert wskazał, że docelowo należy zapewnić chorym na zaawansowane czerniaki alternatywny dostęp w przypadku obecności mutacji BRAF do leczenia inhibitorami (BRAE + MEK) lub przeciwciałem anti-PD-1 w pierwszej lub drugiej linii terapii w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej chorego. [18] Wobec powyższego uznano, że wemurafenib oraz dabrafenib, stosowane w populacji chorych z mutacją BRAF należy uznać jako komparatory dla PEMBR, jednak ze względu na aktualny brak możliwości zastąpienia ich PEMBR w rzeczywistej praktyce klinicznej będą to komparatory ujęte w analizie klinicznej jako komparatory dodatkowe.

Pacjenci, którzy zastosowali jedną nieskuteczną linię leczenia systemowego mogą zostać zakwalifikowani do programu lekowego obejmującego stosowanie ipilimumabu. Lek ten można stosować u chorych niezależnie od występowania mutacji BRAF. Jest to opcja terapeutyczna zalecana do stosowania w większości opublikowanych wytycznych dla terapii czerniaka. Wobec powyższego jako komparator dla PEMBR w II linii terapii czerniaka wskazano ipilimumab.

Dodatkowo przeprowadzono porównanie dla populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii ipilimumabem, wykraczającej poza zapis proponowanego programu lekowego dla pembrolizumabu. Jeżeli pacjent nie odpowie na leczenie ipilimumabem, może być leczony standardową chemioterapią w monoterapii lub politerapii złożonej z leków wybranych spośród opcji refundowanych w Polsce. Wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują na możliwość stosowania dakarbazyny w monoterapii. Innymi najczęściej zalecanymi lekami są temozolomid, paklitaksel, pochodne platyny, alkaloidy barwinka i fotemustyna. Równocześnie dopuszcza się możliwość stosowania polichemioterapii opartej o dakarbazynę, jednak w większości wytycznych pojawiają się informacje o braku przewagi tego rodzaju podejścia nad monoterapią pod względem skuteczności, przy zwiększonej toksyczności leczenia skojarzonego. Zgodnie z badaniem Ługowska 2012, w ramach terapii II oraz III linii w Polsce stosowano schematy wielolekowe oparte o dakarbazynę, a także leczenie karboplatiną i paklitakselem lub samym paklitakselem. W oparciu o powyższe dane, jako komparator dla PEMBR u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wybrano standardową chemioterapię (CTH).

Uzasadnienie wyboru komparatorów podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.  
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji (PEMBR)

Populacja	Wybrane komparatory*	Uzasadnienie	
Pacjenci nieleczeni (I linia leczenia)	Mutacja BRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wemurafenib (WEM)<sup>a</sup></li> <li>• Dabrafenib (DAB)<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecane przez wytyczne, refundowany w ramach programu lekowego</li> </ul>
	Brak mutacji BRAF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dakarbazyna (DTIC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana przez wytyczne, jedyna CTH zarejestrowana w terapii czerniaka, refundowana w ramach chemioterapii (zał. C listy leków refundowanych); niskie koszty stosowania</li> </ul>
Pacjenci po jednej linii terapii, nieleczeni IPI (II linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipilimumab (IPI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany przez wytyczne, refundowany w ramach programu lekowego</li> </ul>	
Pacjenci po niepowodzeniu IPI (III i kolejne linie leczenia) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia (CTH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana przez wytyczne, brak innych możliwości leczenia (dostępne jedynie kwalifikowanie do badań klinicznych); niskie koszty stosowania</li> </ul>	

\* opcje wykluczone ze względu na ich niską skuteczność/wysoką toksyczność opisywaną w wytycznych postępowania terapeutycznego: immunochemioterapia, IL-2, IFN $\alpha$

a) Komparator dodatkowy

b) Populacja dodatkowa.

## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Wybór metodyki analizy poprzedzono również analizą problemu decyzyjnego, która stanowi część analizy klinicznej [13].

W ramach analizy klinicznej wykazano, że w populacji pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia terapii zaawansowanego czerniaka), a także leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (II linia terapii zaawansowanego czerniaka), zastosowanie PEMBR w porównaniu z IPI przyczyniało się do



wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie PEMBR w porównaniu z IPI pozwoliło także uzyskać zarówno obiektywną, jak i całkowitą oraz częściową odpowiedź na leczenie u większego odsetka pacjentów. Przeprowadzona analiza w podgrupach wskazała, że stosowanie PEMBR w II linii terapii przyczyniało się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w porównaniu z IPI.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało, że stosowanie PEMBR w porównaniu z DTIC w pierwszej linii terapii przyczyniło się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia całkowitego pacjentów. W populacji pacjentów z mutacją BRAF, stosowanie PEMBR w porównaniu z WEM w pierwszej linii terapii przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia całkowitego pacjentów, natomiast PEMBR w porównaniu z DAB wydają się mieć co najmniej porównywalną skuteczność. Można ponadto przypuszczać, że wraz z wydłużaniem okresu obserwacji PEMBR będzie zyskiwał przewagę nad WEM oraz DAB w populacji chorych z występującą mutacją BRAF. [13]

Celem pokazania pełnego spektrum działania pembrolizumabu odnośnie do skuteczności i bezpieczeństwa, w ramach analizy klinicznej przedstawiono także dane dla populacji pacjentów nieobjętych programem lekowym (III linia leczenia czerniaka – pacjenci po niepowodzeniu terapii ipilimumabem). Stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH w populacji chorych opornych na terapię IPI przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od wystąpienia progresji lub zgonu. W obecnej chwili nie osiągnięto przyjętego progu wystąpienia 370 zgonów, co jest warunkiem przeprowadzenia analizy finalnej, w ramach której pierwszorzędnym punktem końcowym będzie przeżycie całkowite pacjentów. Stosowanie PEMBR w porównaniu z CTH pozwoliło także uzyskać obiektywną oraz częściową odpowiedź na leczenie u około pięciokrotnie większego odsetka pacjentów. Ponadto, w grupie stosującej PEMBR w porównaniu z CTH znamienne mniej pacjentów doświadczyło progresji choroby. Na wynik porównania skuteczności terapii PEMBR vs CTH nie miał wpływu rodzaj zastosowanej CTH. [13]

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktach końcowych, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe, dla porównania PEMBR z IPI, WEM, DAB, DTIC oraz CTH zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania PEMBR z IPI, WEM, DAB, DTIC oraz CTH. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{PEMBR \text{ vs } komparator} = \frac{\text{koszt}_{PEMBR} - \text{koszt}_{komparator}}{QALY_{PEMBR} - QALY_{komparator}}$$

PEMBR zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorami, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od proggu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatorów. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczona zostaje cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) będzie równy wysokości przyjętego proggu opłacalności.

Dodatkowo, ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z WEM, DAB oraz DTIC, wyznaczono współczynniki kosztów-efektywności dla każdej terapii:



$$CUR = \frac{\textit{koszt}}{\textit{QALY}}$$

Przez cenę progową opartą na współczynnikach CUR rozumie się cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla technologii opcjonalnych.

## 2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji dwóch modeli dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. Model dla populacji nieleczonej uprzednio ipilimumabem (nazywany dalej modelem IPI-N) pozwala na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu stosowanego w I lub II linii leczenia systemowego, natomiast model dla populacji po niepowodzeniu terapii ipilimumabem (nazywany dalej modelem IPI-R) umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności dla ocenianej interwencji stosowanej w III linii leczenia w porównaniu z chemioterapią. Struktura i kluczowe założenia obu modeli są jednakowe.

Adaptacja modeli polegała na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (w szczególności masy ciała oraz bazowej wartości powierzchni ciała pacjenta) oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie rezultatów przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.5). Ponadto do modeli dodano kalkulator ceny progowej (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy [19]). Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Szczegółową charakterystykę modelu opisano w rozdziale 4.

## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym (III stadium) lub rozsiałym (IV stadium), niezależnie od występowania mutacji BRAF, którzy kwalifikują się do programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”:

- pacjenci dotychczas nieleczeni (I linia leczenia),
- pacjenci po jednej linii terapii, nieleczeni ipilimumabem (II linia leczenia).

Dodatkowo analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów nieobjętych proponowanym programem lekowym, tj. pacjentów po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem (III linia leczenia czerniaka).

## 2.4. Porównywane interwencje

### 2.4.1. Ipilimumab (Yervoy®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC L01XC11, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne [20].

**Mechanizm działania:** Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywność limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T [20].

**Wskazania do stosowania:** Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) wskazany jest w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych [20].

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancje pomocniczą [20].

**Dawkowanie i droga podania:** Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów, doświadczonych w leczeniu nowotworów [20].

Zalecany schemat indukcji ipilimumabem u dorosłych to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie przez 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawienia się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej [20].

**Zdarzenia niepożądane:** zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zmniejszenie apetytu, biegunka, wymioty, nudności, wysypka, świąd, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka [20].

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Yervoy® (podmiot odpowiedzialny Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 13 lipca 2011 roku [20].

**Status refundacyjny:** Ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem” obejmującego pacjentów po nieskutecznym wcześniejszym jednym leczeniu systemowym czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV [17].

## 2.4.2. Wemurafenib (Zelboraf®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01XE15, leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej [21].

**Mechanizm działania:** Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600. [21]

**Wskazania do stosowania:** Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutacje BRAF V600. [21]

**Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [21].

**Dawkowanie i droga podania:** Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych [21].

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek [21].

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności [21].

**Zdarzenia niepożądane:** zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): rak kolczysto komórkowy (SCC) skóry, brodawka łojotokowa, brodawka skóry, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, rógowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Zelboraf® (podmiot odpowiedzialny Roche Pharma AG) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lutego 2012 roku [21].

**Status refundacyjny:** Wemurafenib (produkt leczniczy Zelboraf®) jest dostępny bezpłatnie w leczeniu uprzednio nieleczonego nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry z potwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu obecnością mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry” [17].

### 2.4.3. Dabrafenib (Tafinlar®)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** kod ATC: L01XE23, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej [22].

**Mechanizm działania:** Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Onkogenne mutacje kinazy BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w ok. 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi w przybliżeniu 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku [22].

**Wskazania do stosowania:** Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 [22].

**Przeciwwskazania:** Reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych [22].

**Dawkowanie i droga podania:** Leczenie z zastosowaniem dabrafenibu powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez wykwalifikowanych lekarzy z doświadczeniem w zakresie terapii przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem przyjmowania dabrafenibu pacjent powinien mieć potwierdzoną na podstawie zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w guzie nowotworowym [22].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu nie została potwierdzona u osób z niezmutowaną formą genu BRAF (BRAf typu dzikiego). Dlatego dabrafenib nie powinien być stosowany w tej grupie pacjentów [22].

Rekomendowaną dawką dabrafenibu jest 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) przyjmowane dwa razy dziennie (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp ok. 12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy stosować o podobnej porze każdego dnia [22].

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności [22].

**Zdarzenia niepożądane:** zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): brodawczak, zmniejszenie apetytu, bóle głowy, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie,

wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie [22].

**Rejestracja:** Dabrafenib (produkt leczniczy Tafinlar<sup>®</sup>) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie GlaxoSmithKline Trading Services Limited w dniu 26 sierpnia 2013 roku [22].

**Status refundacyjny:** Dabrafenib (produkt leczniczy Tafinlar<sup>®</sup>) jest dostępny bezpłatnie w leczeniu uprzednio nieleczzonego nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka skóry z potwierdzoną za pomocą zwalidowanego testu obecnością mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem” [17].

#### 2.4.4. Dakarbazyna

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01AX04, leki alkilujące [23–25]

**Mechanizm działania:** Dakarbazyna to imidazolo-dimetylotriazen, związek wpływający na podział komórek u pacjentów ze stwierdzonym czerniakiem złośliwym. Dakarbazyna jest metabolizowana głównie przez system cytochromu P450 w wątrobie w reakcji N-demetylacji. W wyniku metabolizmu w wątrobie, pochodna monometylowa jest przekształcana do AIC i produktu pośredniego, prawdopodobnie diazometanu, który rozkłada się dając jon metylokarboniowy. Jon ten wykazuje działanie alkilujące, przyłączając się do grup nukleofilowych kwasów nukleinowych i innych makrocząsteczek. Szczególnie podatne na działanie alkilujące jest położenie 7 w guaninie cząsteczek DNA. Uważa się, że dakarbazyna jest u ludzi czynnikiem alkilującym. Zaburza syntezę DNA, RNA i białek. Jednak jej działanie cytotoksyczne nie jest swoiste dla żadnej fazy cyklu komórkowego. Dakarbazyna wykazuje największą skuteczność w hamowaniu syntezy RNA. Dakarbazyna powoli zabija komórki i u ludzi nie wykazuje działania immunosupresyjnego [25].

**Wskazania do stosowania:** Wskazaniem do stosowania dakarbazyny jest czerniak złośliwy przerzutowy [23–25].

Dakarbazynę stosuje się również jako część chemioterapii skojarzonej w leczeniu:

- zaawansowanej ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina),
- zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich (z wyjątkiem mięsaka Kaposi'ego) u osób dorosłych [23–25].

**Przeciwwskazania:** Dakarbazyna przeciwwskazana jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i okres laktacji,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek,
- leukopenia i/lub małopłytkowość,

- jednoczesne stosowanie ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, z fenytoiną stosowaną w profilaktyce oraz z żywymi atenuowanymi szczepionkami [23–25].

**Dawkowanie i droga podania:** Dakarbazyna może być podawana jedynie przez lekarza specjalistę, doświadczonego w terapii przeciwnowotworowej [23–25].

W monoterapii czerniaka złośliwego dakarbazynę stosuje się we wstrzyknięciu dożylnym w dawkach 200–250 mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę przez 5 dni w cyklach 3-tygodniowych. Alternatywnie można podawać dakarbazynę w krótkiej infuzji dożylnej trwającej 15 do 30 min. Można również podawać dakarbazynę w dawce 850 mg/m<sup>2</sup> p.c./dobę pierwszego dnia, a następnie podawać lek co 3 tygodnie w postaci infuzji dożylnej [23–25].

O czasie trwania terapii lekarz decyduje indywidualnie, biorąc pod uwagę rodzaj i stopień zaawansowania choroby, zastosowane leczenie skojarzone i występujące u pacjenta reakcje niepożądane. W czerniaku złośliwym z przerzutami czas trwania terapii zależy od reakcji pacjenta i indywidualnej tolerancji leku [23–25].

**Zdarzenia niepożądane:** nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często. Zdarzenia niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość, supresja szpiku kostnego, brak łaknienia, nudności, wymioty [25].

**Rejestracja:** Produkt leczniczy Dacarbazin TEVA® (podmiot odpowiedzialny Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dnia 16 grudnia 1999 roku [25].

**Status refundacyjny:** Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających dakarbazynę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są: Dacarbazin TEVA oraz Detimedac [17].

#### 2.4.5. Chemioterapia stosowana w terapii zaawansowanego czerniaka

Wiele różnych leków znalazło zastosowanie w leczeniu czerniaka. Włączane do terapii cytostatyki różnią się pod względem mechanizmu zabijania komórek nowotworowych. Poniżej przedstawiono krótki opis poszczególnych grup cytostatyków, stosowanych w ramach CTH czerniaka. [26] Spośród leków cytotoksycznych stosowanych w chemioterapii (CTH) czerniaka, dakarbazyna jest jedynym lekiem zarejestrowanym w zaawansowanym czerniaku i stosowanym w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych (szczegółowy opis dakarbazyny przedstawiono w rozdziale 2.4.4) [23–25].

##### **Leki alkilujące**

Przez wiele lat jedynym zaaprobowanym w Europie i Stanach Zjednoczonych lekiem cytostatycznym w leczeniu czerniaka zaawansowanego była dakarbazyna, która należy do grupy leków alkilujących.

Główne działanie leków alkilujących polega na przenoszeniu grup alkilowych do DNA, RNA i białek co następnie skutkuje upośledzeniem funkcjonowania komórek i ich śmiercią. Dakarbazyna jest lekiem referencyjnym wobec nowych terapii ocenianych w badaniach klinicznych. W badaniach klinicznych wykazano przewagę monoterapii dakarbazyną nad stosowaniem schematów wielolekowych. Spośród leków alkilujących w leczeniu czerniaka stosowany jest także cyklofosfamid oraz jego analog izofosfamid, a ponadto karmustyna oraz melfalan [17, 27].

### ***Pochodne platyny***

W ramach chemioterapii zaawansowanego czerniaka stosowane są także związki oparte na platynie tj. cisplatynę i karboplatinę. Dokładny mechanizm działania cisplatyny nie jest do końca poznany. Ogólnie przyjmuje się, że lek wiąże się z DNA komórki, powodując powstawanie adduktów ingerujących w procesy replikacji i transkrypcji co w efekcie prowadzi do śmierci komórki. Główną wadą stosowania cisplatyny jest jej zmniejszony transport wewnątrzkomórkowy co w rezultacie skutkuje dużą opornością na ten lek i skutecznością leczenia czerniaka. Dodatkowym problemem jest zwiększona toksyczność hematologiczna cisplatyny. Karboplatyna jest pochodną cisplatyny. Sam mechanizm działania karboplatyny jest zbliżony do mechanizmu działania cisplatyny, jednak jest ona bardziej stabilna. Jej stosowanie wiąże się z niższą w porównaniu z cisplatyną toksycznością hematologiczną. Leczenie skojarzone karboplatyny z cisplatyną nie jest stosowane w I linii leczenia czerniaka, ale może stanowić II etap postępowania terapeutycznego. Przestanką do stosowania połączenia karboplatyny z cisplatyną jest zwiększona skuteczność i obniżony poziom toksyczności [28].

### ***Taksany***

Spośród farmakoterapeutycznej grupy obejmującej taksany w leczeniu czerniaka wymieniany jest paklitaksel. Jego cytostatyczne działanie polega na hamowaniu reorganizacji mikrotubul niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania komórki w interfazie i podczas mitozy. Wyniki badań I i II fazy wskazują na ograniczoną skuteczność paklitakselu w leczeniu czerniaka. Podobnie w przypadku wyników leczenia za pomocą paklitakselu skojarzonego z karboplatiną nie uzyskiwano zadowalających wyników [5].

### ***Alkaloidy Vinca (alkaloidy barwinka)***

Lekami stosowanymi w leczeniu czerniaka zaawansowanego są także alkaloidy barwinka. Należą do nich winkrystyna, winorelbina oraz winblastyna. Mechanizm ich działania tej grupy cytostatyków opiera się na blokowaniu wrzeciona podziałowego i zatrzymanie komórki w fazie podziału co powoduje śmierć komórki. Alkaloidy barwinka stosowane są w schematach wielolekowych (w skojarzeniu z dakarbazyną lub cisplatyną). Skuteczność stosowania w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań (schemat winkrystyna + dakarbazyna + cisplatyna) jest porównywalna do stosowania samej dakarbazyny [29–32].



### **Antybiotyki cytostatyczne**

Bleomycyna oraz mitomycyna działają poprzez interkalację do pojedynczych i podwójnych nici DNA co skutkuje hamowaniem podziału, wzrostu i syntezy DNA w komórkach. Podobnie jak w przypadku leków należących do grupy alkaloidów barwnika, bleomycyna stosowana jest jako jedna ze składowych schematu BOLD (bleomycyna + winkrystyna + lomustyna), stosowanego w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Pomimo wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie uzyskanych za pomocą schematu BOLD nie dowiedziono wyższości tego schematu nad dakarbazyną stosowaną w monoterapii [27, 33].

### **Leki immunomodulujące**

Przedstawicielem grupy leków immunomodulujących, stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego jest tamoksyfen. Jest to lek, którego działanie jest związane z receptorami estrogenowymi (wiąże się z receptorem estrogenowym, tworząc stabilne kompleksy). Dokładny mechanizm działania przeciwnowotworowego tamoksifenu nie został poznany. W ramach badań nad wielolekowymi schematami, stosowanymi do leczenia czerniaka zaawansowanego podjęto próby połączenia tamoksifenu z dakarbazyną, karboplatiną i karmustyną (schemat Dartmouth). Żadne badanie nie potwierdziło jednak istotnego polepszenia wyników przeżycia i odpowiedzi na leczenie w porównaniu z dakarbazyną [34].

### **Antracykliny**

Dokсорubicyna stosowana jest w leczeniu czerniaka zaawansowanego w skojarzeniu z dakarbazyną. Jej działanie cytostatyczne opiera się na interkalacji z nicią DNA, hamowaniu aktywności enzymatycznej topoizomerazy lub tworzenia aktywnych form tlenu (ROS).

### **Inne leki**

W ramach badań dotyczących leczenia czerniaka stosowany jest także etopozyd (pochodna podofilotoksyny). Jednak dane na temat jego skuteczności są ograniczone [35].

### **Leki aktualnie refundowane w Polsce**

Zestawienie leków stosowanych w ramach chemioterapii w rozpoznaniu czerniaka, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku [17], przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.  
Leki cytostatyczne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak (C 43) [17]

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Lista	Odpłatność
Bleomycyna	Bleomedac	WLR C	bezpłatne



Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Lista	Odpłatność
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer	WLR C	bezpłatne
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	WLR C	bezpłatne
Cyklofosfamid	Endoxan	WLR A1 <sup>a</sup> , WLR C	bezpłatne
Dakarbazyna	Dacarbazin Teva, Detimedac	WLR C	bezpłatne
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicin Accord	WLR C	bezpłatne
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord,	WLR C	bezpłatne
Ifosfamid	Hofoxan	WLR C	bezpłatne
Melfalan	Alkeran	WLR A1 <sup>a</sup> , WLR C	bezpłatne
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	WLR C	bezpłatne
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum Teva, Sindaxel	WLR C	bezpłatne
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe	WLR A1 <sup>a</sup> , WLR C	bezpłatne
Winblastyna	Vinblastin-Richter	WLR C	bezpłatne
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	WLR C	bezpłatne
Winorelbina	Nave bine, Navirel, Neocitec	WLR C	bezpłatne

WLR - Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Część A - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem Klinicznym. Część C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

a) W części A zakres wskazań objętych całością refundacją dotyczy nowotworów złośliwych.

### Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie ekonomicznej

Na potrzeby niniejszej analizy schematy chemioterapii uwzględnione w III linii leczenia ustalono w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012 [10], zgodnie z którą w Polsce stosowany jest paklitaksel w monoterapii (50% pacjentów jest leczonych zgodnie z tą opcją) lub w skojarzeniu z karboplatyną. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że chemioterapią stosowaną w III linii leczenia jest dakarbazyna stosowana w monoterapii, ze względu na wytyczne (por. rozdz. 1.5).

## 2.5. Sposób finansowania ocenianej interwencji

W analizie przyjęto, iż terapia pembrolizumabem będzie finansowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”, którego projekt został dołączony do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej pembrolizumabu [1].

W dodatkowej analizie dotyczącej III linii leczenia czerniaka założono, że koszty pembrolizumabu są takie same, jak w pozostałych liniach.

## 2.6. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zakładany sposób finansowania PEMBR oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji (program lekowy, katalog chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne.

Jedynym kosztem różnicującym wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta są koszty leczenia działań niepożądanych. Z uwagi na znikomy wpływ różnicy kosztów zdarzeń niepożądanych na wyniki, wspólną perspektywę NFZ i pacjenta zdecydowano się pominąć w wykonanych obliczeniach w ramach analizy podstawowej. W związku z tym w analizie uwzględniono koszty przytoczonych działań niepożądanych uwzględnione jedynie w wariancie z perspektywy płatnika publicznego. Wspólna perspektywa NFZ oraz pacjenta została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 6.

## 2.7. Horyzont czasowy analizy

Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 40 lat. Wyjściowy wiek kohorty wynosi ok. 60 lat, zatem przyjęty w obliczeniach horyzont odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu analizy. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [36].

## 2.8. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression-free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*),
- występowanie działań niepożądanych.

Tabela 3.  
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Schematy dawkowania	Obowiązujące programy lekowe (WEM, DAB, IPI) – rozdz. 14.6, proponowany program lekowy (PEMBR) – rozdz. 14.7, Ługowska 2012 [10] (DTIC – 1L, CTH – 3L)
Efektywność i śmiertelność	Badania RCT i metaanaliza sieciowa włączone do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13], Schadendorf 2015 [37], Korn 2008 [38], Bałch 2001 [39], dane Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2013 [40]

Kategoria	Źródło danych
Użyteczności stanów zdrowia	Badania RCT: KN-002 oraz KN-006, doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. 14.1.2
Działania niepożądane	Badania RCT włączone do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13]

## 2.9. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych, w oparciu o które oceniano efektywność porównywanych interwencji. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny doniesień naukowych dotyczących użyteczności stanu zdrowia w populacji docelowej analizy, którego wyniki uwzględniono w analizie wrażliwości.

## 2.10. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty działań niepożądanych.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.  
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [41], dane NFZ [42]
Koszty podania leków	Dane NFZ [43]
Koszty monitorowania	Dane NFZ [43]
Koszty stanów zdrowia	Dane NFZ [44–47], Krajowy Rejestr Nowotworów [48], Hoffander 2009 [49]
Koszty działań niepożądanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [41], dane NFZ [42, 44, 50], Medycyna Praktyczna [51], Ługowska 2012 [10], Poradniki dla pacjentów [52, 53]

## 2.11. Instrument dzielenia ryzyka





## 2.12. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [19].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

## 2.13. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień, a zatem jest względnie krótka, wobec czego nie uwzględnienie korekty nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy. Mimo to w obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu, z pominięciem tych kategorii kosztowych, które są ponoszone z częstotliwością raz na 3 lub 4 tygodnie, naliczając odpowiednie

koszty na początku każdego z 3 albo 4-tygodniowych cykli (koszt zakupu i podania substancji czynnej).

## 2.14. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [54]

Na prośbę AOTMiT ujętą w wezwaniu do uzupełnienia minimalnych wymagań, w niniejszej analizie przedstawiono obliczenia względem progu opłacalności, zgodnego z komunikatem Prezesa AOTMiT, obowiązującego od dnia 4 listopada 2015 r., to jest wynoszącego 125 955 zł. [55]

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

## 2.15. Analiza wrażliwości

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

### 2.15.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki

przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

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

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (średni wiek, powierzchnia ciała, waga) przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów dopasowanych funkcji do krzywych przeżycia przyjęto rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny (przyjmując błąd standardowy na poziomie 20% wartości średniej); zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

### 2.15.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- odsetka pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR,
- kosztów substancji czynnych, podania substancji, stanów zdrowia, zdarzeń niepożądanych,
- sposobu kalkulacji krzywych PFS oraz OS,
- wartości użyteczności stanów zdrowia.

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



### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji zaczerpnięto z badań klinicznych KEYNOTE 002 (KN-002), KEYNOTE 006 (KN-006), analizy CUA dla Yervoy [56] opublikowanej na stronie AOTMiT oraz publikacji Ługowska 2012 [10]. W modelu zaimplementowanym na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn (parametry wpływające na śmiertelność populacji), średnią masę ciała (parametr wpływający na dawkowanie PEMBR), powierzchnię ciała pacjenta (parametr wpływający na dawkowanie dakarbazy, karboplatyny i paklitakselu) oraz odsetek pacjentów w III i IV stadium (parametr wpływający na kształt krzywych OS).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące masy ciała pacjentów na podstawie analizy CUA dla Yervoy, które zostały oszacowane na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych na 800-osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80 lat przez firmę Estymator w 2006 roku [57] (Tabela 5).

Tabela 5.  
Średnia masa ciała pacjenta

Odsetek osób	Zakres wagowy [kg]	Średnia waga [kg]
5%	<50	43
6%	51-55	53
12%	56-60	58
12%	61-65	63
14%	66-70	68
16%	71-75	73
11%	76-80	78
8%	81-85	83
7%	86-90	88
4%	91-95	93
3%	96-100	98
3%	>100	125

Na podstawie danych z CUA dla Yervoy wyznaczono średnią masę ciała pacjentów populacji docelowej niniejszej analizy. W tabelach poniżej zestawiono wartości poszczególnych charakterystyk przyjętych w analizie ekonomicznej (Tabela 6, Tabela 7).



Tabela 6.  
Charakterystyka początkowa populacji

Parametr	Średnia	SD	Źródło
Wiek [lata]	60,1	13,6	KN-002
	60,3	14,1	KN-006
Odsetek mężczyzn	60,6%	-	KN-002
	59,6%	-	KN-006
Masa ciała [kg]	72,09	15,78	CUA dla Yervoy [56]
Powierzchnia ciała pacjenta [m <sup>2</sup> ]	1,70	0,20	Ługowska 2012 [10]

Tabela 7.  
Udział pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) i IV (przerzutowym)

Stadium	KN-002	KN-006
IIIA, IIIB, IIIC	6,3%	3,8%
IV	93,7%	96,2%

### 3.2. Efektywność interwencji

Efektywność PEMBR, IPI oraz CTH oparto na włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13] badaniach klinicznych KEYNOTE 002 (KN-002) oraz KEYNOTE 006 (KN-006), w których dokonano porównania ocenianej interwencji z ipilimumabem oraz chemioterapią stosowaną po niepowodzeniu terapii ipilimumabem. Oba badania są obecnie w toku, planowane zakończenie badań to styczeń i marzec 2016 r. odpowiednio dla KN-002 oraz KN-006.

W przypadku badania KN-002, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 11,4 mies. w grupie PEMBR względem 11,6 mies. w grupie CTH. Zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, należy jednak mieć na uwadze, że finalna analiza dla OS zostanie przeprowadzona, gdy liczba zgonów wśród pacjentów wyniesie 370. Z kolei na podstawie dostępnych danych z raportu do badania KN-006 wynika, że zarówno w grupie PEMBR, jak i IPI mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Po 12 mies. okresie obserwacji istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów stosujących PEMBR pozostawał przy życiu w porównaniu z pacjentami stosującymi IPI [13].

Modelowanie progresji choroby oparto na dostępnych danych z badań klinicznych. Z uwagi na fakt, że obejmują one stosunkowo krótki horyzont czasowy, dokonano ekstrapolacji danych na horyzont czasowy właściwy niniejszej analizie. W przypadku modelowania przeżycia całkowitego dane z badań KN-002 i KN-006 uwzględniono w zakresie nie wykraczającym poza horyzont czasowy, którego dotyczyły dane, ze względu na brak finalnej analizy dotyczącej OS. W dalszych cyklach modelu wykorzystano dane z analizy Schadendorf 2015 [37] dotyczącej długoterminowego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych IPI oraz dane z rejestru AJCC, raportowane w publikacji Balch 2001 [39].

W przypadku terapii stosowanych w I linii leczenia czerniaka, efektywność komparatorów, dla których nie dysponowano badaniami porównującymi je bezpośrednio z PEMBR, oparto na wynikach metaanalizy sieciowej opisanej szczegółowo w dokumencie dostarczonym przez Podmiot Odpowiedzialny (*Network meta-analysis of pembrolizumab for 1st and 2nd line treatment of advanced melanoma in patients naïve to treatment with ipilimumab* [58]). Skróczone informacje na temat metaanalizy zamieszczono także w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13] i przytoczono w dalszej części niniejszego dokumentu.

### 3.2.1. Wprowadzenie do analizy przeżycia

Modelowaniu podlegał czas przeżycia pacjentów z czerniakiem, określony jako okres między włączeniem pacjentów do konkretnej linii leczenia a wystąpieniem zdarzenia tj. zgonem lub progresją choroby. Wykorzystano w tym celu techniki analizy przeżycia.

Funkcja przeżycia określa prawdopodobieństwo, że pacjent dożyje do czasu  $t$ . Przyjmując, że czas przeżycia jest zmienną losową o rozkładzie dyskretnym, określoną jako  $T$ , funkcja przeżycia  $S(t)$  określona jest wzorem:

$$S(t) = P(T > t) = \sum_{j: t_j \geq t} P(T = t_j).$$

Natomiast funkcja hazardu  $h(t)$ , opisująca szybkość wystąpienia zdarzenia w chwili  $t$  pod warunkiem, że pacjent dożył do czasu  $t$  określana jest wzorem:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}.$$

Skumulowany hazard  $H(t)$ , będący sumą hazardu do chwili  $t$ , określony jest wzorem:

$$H(t) = \sum_{j: t_j \leq t} h(t_j).$$

Ryzyko wystąpienia zdarzenia (hazard) oznacza prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanego zdarzenia u pacjenta włączonego do konkretnej linii leczenia, żyjącego do końca obserwacji. Efekt interwencji oszacowano za pomocą hazardu względnego (*hazard ratio, HR*), który określa stosunek ryzyka wystąpienia zdarzenia pomiędzy dwiema terapiami w dowolnym czasie. Obliczenia przeprowadzono zarówno dla HR niezależnego od czasu, jak i zmiennego w czasie.

Na podstawie HR oraz mając dany hazard bazowy  $h_0(t)$  można wyznaczyć funkcję hazardu  $h(t)$  dla dowolnej terapii wyrażoną wzorem:

$$h(t) = h_0(t) \cdot HR.$$

Funkcja przeżycia powiązana jest z funkcją hazardu i skumulowanym hazardem odpowiednimi zależnościami:

$$h(t) = -\frac{d}{dt} \ln S(t),$$

$$H(t) = -\ln S(t).$$

Aby obliczyć hazard w kolejnych cyklach, skorzystano ze wzoru:

$$h(i) = H(i) - H(i - 1),$$

gdzie  $i$  to numer cyklu.

Korzystając z powyższych zależności, prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń w  $i$ -tym cyklu wyznaczano za pomocą formuły:

$$S(i) = \exp(-H(i)).$$

### 3.2.2. Doniesienia naukowe uwzględnione w obliczeniach PFS i OS

#### 3.2.2.1. Badania kliniczne KN-002 i KN-006

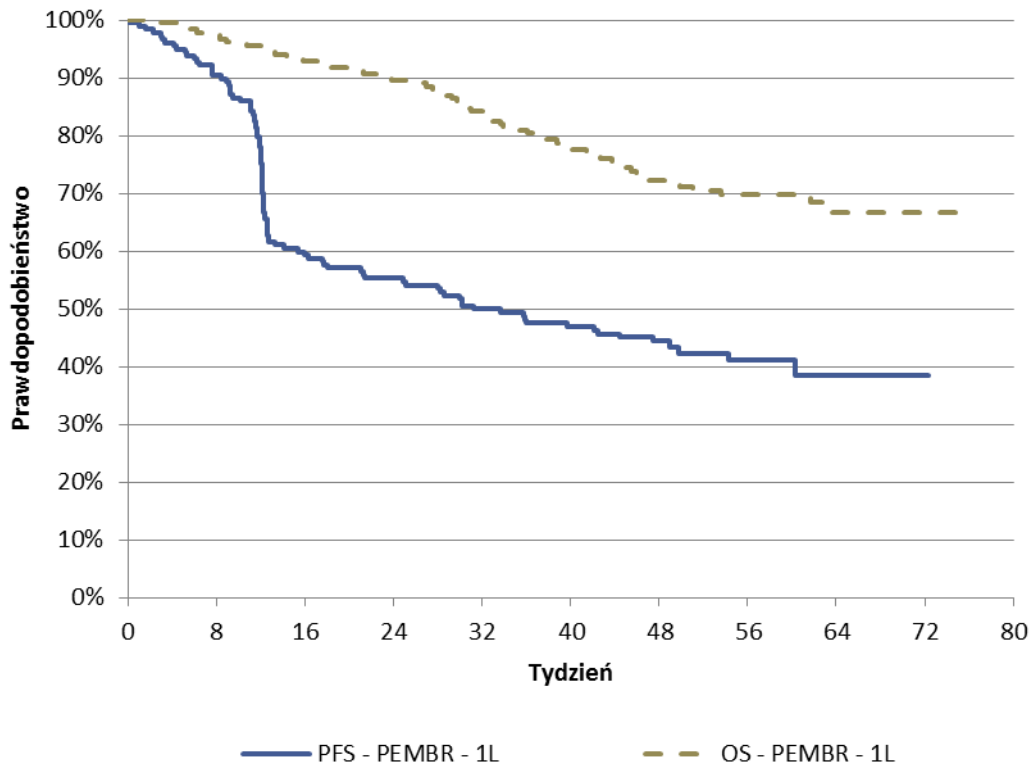
Randomizowane badania kliniczne KN-002 i KN-006 opisano szczegółowo w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13]. Badania te posłużyły do oszacowania zarówno krzywej PFS (we wszystkich cyklach modelu), jak i OS w początkowych cyklach modelu (obejmujących horyzont czasowy nie dłuższy niż zakres dostępnych danych). Sposób wykorzystania danych z badań klinicznych opisano w rozdz. 3.2.3 oraz 3.2.4.

W badaniu KN-006 pacjenci otrzymywali PEMBR w dawce 10 mg/kg m.c. co 3 tygodnie albo co 2 tygodnie, bądź IPI w dawce 3 mg/kg m.c. w czterech podaniach w odstępach co 3 tygodnie. W analizie uwzględniono rezultaty dla PEMBR podawanego w 3-tygodniowych odstępach oraz wyniki dla IPI.

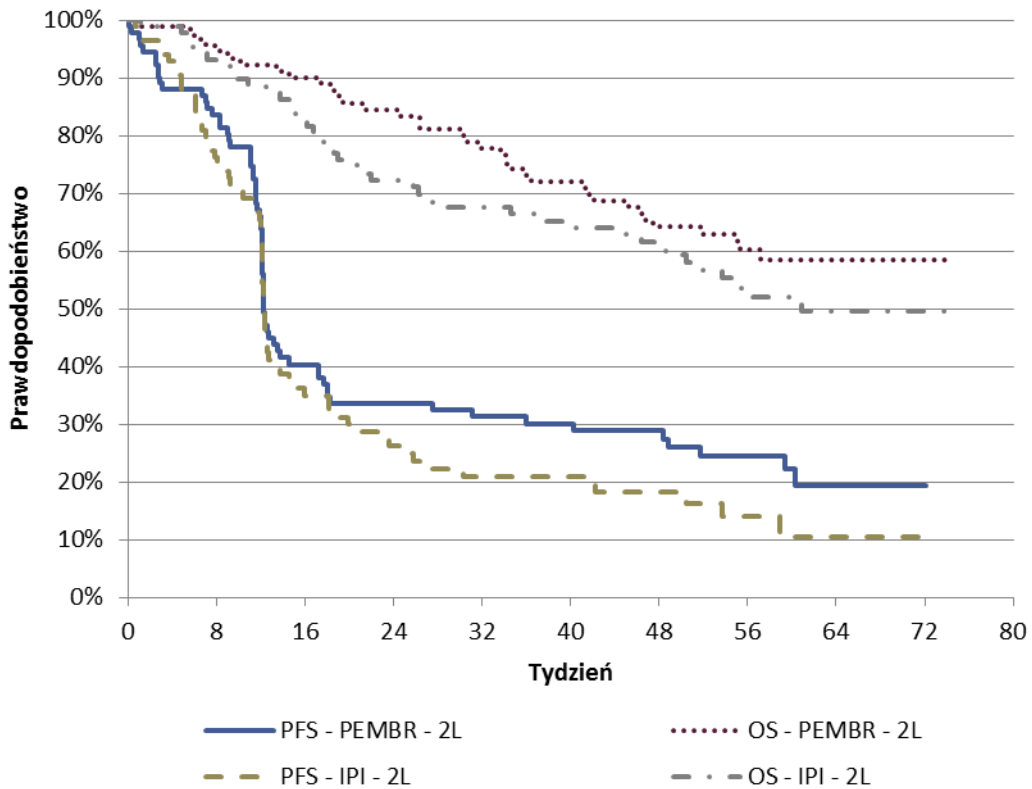
W badaniu KN-002 pacjenci otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c., lub chemioterapię (zgodnie z wyborem lekarza spośród dakarbazyny, paklitakselu, paklitakselu + karboplatyny, karboplatyny albo temozolomidu). Analizę przeprowadzono na podstawie danych dotyczących PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. oraz danych dotyczących CTH niezależnie od wyboru rodzaju chemioterapii.

Rezultaty badań KN-002 i KN-006 przedstawione za pomocą krzywych przeżycia uwzględnione w obliczeniach dla I oraz II linii leczenia czerniaka zaprezentowano na wykresach poniżej (Wykres 1, Wykres 2).

**Wykres 1.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz OS – rezultaty badania KN-006 (1L)**



**Wykres 2.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS – rezultaty badania KN-006 (2L)**

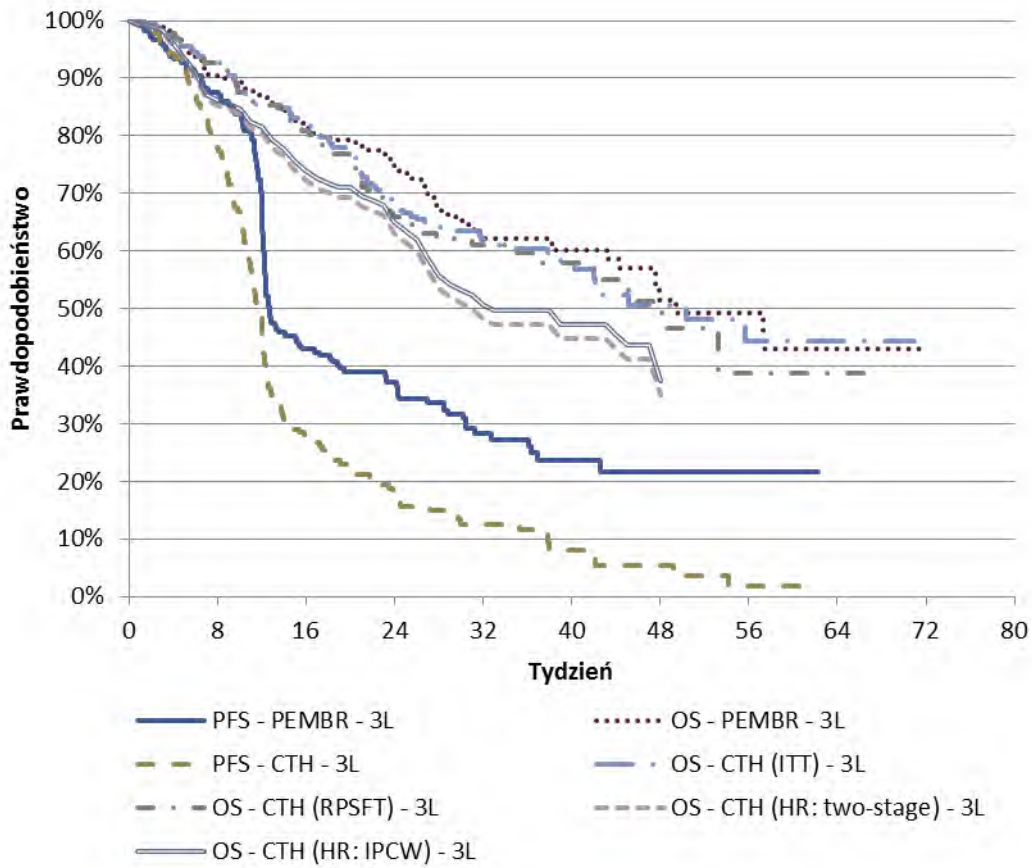


W badaniu KN-002 pacjenci z grupy otrzymującej CTH mieli możliwość przejścia na terapię PEMBR. Z tego względu analizę statystyczną, mającą na celu ocenę wpływu leczenia na czas przeżycia całkowitego, wykonano metodami pozwalającymi zredukować błąd spowodowany zmianą interwencji: *two-stage*, RPSFT (*rank-preserving structural failure time*) oraz IPCW (*inverse probability of censoring weighted*). W modelach *two-stage* oraz IPCW wyznaczony został współczynnik HR dla porównania przeżycia całkowitego w grupie PEMBR względem CTH. Obliczony HR wykorzystano następnie do przeskalowania funkcji hazardu dla PEMBR, oszacowując w ten sposób funkcję hazardu, a następnie funkcję przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących CTH. Bezpośredniego oszacowania krzywej Kaplana-Meiera dla CTH dokonano natomiast w wyniku zastosowania podejścia opartego o algorytm RPSFT lub stosując obliczenia względem grupy ITT. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane poszczególnymi metodami wartości współczynników HR, za pomocą których przekształcono krzywe OS dla PEMBR (3L), natomiast na wykresie zaprezentowano oszacowania krzywej OS dla CTH z uwzględnieniem analizowanych metod oraz krzywą OS dla PEMBR (Wykres 3).

Tabela 8.  
Wartości HR dla PEMBR względem CTH – krzywe OS oszacowane na podstawie badania KN-002

Metoda	Wartość współczynnika HR
<i>two-stage</i>	0,633
IPCW	0,677

**Wykres 3.**  
**Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS – rezultaty badania KN-002 (3L)**



W celu ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych KN-002 i KN-006, do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano funkcje przeżycia. Rozważono przy tym rozkłady najczęściej stosowane w analizie przeżycia, tj. rozkład Gompertza, wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny oraz log-normalny. Stopień dopasowania poszczególnych funkcji do danych oceniano za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*) oraz bayesowskiego kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*).

Zarówno dla krzywych PFS opartych na badaniu KN-002, jak i KN-006, zaobserwowano postęp choroby u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów do 10. tygodnia leczenia, po czym nastąpił gwałtowny wzrost odsetka pacjentów z progresją między tygodniem 10 a 13. Przyczyną takiego kształtowania się danych jest prawdopodobnie fakt, że pierwsze badanie w celu wykrycia progresji choroby miało miejsce ok. 12 tygodnia terapii. W dalszych tygodniach krzywa stopniowo ulega wygładzeniu. Z tego względu do krzywych Kaplana-Meiera dla PFS dopasowano funkcje przeżycia wykorzystując wyłącznie dane od 13 tygodnia.

Wartości parametrów funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 9).

Tabela 9.  
Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS

Model	Funkcja przeżycia	PEMBR (1L)	PEMBR (2L)	IPI (2L)	PEMBR (3L)	CTH (3L)
Gompertza	$S(t) = e^{-\frac{\beta}{\gamma}(e^{\gamma t}-1)}$	$\beta = 0,0116$ $\gamma = -0,0115$	$\beta = 0,0231$ $\gamma = -0,0210$	$\beta = 0,0377$ $\gamma = -0,0227$	$\beta = 0,0270$ $\gamma = -0,0062$	$\beta = 0,0640$ $\gamma = -0,0062$
Wykładniczy	$S(t) = e^{-\lambda t}, \lambda > 0$	$\lambda = 0,0094$	$\lambda = 0,0156$	$\lambda = 0,0259$	$\lambda = 0,0243$	$\lambda = 0,0580$
Weibulla	$S(t) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	$\lambda = 121,3608$ $k = 0,8914$	$\lambda = 87,7239$ $k = 0,6447$	$\lambda = 40,3767$ $k = 0,8237$	$\lambda = 43,9213$ $k = 0,9090$	$\lambda = 17,1723$ $k = 0,9090$
Log-normalny	$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t)-\mu}{\sigma}\right)^a$	$\mu = 4,6810$ $\sigma = 1,9739$	$\mu = 4,0165$ $\sigma = 2,4818$	$\mu = 3,1641$ $\sigma = 1,6323$	$\mu = 3,4200$ $\sigma = 1,7160$	$\mu = 2,3000$ $\sigma = 1,7160$
Log-logistyczny	$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	$\lambda = 90,1096$ $k = 0,9788$	$\lambda = 53,4003$ $k = 0,7276$	$\lambda = 23,6484$ $k = 1,0355$	$\lambda = 29,5446$ $k = 1,0894$	$\lambda = 10,5202$ $k = 1,0894$

a)  $\phi$ - dystrybuanta standardowego rozkładu normalnego

Dodatkowo na potrzeby obliczeń dotyczących OS dla PEMBR w I oraz II linii leczenia (por. rozdz. 3.2.4.1 oraz 3.2.4.3) dopasowano funkcje przeżycia pochodzące z rozkładu log-normalnego oraz log-logistycznego do krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego pacjentów otrzymujących PEMBR albo IPI w ramach badania KN-006. W tabeli poniżej zestawiono wartości parametrów dopasowanych funkcji (Tabela 10).

Tabela 10.  
Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych OS

Parametr	Model	
	Log-normalny	Log-logistyczny
Funkcja przeżycia	$S(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\ln(t)-\mu}{\sigma}\right)^a$	$S(t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$
PEMBR (1L)	$\mu = 4,7440$ $\sigma = 1,3284$	$\lambda = 107,1254$ $k = 1,3566$
PEMBR (2L)	$\mu = 4,5110$ $\sigma = 1,4434$	$\lambda = 85,7984$ $k = 1,2461$
IPI (1L)	$\mu = 4,3070$ $\sigma = 1,3284$	$\lambda = 70,2458$ $k = 1,3566$
IPI (2L)	$\mu = 4,1730$ $\sigma = 1,4434$	$\lambda = 62,1779$ $k = 1,2461$

b)  $\phi$ - dystrybuanta rozkładu normalnego

### 3.2.2.2. Metaanaliza sieciowa

Krzywe OS i PFS dla DAB, WEM oraz DTIC stosowanych w I linii leczenia czerniaka oparto na wynikach metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny [58].



Celem metaanalizy sieciowej było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu względem innych terapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka u pacjentów nie leczonych uprzednio ipilimumabem. Metaanalizę sporządzono w oparciu o dane pochodzące z badań zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury [58].

Porównywane interwencje obejmowały:

- pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie (Q3W),
- ipilimumab +/- DTIC (IPI, IPI + DTIC),
- dakarbazynę (DTIC),
- wemurafenib (WEM) – populacja chorych z mutacją BRAF,
- dabrafenib (DAB) – populacja chorych z mutacją BRAF [58].

Kluczowe założenia dotyczące dawkowania leków przyjęte w całej metaanalizie były następujące:

- skuteczność pembrolizumabu w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie odpowiada skuteczności dawki 2 mg/kg co 3 tygodnie,
- skuteczność poszczególnych dawek komparatorów nie różni się znacząco między sobą, np. jeżeli w danej publikacji badanie porównujące ipilimumab 3 mg/kg z ipilimumabem 3 mg/kg + DTIC jest łączone z badaniem porównującym ipilimumab 10 mg + DTIC z DTIC, zakładano wówczas, że ipilimumab 3 mg/kg + DTIC oraz ipilimumab 10 mg/kg + DTIC mają podobną skuteczność [58].

W ramach metaanalizy sieciowej przeprowadzono kilka różnych analiz zawierających 4 scenariusze (1, 2, 3a, 3b) – zbudowane w zależności od włączonych badań – uwzględniające populację chorych nieleczonych systemowo (1L), oraz leczonych, ale nie ipilimumabem (2L). Ze względu na przedmiot niniejszej analizy, w jej obrębie wykorzystano dane dla pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo z powodu czerniaka (1L), obejmujące wyniki scenariuszy 1 oraz 2, w podziale na populację bez mutacji BRAF oraz z mutacją BRAF. Za scenariusz bardziej wiarygodny uznano scenariusz 2, który wyklucza badanie Hersh 2011. W ramach badania Hersh 2011 nie raportowano danych dla PFS, pacjenci mogli zostać przeniesieni do drugiej grupy badanej (*cross-over*), a także dopuszczano możliwość stosowania wcześniejszej immunochemioterapii (prawie 50% chorych włączonych do badania stosowało ten rodzaj leczenia). Uznano, że wymienione powyżej czynniki wpływają obniżająco na wiarygodność scenariusza 1, niemniej jednak jego rezultaty uwzględniono w obliczeniach w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Wyniki metaanalizy dla OS oraz PFS prezentowano w postaci funkcji hazardu, zdefiniowanej wzorem:

$$h(t) = \exp(d_0 + d_1 \cdot \ln(t)).$$

Wartości parametrów  $d_0$  oraz  $d_1$  odpowiadających funkcjom hazardu dla poszczególnych terapii zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 11 oraz Tabela 12). Oszacowania parametrów dokonano przy założeniu, że zmienną funkcji hazardu jest czas wyrażony w miesiącach.



Tabela 11.  
Wyniki metaanalizy sieciowej – parametry funkcji hazardu dla OS

Parametr		DTIC	WEM	DAB	PEM
<b>Scenariusz 1 metaanalizy sieciowej</b>					
$d_0$	Średnia	-0,22	-1,74	-1,39	-0,53
	SD	0,73	0,79	0,78	0,43
$d_1$	Średnia	0,13	0,79	0,47	0,00
	SD	0,28	0,32	0,37	0,22
<b>Scenariusz 2 metaanalizy sieciowej</b>					
$d_0$	Średnia	0,17	-1,36	-0,99	-0,53
	SD	0,24	0,37	0,37	0,43
$d_1$	Średnia	0,06	0,73	0,39	0,01
	SD	0,10	0,17	0,26	0,22

Tabela 12.  
Wyniki metaanalizy sieciowej – parametry funkcji hazardu dla PFS

Parametr		DTIC	WEM	DAB	PEM
<b>Scenariusz 1 metaanalizy sieciowej</b>					
$d_0$	Średnia	-0,70	-2,29	-2,50	-0,52
	SD	0,97	0,98	1,07	0,26
$d_1$	Średnia	0,36	0,90	0,90	-0,15
	SD	0,37	0,39	0,54	0,19
<b>Scenariusz 2 metaanalizy sieciowej</b>					
$d_0$	Średnia	-0,04	-1,62	-1,83	-0,52
	SD	0,21	0,27	0,50	0,27
$d_1$	Średnia	0,19	0,72	0,74	-0,15
	SD	0,12	0,16	0,40	0,19

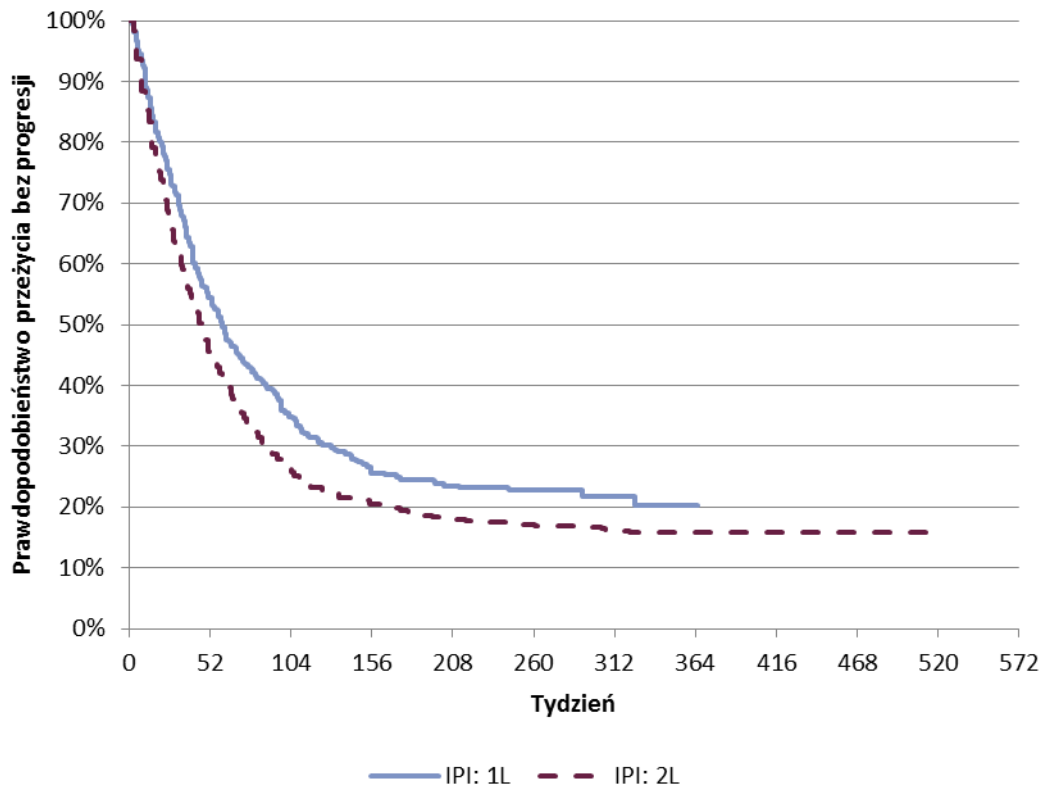
Na podstawie funkcji hazardu wyznaczono następnie zależne od czasu krzywe HR dla terapii PEMBR względem poszczególnych komparatorów, będące ilorzem funkcji hazardu dla PEMBR i dla danego komparatora, które uwzględniono w obliczeniach opisanych w dalszej części rozdziału.

### 3.2.2.3. Schadendorf 2015

Krzywe przeżycia całkowitego w populacji pacjentów otrzymujących PEMBR lub IPI w horyzoncie wykraczającym poza ramy czasowe badań klinicznych KN-002 i KN-006 oszacowano w oparciu o rezultaty badania Schadendorf 2015 [37]. Szczegółowy sposób wykorzystania danych zamieszczono w rozdz. 3.2.4.

Długoterminową skuteczność terapii IPI, wyrażoną za pomocą krzywych OS, opisano w publikacji Schadendorf 2015 [37]. Autorzy publikacji analizowali dane dotyczące 1861 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem uwzględnionych w dziesięciu prospektywnych i dwóch retrospektywnych badaniach dla IPI, obejmujące okres 10 lat. W badanej grupie mediana czasu przeżycia wynosiła 11,4 miesiąca (z 95-procentowym przedziałem ufności obejmującym zakres od 10,7 do 12,1 miesiący). Przed terapią IPI, będącej przedmiotem analiz w uwzględnionych badaniach, 1257 pacjentów było wcześniej leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka. Większość z badanych otrzymywała IPI w dawce 3 mg/kg m.c. (965 osób) lub dawce 10 mg/kg m.c. (706 osób). Pozostali pacjenci otrzymywali IPI w innej dawce. W ramach analizy wyznaczono metodą Kaplana-Meiera funkcję przeżycia zarówno dla całej badanej populacji, jak i z wyróżnieniem podgrupy wcześniej leczonych pacjentów (2L) oraz nieleczonych (1L). Funkcje przeżycia wykorzystane w analizie zaprezentowano na wykresie poniżej (Wykres 4).

**Wykres 4.**  
Krzywe OS pacjentów leczonych IPI prezentowane w publikacji Schadendorf 2015



#### 3.2.2.4. Korn 2008

W publikacji Korn 2008 [38] zaprezentowano model służący do prognozy OS i PFS na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badania. Analizę oparto na rezultatach 42 badań II fazy dotyczących czerniaka przerzutowego (IV stadium), przeprowadzonych między 1975 a 2005 rokiem. Wyniki analizy wskazują, że takie zmienne jak płeć, występowanie choroby trzewnej, stopień

sprawności oceniany według skali ECOG oraz informacja, czy w badaniu uwzględniono pacjentów z przerzutami do mózgu, stanowią niezależne predykatory przeżycia.

W celu wyznaczenia krzywej OS dla grupy pacjentów otrzymujących chemioterapię użyto modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Dysponowano jedynie zbiorczymi charakterystykami początkowymi pacjentów, przyjęto zatem, że modelowany jest jeden pacjent o charakterystykach początkowych takich jak średnie wartości tych cech obliczone dla całej populacji. By estymować, jak zmienia się przeżycie pacjentów w zależności od ich charakterystyk początkowych, przyjęto następujący model regresji:

$$SUM = \beta_{ECOG1} \times ECOG1 + \beta_{ECOG2} \times ECOG2 + \beta_{płeć} \times PŁEĆ + \beta_{ch.trzewna} \times CH.TRZEWNA + \beta_{przerzut} \times PRZERZUT$$

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników modelu oraz opis zmiennych.

Tabela 13.  
Wartości współczynników oraz opis zmiennych losowych w modelu regresji – Korn 2008

Współczynnik	Opis
$\beta_{ECOG1} = 0,436$	Zmienna losowa ECOG1 mogła przyjmować wartości z przedziału od 0 do 1, w zależności od tego jaki odsetek badanej populacji stanowili pacjenci, którzy mieli stopień sprawności 1 w skali ECOG
$\beta_{ECOG2} = 0,948$	Zmienna losowa ECOG2 mogła przyjmować wartości z przedziału od 0 do 1, w zależności od tego jaki odsetek badanej populacji stanowili pacjenci, którzy mieli stopień sprawności 2 lub wyższy w skali ECOG
$\beta_{płeć} = 0,248$	Zmienna losowa PŁEĆ mogła przyjmować wartości z przedziału od 0 do 1, w zależności od tego jaki odsetek badanej populacji stanowili mężczyźni.
$\beta_{ch.trzewna} = 0,421$	Zmienna losowa CH. TRZEWNA przyjmowała wartości z przedziału od 0 do 1, w zależności od tego jaki odsetek pacjentów badanej populacji miał zdiagnozowaną chorobę trzewną.
$\beta_{przerzut} = 0,304$	Zmienna losowa PRZERZUT przyjmowała wartości z przedziału od 0 do 1, w zależności od tego jaki odsetek pacjentów badanej populacji z przerzutami do mózgu był włączany do analizy.

W modelu proporcjonalnego hazardu Coxa funkcję przeżycia wyznacza się jako funkcję czasu i zmiennych objaśniających

$$S(t) = [S_0(t)]^{\exp(SUM)},$$

gdzie  $S_0(t)$  jest bazową funkcją przeżycia, oszacowaną metodą Kaplana-Meiera w ramach analizy Korn 2008.

Rezultaty analizy Korn 2008 wykorzystano do oszacowania OS wśród pacjentów otrzymujących chemioterapię (3L – por. rozdz. 3.2.4.4), gdyż analiza nie obejmowała takich opcji terapeutycznych, jak terapia ipilimumabem, inhibitorami BRAF/MEK czy PD-1, ze względu na brak dostępności wymienionych technologii w momencie przeprowadzania badań włączonych do tej metaanalizy. W tabeli poniżej zestawiono wartości zmiennych losowych przyjęte na podstawie charakterystyk pacjentów z badania KN-002 oraz wyznaczoną na ich podstawie wartość HR uwzględnioną w dalszych obliczeniach OS dla CTH (Tabela 14).

Tabela 14.  
Obliczenia HR dla CTH (3L) według algorytmu zaproponowanego w publikacji Korn 2008

Zmienna	Wartość
PŁEĆ	57,8%
ECOG1	44,4%
ECOG2	0,0%
CH. TRZEWNA	94,4%
PRZERZUT	0,0%
HR = exp(SUM)	2,085

### 3.2.2.5. Balch 2001 (rejestr AJCC)

Rezultaty doniesienia Balch 2001 [39] uwzględniono w oszacowaniu krzywej przeżycia całkowitego w populacji pacjentów leczonych PEMBR, IPI albo CTH w cyklach modelu obejmujących horyzont czasowy powyżej ok. 5-10 lat od rozpoczęcia leczenia daną interwencją (por. rozdz. 3.2.4).

W publikacji Balch 2001 [39] zaprezentowano krzywe przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z czerniakiem, z podziałem na poszczególne stadia choroby, oszacowane na podstawie danych z rejestru AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Do krzywych OS dla czerniaka w stadium IIIC i IV dopasowano parametry funkcji Weibulla w ramach analizy przedłożonej do oceny NICE (TA319) [59]. Oszacowano przy tym dwie funkcje Weibulla: pierwszą dopasowano do krzywych z rejestru obejmujących dane począwszy od 4. roku od diagnozy czerniaka, a drugą – do danych począwszy od 5. roku od diagnozy.

W tabeli poniżej (Tabela 15) zestawiono oszacowane parametry funkcji Weibulla, zaprezentowane we wspomnianym dokumencie NICE TA319 w tabeli 35.

Tabela 15.  
Wartości parametrów krzywych Weibulla dopasowanych do krzywych OS z publikacji Balch 2001 (źródło: NICE TA319)

Stadium	Parametr	Wartość	
		Dane dla lat > 4	Dane dla lat > 5
IIIC	$c$	-2,5134	-2,2498
	$\ln p$	-0,2139	-0,2517

Stadium	Parametr	Wartość	
		Dane dla lat > 4	Dane dla lat > 5
IV	$c$	-2,3854	-2,0388
	$\ln p$	-0,0118	-0,1069

Za autorami modelu, zależność między wyznaczonymi parametrami  $c$  i  $\ln p$  a parametrami  $\alpha$  oraz  $\beta$  krzywej przeżycia Weibulla zadanej wzorem  $S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right)$  wyraża się następującymi formułami:

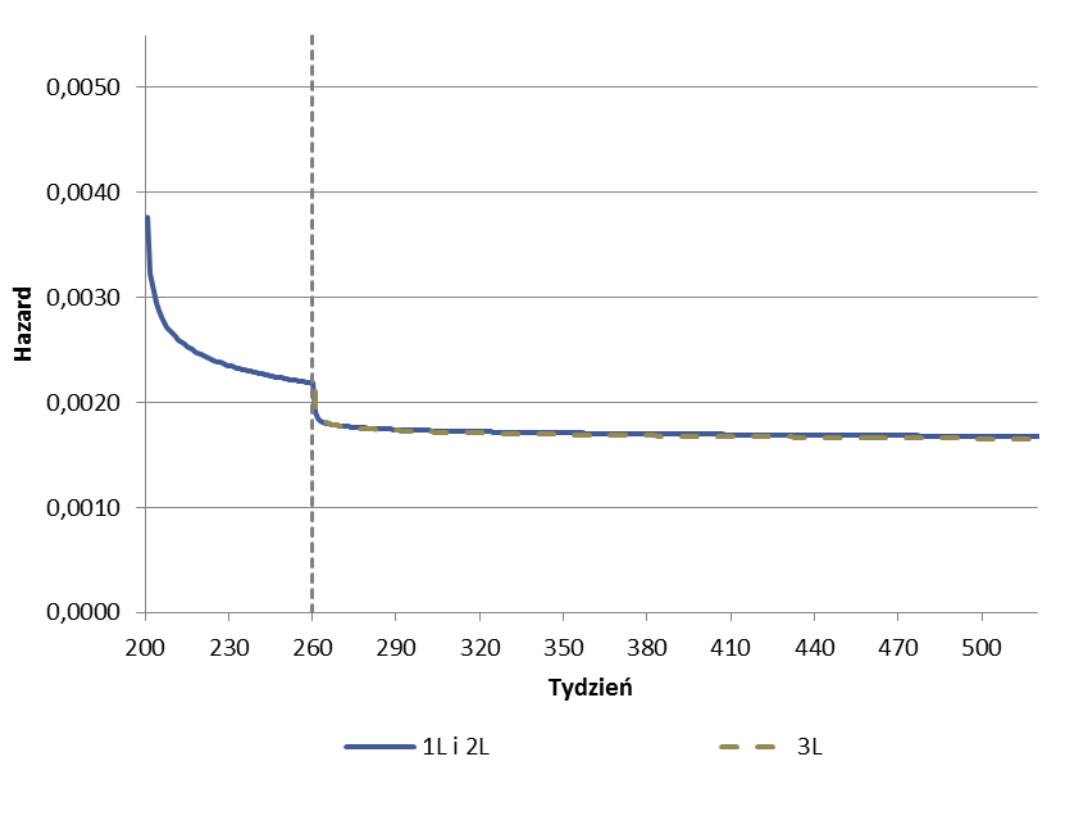
$$\alpha = p,$$

$$\beta = \exp\left(-\frac{c}{p}\right).$$

W celu wyznaczenia krzywej OS dla populacji docelowej niniejszej analizy, oszacowane krzywe Weibulla przeskalowano uwzględniając rozkład pacjentów włączonych do badań klinicznych dla PEMBR między stadium III a stadium IV czerniaka (por. rozdz. 3.1). Przyjęto przy tym założenie, że przeżycie pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIA, IIIB i IIIC będzie kształtować się tak samo, jak przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIIC, raportowanym w publikacji Balch 2001.

Przy obliczaniu krzywych przeżycia raportowanych w doniesieniu Balch 2001, cenzurowano dane dla pacjentów, u których stwierdzono zgon z powodu innego niż czerniak. Z tego względu na potrzeby niniejszej analizy dokonano przeskalowania funkcji przeżycia o wartości dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej (por. rozdz. 3.2.4.1). Na wykresie poniżej zaprezentowano funkcje hazardu wyznaczone na podstawie dopasowanych krzywych przeżycia (Wykres 5).

**Wykres 5.**  
**Funkcje hazardu dla OS wyznaczone na podstawie Balch 2001**



### 3.2.2.6. Flaherty 2014

W publikacji Flaherty 2014 [60] analizowano wyniki 12 randomizowanych badań dotyczących leczenia czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub przerzutowym, w których ramieniem kontrolnym była dakarbazyna, a ramieniem eksperymentalnym dowolna terapia systemowa. Stwierdzono silną korelację między efektami leczenia wyrażonymi za pomocą PFS a przeżyciem całkowitym, mierzonymi poprzez HR. W oparciu o rezultaty publikowane w doniesieniu Flaherty 2014 wyznaczono regresję liniową dla zależności między współczynnikiem HR dla OS ( $HR_{OS}$ ) i współczynnikiem HR dla PFS ( $HR_{PFS}$ ), daną następującym wzorem:

$$\ln HR_{OS} = 0,4171 \cdot \ln HR_{PFS} - 0,1492$$

Metodykę wyznaczania współczynnika HR dla przeżycia całkowitego między dwiema terapiami wykorzystano w ramach analizy wrażliwości dla porównania PEMBR względem CTH (por. rozdz. 3.2.4.4).

### 3.2.3. Krzywe czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS)

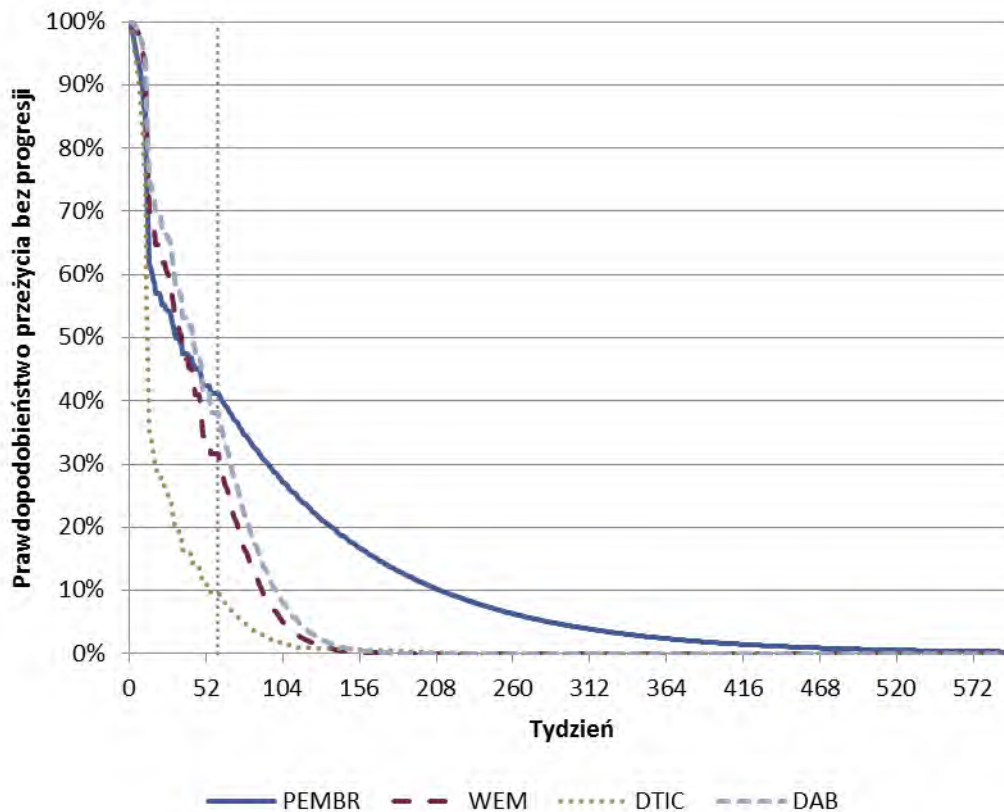
#### 3.2.3.1. I linia leczenia

Oszacowanie krzywej PFS w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących PEMBR oparto na wynikach badania KN-006. Dla pierwszych 60 cykli modelu przyjęto wartości krzywej Kaplana-Meiera, natomiast w kolejnych cyklach oszacowania PFS oparto na dopasowanej funkcji przeżycia (por. rozdz. 3.2.2.1). W scenariuszu podstawowym uwzględniono funkcję przeżycia pochodzącą z rozkładu wykładniczego. Wyboru rozkładu dokonano zgodnie z oceną dopasowania według kryteriów AIC i BIC.

Krzywe PFS dla terapii DAB, WEM oraz DTIC oszacowano na podstawie krzywych hazardu względnego między PEMBR a odpowiednimi terapiami, wyznaczonymi w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (por. rozdz. 3.2.2.2), które wykorzystano do przekształcenia PFS dla PEMBR. W analizie podstawowej uwzględniono rezultaty scenariusza 2 metaanalizy sieciowej, natomiast w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości obliczenia oparto na wynikach scenariusza 1 metaanalizy (scenariusz PFS-1L-1).

Na poniższym wykresie zaprezentowano funkcje przeżycia bez progresji choroby uwzględnione w analizie podstawowej.

**Wykres 6.**  
Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – I linia leczenia



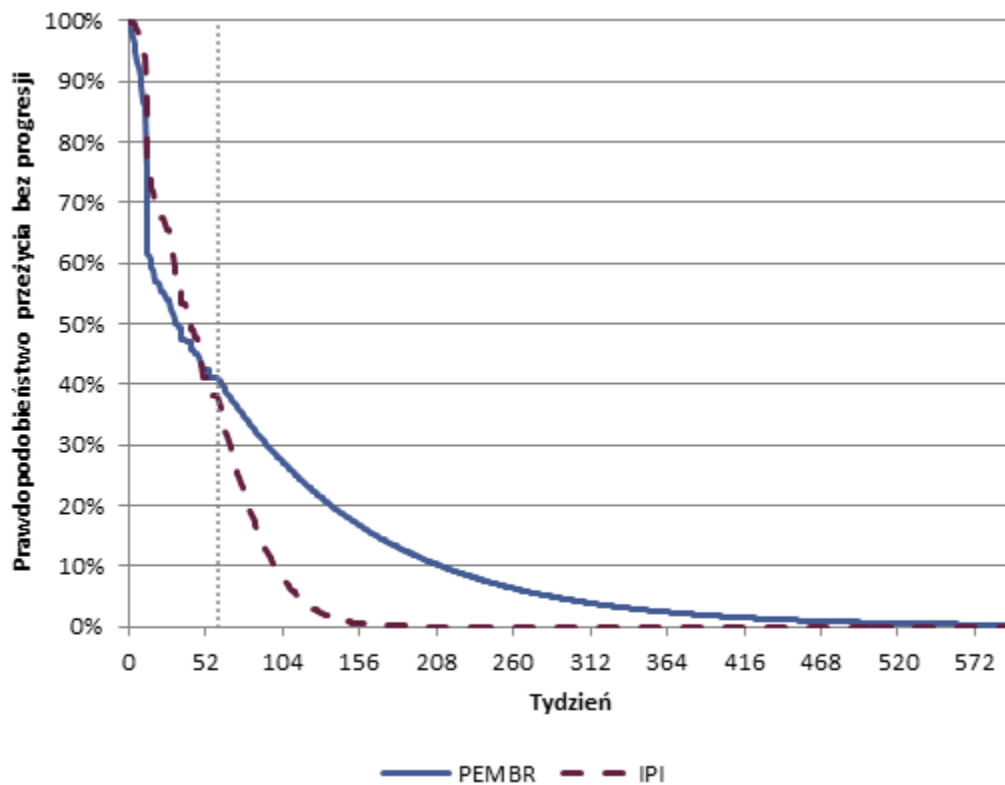


### 3.2.3.2. II linia leczenia

W obliczeniach zarówno dla PEMBR, jak i dla IPI odpowiadających pierwszym 60 cyklom modelu uwzględniono wartości odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera oszacowanych na podstawie rezultatów badania KN-006. W kolejnych cyklach wykorzystano dopasowane funkcje przeżycia. W przypadku PEMBR wybrano funkcję pochodzącą z rozkładu Weibulla, dla której uzyskano najlepsze dopasowanie oceniane zgodnie z kryterium AIC oraz BIC, natomiast w przypadku IPI wykorzystano funkcję pochodzącą z rozkładu log-normalnego, dla której uzyskano najniższą wartość kryterium AIC w porównaniu do pozostałych dopasowanych funkcji. Zgodnie z kryterium BIC najlepsze dopasowanie uzyskano przy uwzględnieniu rozkładu wykładniczego, stąd w analizie wrażliwości testowano wpływ tej ostatniej funkcji na wyniki (scenariusz PFS-2L-1).

Na wykresie poniżej zaprezentowano funkcje przeżycia bez progresji choroby uwzględnione w analizie podstawowej.

Wykres 7.  
Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – II linia leczenia



### 3.2.3.3. III linia leczenia

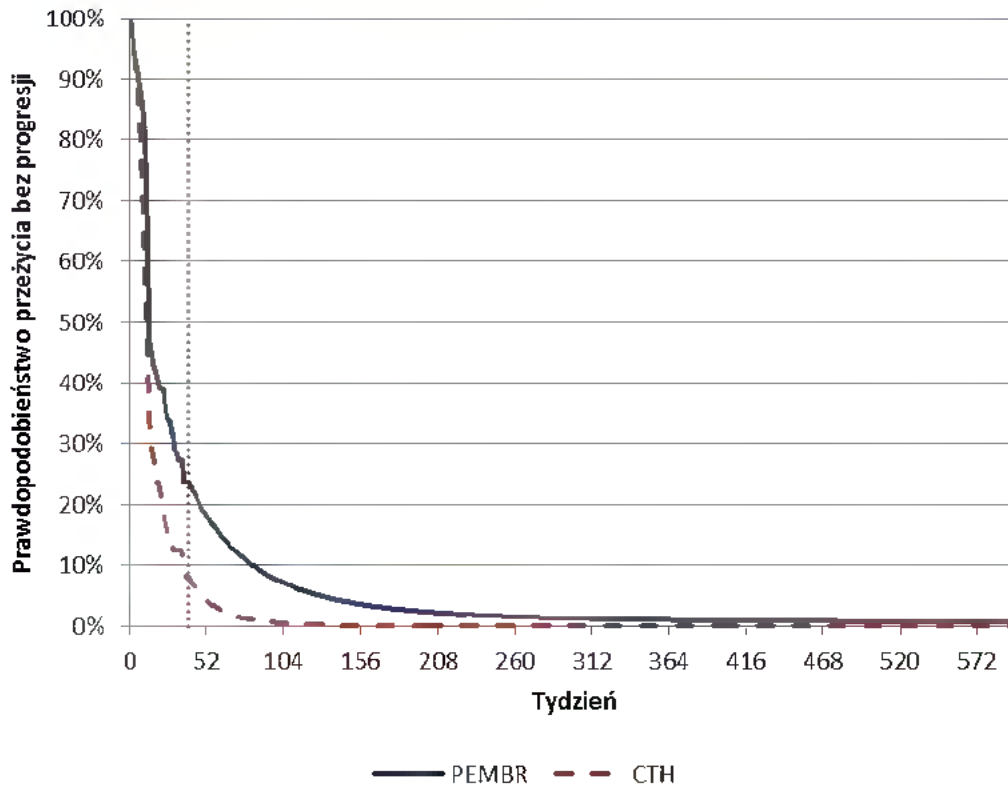
Oszacowanie PFS w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem w pierwszych 40 cyklach modelu przyjęto na podstawie krzywych Kaplana-Meiera będących rezultatem badania KN-002. Dla cykli powyżej 40. obliczenia oparto na dopasowanej funkcji Gompertza, którą wybrano



spośród funkcji przeżycia ze względu na najlepsze dopasowanie oceniane zarówno zgodnie z kryterium AIC, jak i BIC.

Na poniższym wykresie zaprezentowano funkcje przeżycia bez progresji choroby uwzględnione w analizie podstawowej.

**Wykres 8.**  
Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – III linia leczenia



### 3.2.3.4. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej podsumowano sposób obliczania krzywych czasu przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Sposób kalkulacji PFS w poszczególnych wariantach analizy

Interwencja	Cykle modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>I linia leczenia</b>			
PEMBR	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-006 (1L)	
	60+	Dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera funkcja pochodząca z rozkładu wykładniczego	
DAB, WEM,	0+	Krzywa PFS dla PEMBR przekształcona przez	Scenariusz PFS-1L-1: HR(t) wyznaczony na

Interwencja	Cykle modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
DTIC		HR(t) wyznaczony na podst. sc. 2 metaanalizy sieciowej	podst. sc. 1 metaanalizy sieciowej
<b>II linia leczenia</b>			
PEMBR	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-006 (2L)	
	60+	Dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera funkcja pochodząca z rozkładu Weibulla	
IPI	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla IPI oszacowana na podst. KN-006 (2L)	
	60+	Dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera funkcja pochodząca z rozkładu log-normalnego	Scenariusz PFS-2L-1: Funkcja z rozkładu wykładniczego
<b>III linia leczenia</b>			
PEMBR	0-40	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-002	
	40+	Dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera funkcja pochodząca z rozkładu Gompertza	
CTH	0-40	Krzywa Kaplana-Meiera dla CTH oszacowana na podst. KN-002	
	40+	Dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera funkcja pochodząca z rozkładu Gompertza	

### 3.2.4. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

#### 3.2.4.1. Śmiertelność w populacji generalnej

Model ekonomiczny, na którym oparto niniejszą analizę, umożliwia skorygowanie krzywych przeżycia w populacji docelowej o wartości z tablic trwania życia dla populacji generalnej. W tym celu przyjęto, że ryzyko zgonu w populacji docelowej analizy nie może być niższe niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej. Ponadto wartości z tablic trwania życia w Polsce wykorzystano do zmodyfikowania krzywych przeżycia całkowitego raportowanych w publikacji Balch 2001 (por. rozdz. 3.2.2.5).

W tabeli poniżej zaprezentowano dane raportowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej osób dorosłych mieszkających w Polsce z podziałem na wiek oraz płeć (Tabela 17) [40].

Tabela 17.  
Tablice trwania życia – dane Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2013

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
50	0,0073	0,0027	67	0,0287	0,0127	84	0,1079	0,0773
51	0,0081	0,0030	68	0,0306	0,0137	85	0,1168	0,0861
52	0,0089	0,0034	69	0,0326	0,0147	86	0,1263	0,0956

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
53	0,0098	0,0037	70	0,0349	0,0160	87	0,1365	0,1059
54	0,0107	0,0042	71	0,0374	0,0174	88	0,1474	0,1169
55	0,0117	0,0046	72	0,0402	0,0190	89	0,1590	0,1288
56	0,0128	0,0051	73	0,0434	0,0209	90	0,1713	0,1416
57	0,0139	0,0056	74	0,0469	0,0233	91	0,1846	0,1555
58	0,0151	0,0061	75	0,0508	0,0260	92	0,1986	0,1702
59	0,0164	0,0067	76	0,0552	0,0293	93	0,2134	0,1860
60	0,0177	0,0073	77	0,0601	0,0332	94	0,2289	0,2026
61	0,0191	0,0079	78	0,0654	0,0376	95	0,2452	0,2202
62	0,0205	0,0086	79	0,0712	0,0427	96	0,2623	0,2387
63	0,0220	0,0094	80	0,0776	0,0483	97	0,2801	0,2581
64	0,0236	0,0101	81	0,0844	0,0546	98	0,2986	0,2783
65	0,0252	0,0109	82	0,0917	0,0615	99	0,3178	0,2994
66	0,0269	0,0118	83	0,0995	0,0691	100	0,3377	0,3212

### 3.2.4.2. I linia leczenia

Oszacowanie krzywej OS w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących PEMBR oparto na wynikach badania KN-006. Dla pierwszych 60 cykli modelu przyjęto wartości odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera, natomiast w kolejnych cyklach oszacowania OS oparto na długoterminowych rezultatach dla IPI (opublikowanych w doniesieniu Schadendorf 2015 – por. rozdz. 3.2.2.3) oraz danych z rejestru AJCC (por. rozdz. 3.2.2.5).

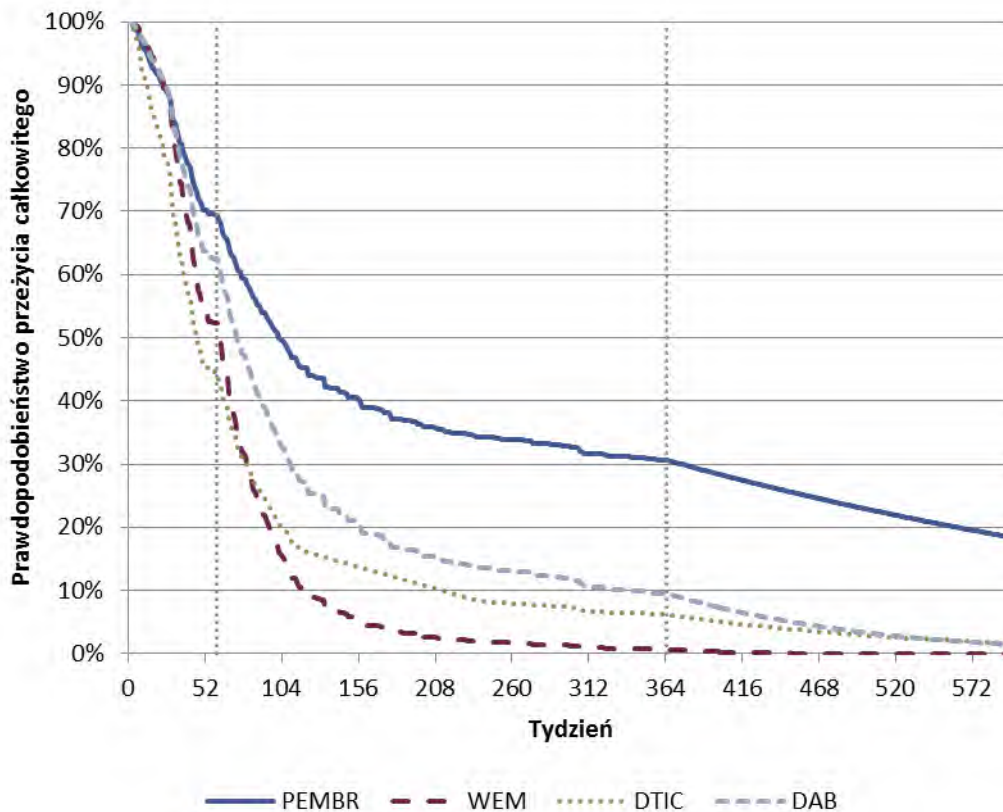
Dane dla IPI z publikacji Schadendorf 2015 (1L) uwzględniono w obliczeniach do 365 cyklu modelu, przekształcając je za pomocą funkcji hazardu względnego między PEMBR a IPI oszacowanej na podstawie ekstrapolowanych krzywych OS z badania KN-006, porównującego bezpośrednio PEMBR z IPI (por. rozdz. 3.2.2.1). W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-normalnego, natomiast w ramach analizy wrażliwości dla funkcji hazardu przyjęto rozkład log-logistyczny (scenariusz OS-1L-1). Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusze, w których przyjęto stały w czasie współczynnik HR (oszacowany na podstawie rezultatów badania KN-006) albo równy 1 (scenariusz OS-1L-2 oraz OS-1L-3). Powyżej 365 cyklu modelu oszacowanie OS przyjęto na podstawie danych z rejestru AJCC.

Krzywe OS dla terapii DAB, WEM oraz DTIC oszacowano na podstawie krzywych hazardu względnego między PEMBR a odpowiednimi terapiami, wyznaczonymi w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (por. rozdz. 3.2.2.2), które wykorzystano do przekształcenia oszacowanej funkcji OS dla PEMBR. W analizie podstawowej uwzględniono rezultaty scenariusza 2 metaanalizy sieciowej,

natomiast w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości obliczenia oparto na wynikach scenariusza 1 metaanalizy (scenariusz OS-1L-4).

Na poniższym wykresie zaprezentowano funkcje przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie podstawowej.

**Wykres 9.**  
Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – I linia leczenia



### 3.2.4.3. II linia leczenia

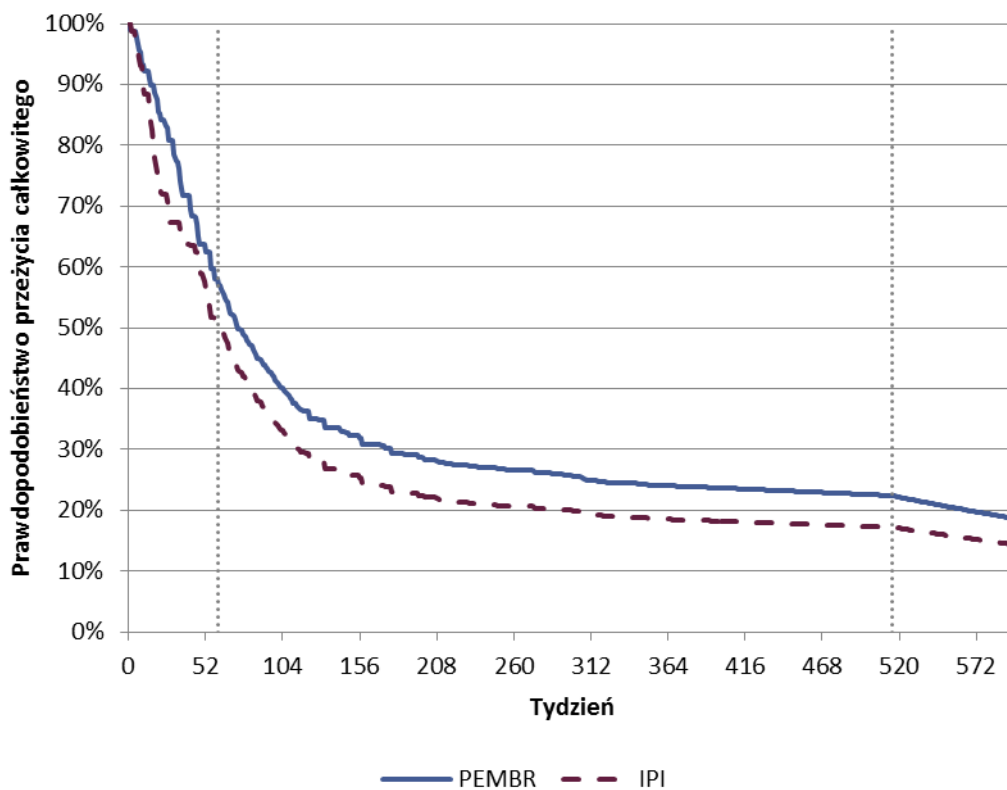
W obliczeniach krzywych OS zarówno dla PEMBR, jak i dla IPI odpowiadających pierwszym 60 cyklom modelu uwzględniono wartości odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera oszacowanych na podstawie rezultatów badania KN-006.

W przypadku IPI, krzywą OS przyjęto na podstawie danych z publikacji Schandendorf 2015 (2L) i uwzględniono w obliczeniach do 515 cyklu modelu (ostatni punkt prezentowanej w badaniu krzywej). Oszacowania OS dla PEMBR między 60 a 515 cyklem modelu oparto na funkcji hazardu względnego między PEMBR a IPI (obliczonej na podstawie danych z badania KN-006), za pomocą której przekształcono krzywą OS dla IPI. W dalszych cyklach dla obu terapii przyjęto OS na podstawie danych z rejestru AJCC (por. rozdz. 3.2.2.5).

Analogicznie do metodyki przyjętej w obliczeniach dla I linii leczenia czerniaka, w scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-normalnego, natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto rozkład log-logistyczny dla funkcji hazardu (scenariusz OS-2L-1). Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano scenariusze, w których przyjęto niezależną od czasu wartość współczynnika HR (oszacowaną na podstawie rezultatów badania KN-006) albo równy 1 (scenariusz OS-2L-2 oraz OS-2L-3).

Na wykresie poniżej zaprezentowano oszacowane funkcje przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie podstawowej.

**Wykres 10.**  
**Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – II linia leczenia**



#### 3.2.4.4. III linia leczenia

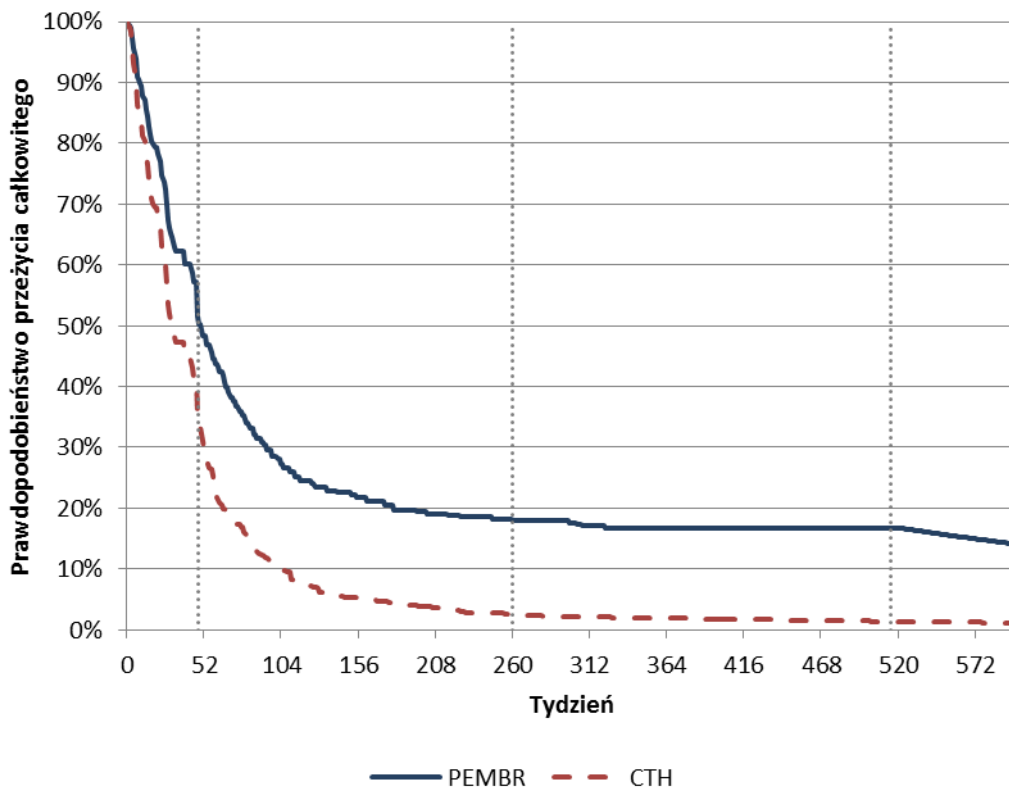
W celu oszacowania krzywej OS dla PEMBR odpowiadających pierwszym 48 cyklom modelu wykorzystano odpowiednią krzywą Kaplana-Meiera pochodzącą z badania KN-002. W scenariuszu podstawowym analizy krzywą tą przekształcono za pomocą współczynnika HR obliczonego metodą *two-stage*, uzyskując w ten sposób funkcję przeżycia całkowitego w grupie CTH.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w dalszych tygodniach terapii PEMBR (do 515 tygodnia) oparto na danych z publikacji Schadendorf 2015 (2L) oraz rejestrze AJCC (powyżej 515 cyklu modelu), podobnie jak w przypadku PEMBR stosowanego w I lub II linii leczenia.

W przypadku pacjentów otrzymujących CTH, oszacowania dla cykli powyżej 48 przeprowadzono na podstawie algorytmu zaproponowanego w publikacji Korn 2008 (por. rozdz. 3.2.2.4). Dla tygodnia 260 otrzymano oszacowanie zbieżne z danymi z rejestru AJCC (por. rozdz. 3.2.2.5), stąd krzywą przeżycia całkowitego dla dalszych tygodni estymowano w oparciu o rejestr AJCC.

Na wykresie poniżej zaprezentowano krzywe przeżycia całkowitego uwzględnione w analizie podstawowej (Wykres 11).

**Wykres 11.**  
**Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – III linia leczenia**



W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano również wpływ na wyniki zastosowania innych metod statystycznych do oszacowania przeżycia całkowitego w grupie CTH przez pierwsze 48 cykli modelu. W podejściu uwzględniającym korektę efektywności, wynikającej z możliwości przełączenia, terapii wyznaczono HR dla porównania PEMBR z CTH metodą IPCW (scenariusz OS-3L-1) lub oszacowano krzywą Kaplana-Meiera zgodnie z algorytmem RPSFT (scenariusz OS-3L-4). Testowano również wpływ na wyniki modelowania opartego na krzywej Kaplana-Meiera oszacowanej dla grup ITT (scenariusz OS-3L-3).

Dodatkowo w ramach scenariusza OS-3L-2 analizy wrażliwości wykorzystano wyniki metaanalizy Flaherty 2014 [60]. Korzystając z regresji liniowej przytoczonej w rozdz. 3.2.2.6, wyznaczono  $HR_{OS}$  dla porównania CTH z PEMBR na podstawie danych z badania KN-002, co pozwoliło następnie



wyznaczyć krzywą OS dla CTH. Rezultaty obliczeń wykorzystano dla pierwszych 48 cykli modelu, w dalszych tygodniach przyjmując skuteczność jak w scenariuszu podstawowym analizy.

Tabela 18.  
Wyniki obliczeń dla porównania PEMBR vs CTH (3L) przeprowadzone w oparciu o publikację Flaherty 2014

Parametr	Wartość
$HR_{PFS}$	0,570
$\ln HR_{OS}$	-0,384
$HR_{OS}$	0,681

### 3.2.4.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano metodykę obliczeń w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 19).

Tabela 19.  
Sposób kalkulacji OS w poszczególnych wariantach analizy

Interwencja	Cykle modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>I linia leczenia</b>			
PEMBR	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-006 (1L)	
	60-365	Krzywa przeżycia dla IPI raportowana w publikacji Schadendorf 2015 (1L) przekształcona przez HR(t) - przyjęty rozkład log-normalny dla funkcji hazardu	Scenariusz OS-1L-1: funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-logistycznego Scenariusz OS-1L-2: stały w czasie HR=0,69 Scenariusz OS-1L-3: stały w czasie HR=1
	365+	Krzywa przeżycia na podstawie rejestru AJCC (Balch 2001)	
DAB, WEM, DTIC	0+	Krzywa OS dla PEMBR przekształcona przez HR(t) wyznaczony na podst. sc. 2 metaanalizy sieciowej	Scenariusz OS-1L-4: HR(t) wyznaczony na podst. sc. 1 metaanalizy sieciowej
<b>II linia leczenia</b>			
PEMBR	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-006 (2L)	
	60-515	Krzywa przeżycia dla IPI raportowana w publikacji Schadendorf 2015 (2L) przekształcona przez HR(t) - przyjęty rozkład log-normalny dla funkcji hazardu	Scenariusz OS-2L-1: funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-logistycznego Scenariusz OS-2L-2: stały w czasie HR=0,69 Scenariusz OS-2L-3: stały w czasie HR=1
	515+	Krzywa przeżycia na podstawie rejestru AJCC (Balch 2001)	
IPI	0-60	Krzywa Kaplana-Meiera dla IPI oszacowana na podst. KN-006 (2L)	
	60-515	Krzywa przeżycia raportowana w publikacji Schadendorf 2015 (2L)	
	515+	Krzywa przeżycia na podstawie rejestru AJCC (Balch 2001)	

Interwencja	Cykle modelu	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
<b>III linia leczenia</b>			
PEMBR	0-48	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-002	
	48-515	Krzywa przeżycia dla IPI raportowana w publikacji Schadendorf 2015 (2L)	
	515+	Krzywa przeżycia na podstawie rejestru AJCC (Bałch 2001)	
CTH	0-48	Krzywa Kaplana-Meiera dla PEMBR oszacowana na podst. KN-002 przekształcona z wykorzystaniem HR obliczonego metodą <i>two-stage</i>	Scenariusz OS-3L-1: HR obliczony metodą IPCW Scenariusz OS-3L-2: HR obliczony metodą zaproponowaną w Flaherty 2014 Scenariusz OS-3L-3: Krzywa Kaplana-Meiera oszacowana na podst. KN-002 dla grupy ITT Scenariusz OS-3L-4: Krzywa Kaplana-Meiera oszacowana na podst. KN-002 metodą RPSF
	48-260	Krzywa przeżycia obliczona metodą zaproponowaną w Korn 2008 (bazowa krzywa z publikacji przeskalowana o HR obliczony na podstawie KN-002)	
	260+	Krzywa przeżycia na podstawie rejestru AJCC (Bałch 2001)	

### 3.3. Dawkowanie leków

Schemat dawkowania PEMBR ustalono w oparciu o projekt programu lekowego, natomiast dawkowanie IPI, WEM oraz DAB przyjęto zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi. Zarówno dawkowanie DTIC stosowanego w I linii leczenia czerniaka, jak i schematy chemioterapii uwzględnione w III linii leczenia ustalono w oparciu o dane z publikacji Ługowska 2012 [10]. Zgodnie ze wzmiankowaną publikacją, w III linii leczenia w Polsce stosowany jest paklitaksel w monoterapii (50% pacjentów jest leczonych zgodnie z tą opcją) lub w skojarzeniu z karboplatiną. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz K-5, w którym przyjęto, że 100% pacjentów otrzymuje DTIC jako chemioterapię w III linii leczenia, ze względu na wytyczne (por. rozdz. 1.5). Przyjęto przy tym schemat dawkowania dakarbazyny zgodnie z badaniem KN-002, na którym oparto efektywność CTH stosowanej w III linii leczenia.

Schematy dawkowania PEMBR, WEM, DAB, DTIC oraz CTH (3L) przyjęte w analizie zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.  
Schematy dawkowania PEMBR, IPI, DAB, DTIC oraz WEM przyjęte w analizie

Lek	Linia leczenia	Dawka	Częstotliwość podawania
Pembrolizumab	1L, 2L oraz 3L	2 mg/kg m.c.	co 3 tyg.
Wemurafenib	1L	960 mg	2 razy na dobę
Dabrafenib	1L	150 mg	2 razy na dobę



Lek	Linia leczenia	Dawka	Częstotliwość podawania
Dakarbazyne	1L	1265,63 mg/m <sup>2</sup> p.c.	co 3 tyg.
Ipilimumab	2L	3 mg/kg m.c.	co 3 tyg.; łącznie 4 podania w 1, 4, 7, 10 tyg.

Tabela 21.  
Schematy CTH (3L) uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Lek	Podział leczonych pacjentów	Dawka (mg/m <sup>2</sup> p.c.)	Częstotliwość podawania
Analiza podstawowa	Karboplatyna	50%	300	co 3 tyg.
	Paklitaksel		150	
	Paklitaksel	50%	300	co 3 tyg.
Scenariusz K-5	Dakarbazyne	100%	1000	co 3 tyg.

W modelu uwzględniono ponadto dane z badań KN-002 oraz KN-006 dotyczące przyjmowania leków przez pacjentów. Oszacowano odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki poszczególnych leków w analizowanych liniach leczenia jako iloraz średniej liczby dawek na pacjenta podanych w trakcie badania klinicznego i liczby dawek, jakie powinien otrzymać pacjent zgodnie z założonym schematem dawkowania. W przypadku porównania PEMBR z DAB, WEM oraz DTIC w I linii leczenia czerniaka przyjęto założenie, że odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR jest równy 100%, ze względu na brak danych odnośnie tego parametru dotyczących komparatorów. W ramach analizy wrażliwości testowano ponadto wariant, w którym dla PEMBR parametr ten wyznaczono w oparciu o badanie KN-006. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze, w których odsetki pacjentów otrzymujących planowane dawki analizowanych leków stosowanych w II oraz III linii leczenia czerniaka ustalono na poziomie 100%.

Odsetki pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR, IPI oraz CTH w odpowiednich liniach leczenia uwzględnione w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 22, Tabela 23).

Tabela 22.  
Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Linia Leczenia	Lek	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku	Źródło
1L	Pembrolizumab	100,00%	Założenie
	Pembrolizumab	98,40%	KN-006
2L	Ipilimumab	1 tydzień	100,00%
		4 tydzień	96,00%
		7 tydzień	86,20%
		10 tydzień	80,90%
3L	Pembrolizumab	98,80%	KN-002

Linia Leczenia	Lek	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku	Źródło
	Chemioterapia	97,60%	

Tabela 23.  
Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości

Linia Leczenia	Lek	Wariant analizy	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku	Źródło
1L	Pembrolizumab	Scenariusz O-1L-3	98,40%	KN-006
	Pembrolizumab	Scenariusz O-2L-3	100,00%	Założenie
2L	Ipilimumab	1 tydzień	100,00%	Założenie
		4 tydzień	100,00%	
		7 tydzień	100,00%	
		10 tydzień	100,00%	
3L	Pembrolizumab	Scenariusz O-3L-3	100,00%	Założenie
	Chemioterapia	Scenariusz O-3L-3	100,00%	

### 3.4. Działania niepożądane

W analizie ekonomicznej uwzględniono działania niepożądane wybrane przez autorów dostosowanych modeli. Za autorami modeli analizowano uznane za związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3-5, za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, uwzględnionych w dowolnym stopniu ciężkości.

Przyjęto założenie, że wszystkie działania niepożądane mają miejsce na początku symulacji, kiedy to zostają naliczone związane z nimi koszty (por. rozdz. 3.6.6) i spadek użyteczności (por. rozdz. 3.5.3). W przypadku zaburzeń endokrynologicznych założono, że pacjent otrzymuje leczenie z powodu zaburzeń do końca życia.

Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych oszacowano w oparciu o wartości raportowane w analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13] lub w doniesieniach naukowych włączonych do wzmiankowanej analizy klinicznej (w przypadku braku w analizie klinicznej zestawienia uwzględniającego podział na stopnie ciężkości działań niepożądanych). W tabeli poniżej podsumowano źródła danych wykorzystane do oszacowania częstości występowania działań niepożądanych dla poszczególnych interwencji.

Tabela 24.  
Dane źródłowe dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych

Interwencja (linia leczenia)	Źródło danych	Uwagi
PEMBR (1L, 2L)	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]	Dane z badania KN-006
DAB (1L)	Hauschild 2012* [61]	
WEM (1L)	Chapman 2011* [62]	Brak informacji na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem, oszacowania oparto na podstawie danych dla działań niepożądanych ogółem
DTIC (1L)	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]	Dane z badania KN-002, oszacowano na podstawie danych dot. CTH
IPI (2L)	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]	Dane z badania KN-006
PEMBR (3L)	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]	Dane z badania KN-002
CTH (3L)	Analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]	Dane z badania KN-002

\* Badanie włączone do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13]

Prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych działań niepożądanych uwzględnione w obliczeniach przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 25  
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych – I i II linia leczenia

Działanie niepożądane	Stopień	PEMBR	IPI	WEM	DTIC	DAB
Anemia	3+	bd	bd	bd	5,3%	bd
Zapalenie żołądka i jelit	3+	bd	bd	bd	5,3%	bd
Biegunka	3+	1,1%	3,1%	0,6%	1,8%	bd
Zaburzenia endokrynologiczne	dowolny	12,6%	6,3%	bd	1,2%	bd
Zmęczenie	3+	0,4%	1,2%	1,8%	4,7%	1,1%
Leukopenia	3+	bd	bd	bd	3,5%	0,0%
Neutropenia	3+	bd	bd	0,0%	3,5%	0,5%
Wysypka	3+	0,0%	0,8%	8,3%	bd	bd
Rak płaskonabłonkowy skóry	3+	bd	bd	11,9%	bd	4,3%
Rogowiak kolczystokomórkowy	3+	bd	bd	6,0%	bd	
Gorączka	3+	bd	bd	bd	bd	2,7%
Suma		14,1%	11,3%	28,6%	25,1%	8,6%

bd – brak danych

Tabela 26.  
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych – III linia leczenia

Działanie niepożądane	Stopień	PEMBR (KN-002)	CTH (KN-002)
Anemia	3+	0,6%	5,3%

Działanie niepożądane	Stopień	PEMBR (KN-002)	CTH (KN-002)
Zapalenie żołądka i jelit	3+	2,8%	5,3%
Biegunka	3+	0,0%	1,8%
Zaburzenia endokrynologiczne	dowolny	10,7%	1,2%
Zmęczenie	3+	1,1%	4,7%
Leukopenia	3+	0,0%	3,5%
Neutropenia	3+	0,0%	3,5%
Suma		15,2%	25,1%

### 3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym uwzględniono dwie możliwości definiowania stanów zdrowia: w stosunku do czasu do zgonu (scenariusz podstawowy analizy) albo względem wystąpienia lub braku progresji choroby (wariant analizy wrażliwości). Podejście oparte na uzależnieniu użyteczności stanu zdrowia od czasu do zgonu pacjenta pozwala uwzględnić spadek wartości użyteczności związany ze zbliżającym się zgonem i wydaje się lepiej przybliżać rzeczywistą sytuację. Ponadto użyteczności oszacowane w różnych badaniach zgodnie z tą metodyką są w większym stopniu porównywalne niż obliczone dla stanów związanych z postępem choroby, gdyż – w przeciwieństwie do zgonu – definicja progresji może się różnić pomiędzy badaniami. Dodatkowo w modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych.

W scenariuszu podstawowym analizy użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie danych zebranych od pacjentów włączonych do badań KN-002 (uwzględnione w porównaniu dla III linii leczenia czerniaka) oraz KN-006 (uwzględnione w porównaniu dla I i II linii leczenia czerniaka), na których oparto również kalkulacje dotyczące efektywności interwencji stosowanych w poszczególnych liniach leczenia czerniaka. Uzyskane wartości użyteczności zostały przeliczone na EQ-5D zgodnie z polskim algorytmem przeliczania zaproponowanym w publikacji Golicki 2010 [63]. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki oszacowań opartych na alternatywnych doniesieniach naukowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, opisanego szczegółowo w rozdz. 14.1.2.

#### 3.5.1. Jakość życia zależna od czasu do zgonu

Mediana czasu przeżycia pacjentów włączonych do badania KN-002 wynosi około 11 miesięcy, tymczasem rezultaty badania KN-006 wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia w 12. miesiącu od rozpoczęcia leczenia mieści się w zakresie od ok. 68% do ok. 74%, zatem jest znacznie wyższe od przeżycia w grupie pacjentów po niepowodzeniu leczenia ipilimumabem. Z tego względu, w zależności od modelowanej linii leczenia, użyteczności stanu zdrowia oszacowano dla różnych przedziałów

czasowych. W ramach obliczeń opartych na badaniu KN-002, czas do zgonu podzielono na następujące przedziały: co najmniej 180 dni, pomiędzy 90 a 179 dni, 30 do 89 dni oraz poniżej 30 dni, natomiast w kalkulacjach opartych na badaniu KN-006 przedział  $\geq 180$  dni do zgonu podzielono dodatkowo na przedziały: co najmniej 360 dni, pomiędzy 270 a 360 dni oraz pomiędzy 180 a 270 dni. Jakość życia pacjentów (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D) została oceniona podczas 3,4,6,10,14 wizyty odpowiadającym 2, 3, 5, 9, 13 cyklowi w modelu, na końcu leczenia oraz 30 dni po zakończeniu terapii. Dla każdego przedziału czasowego wyznaczono następnie średnią użyteczność oraz błąd standardowy oszacowania na podstawie danych zebranych od pacjentów włączonych do odpowiedniego badania.

W tabelach poniżej zestawiono rezultaty obliczeń uwzględnione w analizie.

**Tabela 27.**  
Użyteczności stanów zdrowia zależnych od czasu do zgonu – oszacowania na podstawie KN-002

Czas do zgonu (dni)	Średnia	SE
$\geq 180$	0,87	0,01
90-179	0,74	0,03
30-89	0,67	0,04
<30	0,54	0,09

**Tabela 28.**  
Użyteczności stanów zdrowia zależnych od czasu do zgonu – oszacowania na podstawie KN-006

Czas do zgonu (dni)	Średnia	SE
$\geq 360$	0,899	0,008
270-359	0,811	0,038
180-269	0,764	0,033
90-179	0,777	0,028
30-89	0,727	0,039
<30	0,544	0,096

Na potrzeby analizy wrażliwości dokonano systematycznego wyszukiwania w bazach informacji medycznej oraz zasobach Internetu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Hatswell 2014 [64], prezentację Batty 2012 [65] oraz rekomendację NICE (NICE Ta319 [59]), w których raportowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem, w zależności od czasu do zgonu.

W prezentacji Batty 2012 dane o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów pochodziły z randomizowanego podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania III fazy dla ipilimumabu: MDX010-20. [65] Populację objętą badaniem stanowili chorzy z nieoperacyjnym zaawansowanym czerniakiem w stadium III lub IV. Chorych podzielono na 6 grup, w zależności od czasu do zgonu po



przeprowadzeniu pomiaru użyteczności (powyżej 180 dni, 120-179 dni, 90-119 dni, 60-89 dni, 30-59 dni oraz poniżej 30 dni). Jakość życia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem została oceniona za pomocą kwestionariuszy SF-6D oraz EORTC. Uzyskane wartości zostały następnie przeliczone na skalę EQ-5D, celem porównania wyników. Użyteczności prezentowane w publikacji Batty 2012 zamieszczono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Użyteczności stanów zdrowia przeliczone na skalę EQ-5D – Batty 2012 [65]

Czas do zgonu (dni)	EORTC QLQ-C30			SF-6D		
	n	Srednia	SD	n	Srednia	SD
≥180	433	0,826	0,128	418	0,655	0,108
120-179	108	0,763	0,149	96	0,608	0,107
90-119	66	0,742	0,149	61	0,598	0,112
60-89	63	0,716	0,13	59	0,572	0,098
30-59	71	0,661	0,132	68	0,538	0,101
<30	35	0,608	0,143	34	0,505	0,135

Główny cel publikacji Hatswell 2014 stanowiło wyznaczenie oraz porównanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem mierzonych za pomocą kwestionariuszy EORTC oraz SF-6D [64]. Użyteczności stanów zdrowia pacjentów uzyskano także z badania MDX010-20. Stany zdrowia, podzielone na 6 grup, uzależniono od czasu do zgonu, czasu do zgonu przed progresją oraz po progresji choroby. Zestawienie użyteczności stanów zdrowia w zależności od czasu do zgonu pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Użyteczności stanów zdrowia po przeliczeniu na EQ-5D - Hatswell 2014 [64]

Czas do zgonu (dni)	EORTC-8D	SF-6D
≥180	0,840	0,672
120-179	0,767	0,61
90-119	0,756	0,600
60-89	0,723	0,574
30-59	0,67	0,541
<30	0,651	0,531

Rekomendacja NICE Ta319 dotyczyła zasadności finansowania ze środków publicznych ipilimumabu w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) [59]. Użyteczności stanów zdrowia mierzone za pomocą kwestionariusza EORTC zaczerpnięto z randomizowanego badania III fazy CA 184-024. Chorych podzielono na 6 grup, w zależności od czasu od początku leczenia, czasu do zgonu, czasu do progresji oraz czasu, który upłynął od progresji choroby (powyżej 360 dni, 270-359 dni, 180-269 dni, 90-179 dni, 30-89 dni oraz

poniżej 30 dni). Wyznaczone wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu pacjentów zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia zaprezentowane w NICE Ta319

Czas do zgonu	N	Średnia	SD
>360 dni	676	0,886	0,112
270-359 dni	221	0,868	0,115
180-269 dni	301	0,845	0,131
90-179 dni	336	0,808	0,131
30-89 dni	232	0,741	0,153
<30 dni	49	0,633	0,146

Wyniki z przedstawionych publikacji zastosowano w ramach odrębnych scenariuszy analizy wrażliwości dla I i II linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, a także dla populacji nie będącej przedmiotem wniosku (III linii leczenia). Wartości użyteczności wyznaczone dla pacjentów wcześniej nieleczonych stanowiących populację docelową analizy leczoną ipilimumabem przypisano do I linii leczenia. Natomiast użyteczności z publikacji Hatswell 2014 oraz Batty 2012 przypisano do I, II oraz III linii, przy czym wartości dla przedziałów 30-89 i 90-179 uśredniono. Dla pozostałych przedziałów przyjęto wartość przypisaną do czasu do zgonu powyżej 180 dni. Wartości wykorzystane w analizie zamieszczono poniżej (Tabela 32, Tabela 33).

**Tabela 32.**  
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów – I oraz II linia leczenia (analiza wrażliwości)

Czas do zgonu (dni)	I linia Scenariusz U-Z-1 (NICE Ta319)	I oraz II linia Scenariusz U-Z-2a (Hatswell 2014)	I oraz II linia Scenariusz U-Z-3a (Batty 2012)
≥360	0,886	0,840	0,826
270-359	0,868	0,840	0,826
180-269	0,845	0,840	0,826
90-179	0,808	0,762	0,755
30-89	0,741	0,697	0,687
<30	0,633	0,651	0,608

**Tabela 33.**  
Użyteczności stanów zdrowia pacjentów – III linia leczenia (analiza wrażliwości)

Czas do zgonu (dni)	Scenariusz U-Z-2b (Hatswell 2014)	Scenariusz U-Z-3b (Batty 2012)
≥180	0,840	0,826
120-179	0,767	0,763
90-119	0,756	0,742

Czas do zgonu (dni)	Scenariusz U-Z-2b (Hatswell 2014)	Scenariusz U-Z-3b (Batty 2012)
60-89	0,723	0,716
30-59	0,670	0,661
<30	0,651	0,608

### 3.5.2. Jakość życia zależna od wystąpienia progresji

Alternatywnie do użyteczności skalkulowanych względem czasu do zgonu pacjenta, na podstawie rezultatów badań KN-002 oraz KN-006 wyznaczono także jakość życia zależną od wystąpienia progresji choroby. W obliczeniach dla stanu „Brak progresji” uwzględniono dane zebrane podczas wizyt, które miały miejsce przed postępem choroby, natomiast dane uzyskane w czasie wizyt, które nastąpiły po progresji czerniaka wykorzystano w kalkulacji użyteczności dla stanu „Po progresji”. Rezultaty obliczeń, uwzględnione w scenariuszach U-P-1a i U-P-1b analizy wrażliwości, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.  
Użyteczności stanów zdrowia związanych z wystąpieniem progresji – oszacowania na podstawie KN-002 i KN-006

Wariant analizy (linia leczenia)	Źródło danych	Parametr	Stan	
			Brak progresji	Po progresji
Scenariusz U-P-1a (I i II linia leczenia)	KN-006	Wartość średnia	0,79	0,70
		SE	0,01	0,01
Scenariusz U-P-1b (III linia leczenia)	KN-002	Wartość średnia	0,75	0,70
		SE	0,01	0,01

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem zależne od wystąpienia progresji choroby również poddano testowaniu. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 13 pozycji bibliograficznych (Hatswell 2014 [64], Beusterien 2009 [66], Hogg [67], Batty 2011 [68], Batty 2012 [65], NICE Ta268 [69], NICE Ta 319 [59], Delea 2015 [70], Barzey 2013 [71], Beale 2013 [72], Curl 2014 [73], Li 2015 [74], Shih 2015 [75]) raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem w zależności od wystąpienia progresji. W 5 odnalezionych pozycjach (Barzey 2013, Beale 2013, Curl 2014, Li 2015, Shih 2015) jako źródło użyteczności stanów zdrowia wskazano publikację Beusterien 2009. [66] W związku z tym analizę przeprowadzono jedynie w oparciu o wyniki zaprezentowane w Beusterien 2009. Wartości użyteczności zaprezentowane w Batty 2011 oraz NICE Ta268 pochodziły z tego samego badania co wartości przedstawione w Batty 2012. Co więcej, przedstawione wyniki były identyczne we wszystkich trzech publikacjach, więc analizę oparto o późniejszą publikację Batty 2012. Ponadto w analizie uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej Delea 2015. Na potrzeby analizy wrażliwości wykorzystano ostatecznie dane z 6 publikacji [59, 64–67, 70].



W publikacji Beusterien 2009 [66] użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wyznaczono za pomocą metody loterii (*Standard gamble, SG*), w oparciu o odpowiedzi 140 osób z populacji ogólnej Australii oraz Wielkiej Brytanii. Podobny schemat badania zastosowano w późniejszej publikacji Hogg 2010, z tymże analizowaną populację stanowiła populacja generalna Kanady (87 respondentów). [67] W publikacjach Batty 2012 [65], Hatswell 2014 [64] oraz rekomendacji NICE Ta319 [59] jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariuszy SF-6D i EORTC, a następnie wyniki przeliczono na skalę EQ-5D. Wartości uzyskane na podstawie kwestionariuszy EORTC wahały się od 0,763 do 0,834 dla progresji oraz od 0,801 do 0,843 dla braku progresji. Użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza SF-6D również dały zbliżone wyniki (progresja 0,619-0,626 vs brak progresji 0,640-0,648). W publikacji Delea 2015 [70] dokonano analizy kosztów użyteczności stosowania dabrafenibu i dakarbazyny w porównaniu z wemurafenibem. Populację docelową stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni chorzy na czerniaka z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Dane o użytecznościach zaczerpnięto z randomizowanego badania III fazy BREAK-3, w którym jakość życia pacjentów (z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D) została oceniona na początku badania, w 6., 12., 15 tygodniu, przed progresją oraz miesiąc po progresji. W ramach analizy dla każdej interwencji wyznaczono spadki użyteczności dla braku progresji choroby w porównaniu z pełnym zdrowiem oraz dla wystąpienia progresji w stosunku do braku progresji. Szczegóły dotyczące odnalezionych publikacji zamieszczono w rozdziale 14.1.2 (Aneks).

Wyniki prezentowane w publikacjach zostały przypisane do poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości. W przypadku publikacji Beusterien 2009 i Hogg 2010 dla stanu brak progresji przyjęto średnią wartość użyteczności stanów „brak progresji” oraz „częściowa odpowiedź”. Na podstawie spadków użyteczności przedstawionych w analizie Delea 2015 wyznaczono użyteczności stanu „przed progresją” oraz „po progresji” dla DAB oraz WEM, a następnie wyznaczono średnie.

Wartości użyteczności przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.  
Użyteczności stanów zdrowia związanych wystąpieniem progresji – scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz AW	Linia leczenia	Przed progresją	Po progresji
NICE Ta319 Scenariusz U-P-2	I linia	0,843	0,834
Delea 2015 Scenariusz U-P-3	I linia	0,759	0,677
Hatswell 2014 Scenariusz U-P-4	I, II, III linia	0,813	0,776
Batty 2012 Scenariusz U-P-5	I, II, III linia	0,801	0,763
Beusterien 2009 Scenariusz U-P-6	I, II, III linia	0,840	0,520
Hogg 2010 Scenariusz U-P-7	I, II, III linia	0,815	0,55

### 3.5.3. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem działań niepożądanych

Na podstawie danych z badania KN-002 oraz KN-006 oszacowano średnią użyteczność stanu zdrowia u pacjentów z podziałem na grupy względem wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3-5. Różnicę między obiema grupami przemnożono następnie przez średni czas trwania zdarzenia, otrzymując w ten sposób spadek wartości QALY związany z wystąpieniem działań niepożądanych stopnia 3-5. W raporcie HTA dla IPI przedłożonym do NICE (TA268) [69] podano, że działania niepożądane utrzymują się zwykle przez okres 2-14 tygodni, w związku z czym założono, że czas trwania zdarzenia wynosi średnio 8 tygodni. Rezultaty obliczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.  
Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych – oszacowania na podstawie KN-002 i KN-006

Parametr	KN-002		KN-006	
	Srednia	SE	Srednia	SE
Działania niepożądane stopnia 3-5	0,72	0,02	0,73	0,02
Brak działań niepożądanych stopnia 3-5	0,86	0,01	0,90	0,01
Różnica	0,14	-	0,17	-
Średni spadek QALY*	0,022	-	0,025	-

\* przy założeniu utrzymywania się działań niepożądanych przez 8 tygodni

### 3.6. Koszty

W analizie przyjęto wycenę punktu rozliczeniowego w rodzaju leczenie szpitalne na poziomie 52 zł/punkt, natomiast w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna na poziomie 10 zł/punkt.

Wycena punktów rozliczeniowych NFZ warunkowana jest poszczególnymi umowami jakie zawierają świadczeniodawcy z płatnikiem publicznym – wycena punktu rozliczeniowego w odpowiednich rodzajach świadczeń mogą nieznacznie różnić się, jednak należy zaznaczyć, iż oscylują wokół wartości 52 zł (dla lecznictwa szpitalnego) oraz 10 zł (dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej) – w celu ujednoczenia wyceny przyjęto w analizie wyszczególnione wartości.

Znaczne zróżnicowanie wyceny punktu obserwuje się w ramach poszczególnych świadczeń realizowanych w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej w związku z tym zaprezentowano przykładowe (losowe) wyceny punktu w zależności od produktu kontraktowanego.

Tabela 37.  
Przykładowe wyceny punktu NFZ w zależności od kontraktowanego produktu

Produkt kontraktowany	Przykładowa wycena punktu – 2015 rok
Świadczenia w zakresie onkologii	12,00 zł
Świadczenia w zakresie endokrynologii	10,66 zł
Świadczenia w zakresie reumatologii	10,30 zł

Produkt kontraktowany	Przykładowa wycena punktu – 2015 rok
Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń	9,70 zł
Świadczenia w zakresie otolaryngologii	9,00 zł
Świadczenia w zakresie neurologii	8,80 zł

### 3.6.1. Koszty leków

#### 3.6.1.1. Pembrolizumab

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Limit finansowania leku oszacowano przy założeniu, że lek ten zostanie wpisany do odrębnej grupy limitowej. Wobec tego wartość limitu finansowania NFZ dla produktu leczniczego Keytruda będzie na poziomie ceny hurtowej tego produktu. Koszty zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.  
Koszty pembrolizumabu uwzględnione w analizie ekonomicznej

Substancja	Dawka	Zawartość opakowania			
Pembrolizumab	25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml			

#### 3.6.1.2. Koszty pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Koszt dabrafenibu, ipilimumabu oraz wemurafenibu oszacowano na podstawie danych zawartych w części B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [76]. Koszt jednostkowy oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych substancji za okres 05.2014-04.2015 [77]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz K-1, w którym koszty jednostkowe oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku (dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek). Szczegóły zawarto w tabelach poniżej (Tabela 39, Tabela 40).

Tabela 39.  
Koszt wemurafenibu, ipilimumabu oraz dabrafenibu uwzględniony w analizie ekonomicznej

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena NFZ za mg [zł]
<b>Wemurafenib</b>							
Zelboraf	240 mg	56 tabl. powł.	5909990935581	8 964	9 412,20	9 412,20	0,70

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena NFZ za mg [zł]
<b>Ipilimumab</b>							
Yervoy	5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41	387,31
Yervoy	5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	387,31
<b>Dabrafenib</b>							
Tafinlar	75 mg	120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07	3,85
Tafinlar	75 mg	28 kaps.	5909991078607	7 694,9	8 079,65	8 079,65	3,85
Tafinlar	50 mg	120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71	3,85
Tafinlar	50 mg	28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,44	3,85

Tabela 40.

Średni ważony wielkością sprzedaży koszt za jednostkę wemurafenibu, ipilimumabu i dabrafenibu

Nazwa	Kod EAN	Kwota refundacji [zł] 05.2014-04.2015	Sprzedaż [mg] 05.2014-04.2015	Średni ważony koszt za mg [zł]	
				Analiza podstawowa	Scenariusz K-1
Zelboraf	5909990935581	56 827 84	105 519 404	0,70	0,54
Yervoy	5909990872459	27 353 529	70 658	387,31	387,06
Yervoy	5909990872442	13 627 430	35 219		
Tafinlar	5909991078645	bd	bd	3,85	3,85
Tafinlar	5909991078607	bd	bd		
Tafinlar	5909991078591	bd	bd		
Tafinlar	5909991078584	bd	bd		

Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie danych zawartych w części C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [76]. Koszt jednostkowy oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych substancji za okres 05.2014-04.2015 [77]. W ramach scenariusza K-1 analizy wrażliwości koszty jednostkowe oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku (dzieląc kwotę refundacji przez liczbę zrefundowanych jednostek). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 41). Listę opakowań poszczególnych substancji uwzględnionych w analizie zamieszczono w aneksie (rozdział 14.2).

Tabela 41.  
Koszt za jednostkę chemioterapeutyków uwzględnionych w analizie

Substancja	Średni ważony koszt za mg [zł]	
	Analiza podstawowa	Scenariusz K-1
Dakarbazyne	0,16	0,16
Karboplatyna	0,27	0,22
Paklitaksel	1,07	0,48

### 3.6.2. Koszty podania leku

Pembrolizumab i ipilimumab podawane są w postaci krótkiego wlewu dożylnego co 3 tygodnie. W analizie przyjęto, iż zarówno podanie pembrolizumabu, jak i ipilimumabu odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusz K-2, w którym założono, że podanie tych leków odbywa się w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Z kolei wemurafenib i dabrafenib podawane są odpowiednio w postaci tabletek i kapsulek dwa razy dziennie, przyjęto zatem, że przyjmowanie DAB i WEM wiąże się z koniecznością wizyty u lekarza, w trakcie której pacjentowi zostaje wydany lek. Przyjęto założenie, że leki te będą wydawane pacjentom w trybie ambulatoryjnym raz na 4 tygodnie.

Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (Tabela 42).

Tabela 42.  
Koszt podania leków w programach lekowych [43]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł

Koszt podania chemioterapii przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (Tabela 43).



Tabela 43.  
Koszt podania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00 zł	364,00 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty związane z podaniem analizowanych interwencji uwzględnione w poszczególnych wariantach analizy (Tabela 44).

Tabela 44.  
Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie

Substancja	Wariant analizy	Wartość
PEMBR	Analiza podstawowa	468,00 zł
	Scenariusz K-2	104,00 zł
IPI	Analiza podstawowa	468,00 zł
	Scenariusz K-2	104,00 zł
DAB*	Analiza podstawowa	104,00 zł
WEM*	Analiza podstawowa	104,00 zł
CTH (w tym DTIC)	Analiza podstawowa	364,00 zł

\*koszt naliczany raz na 4 tygodnie

### 3.6.3. Koszty kwalifikacji

W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia ze względu na fakt, iż nie jest to koszt różniący dla poszczególnych terapii. Zgodnie z treścią zarządzenia dotyczącego leczenia szpitalnego w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [43] dla żadnej z analizowanych terapii (z zakresu programów lekowych) nie występuje świadczenie dotyczące kwalifikacji. Badania wykonywane w ramach kwalifikacji (opisane w opisie poszczególnych PL – rozdziały 14.6, 14.7) rozliczane są w ramach diagnostyki programów lekowych (jako ryczałt roczny). Należy również zaznaczyć, iż pominięcie kosztu kwalifikacji do chemioterapii jest założeniem konserwatywnym.

### 3.6.4. Koszty monitorowania

#### 3.6.4.1. Koszty monitorowania PEMBR

Koszt monitorowania terapii PEMBR oszacowano zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego [1]. Przyjęto, że pacjent wykonuje średnio 6 razy w ciągu roku badania kontrolne oraz 5 razy w ciągu roku diagnostykę obrazową.

W ramach wizyt kontrolnych pacjent (zgodnie z opisem programu lekowego) wykonuje następujące badania diagnostyczne (oprócz diagnostyki obrazowej, która zaprezentowano poniżej):

- histologiczne potwierdzenie czerniaka (przy kwalifikacji do PL),
- pomiar masy ciała (przy kwalifikacji do PL),
- pełne badanie przedmiotowe (przy kwalifikacji do PL),
- ocenę sprawności w skali ECOG (przy kwalifikacji do PL),
- ocenę obecności mutacji BRAF V600 (przy kwalifikacji do PL),
- test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym (przy kwalifikacji do PL),
- elektrokardiogram (EKG) (przy kwalifikacji do PL),
- pełną morfologię z rozmazem i liczbą płytek,
- parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,
- badanie ogólne moczu.

Rozliczenie powyższych badań odbywa się w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu, które zostało wycenione na 7 pkt [78], co przy wycenie punktu na poziomie 10 zł wynosi 70 zł (Tabela 45).

Tabela 45.  
Koszt roczny świadczeń specjalistycznych w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt	Koszt świadczenia
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10 zł	6	420,00 zł

Koszty związane z diagnostyką obrazową obliczono jako średnią trzech świadczeń związanych z wykonaniem tomografii komputerowej oraz dwóch świadczeń związanych z wykonaniem rezonansu magnetycznego (Tabela 46).

Tabela 46.  
Koszt roczny diagnostyki obrazowej

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt	Koszt świadczenia
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	45				
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowego	60	71	10 zł	5*	3 550 zł
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65				
MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez	85				

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt	Koszt świadczenia
<b>wzmocnienia kontrastowego</b>					
MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	100				

\* badanie w momencie włączenia do PL a następnie co 3 miesiące

W analizie przyjęto, iż histopatologiczne potwierdzenie czerniaka rozliczane jest w ramach świadczenia Z90 – świadczenie zabiegowe – grupa 90 [78], które zostało wycenione na 20 pkt. Szczegóły w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.  
Koszt przeprowadzenia histopatologicznego potwierdzenia czerniaka

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Z90 Świadczenie zabiegowe – grupa 90	20	10 zł	200 zł

W analizie przyjęto, iż ocena obecności mutacji BRAF V600 rozliczana jest w ramach świadczenia 5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych, które zostało wycenione na 45 pkt. Wycenę punktu, zgodnie z danymi zamieszczonymi w Informatorze o umowach NFZ [46], przyjęto na poziomie 11 zł. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.  
Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Ocena obecności mutacji BRAF V600	45	11 zł	495 zł

### Podsumowanie rocznego kosztu diagnostyki PEMBR

Roczny koszt diagnostyki PEMBR oszacowano po zsumowaniu świadczeń wykonywanych w momencie kwalifikacji pacjenta do PL oraz świadczeń wykonywanych w trakcie leczenia pacjenta w PL.

Wartość punktową diagnostyki oszacowano na 89,40 punktów. Łączne koszty świadczeń wyniosły 4 665 zł. Przy założeniu 365,25 dni w roku, tygodniowy koszt obliczono na 89,40 zł (Tabela 49).

Tabela 49.  
Roczny koszt diagnostyki PEMBR

Nazwa świadczenia	Liczba	Koszt jednostkowy	Koszt
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	6	70 zł	420 zł
Diagnostyka obrazowa	5	710 zł	3550 zł



Nazwa świadczenia	Liczba	Koszt jednostkowy	Koszt
Histopatologiczne potwierdzenie czerniaka	1	200 zł	200 zł
Ocena obecności genu BRAF V600	1	495 zł	495 zł
Suma – koszt roczny			4 665 zł
Koszt tygodniowy			89,40 zł

### 3.6.4.2. Koszty monitorowania pozostałych opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Monitorowanie terapii WEM, DAB oraz IPI finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych [43] (Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52).

Tabela 50.  
Koszty monitorowania – WEM [43]

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	101,44	52 zł	5 274,88 zł	101,09 zł

Tabela 51.  
Koszty monitorowania – IPI [43]

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
Diagnostyka w programie Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	27,04	52 zł	1 406,08 zł	26,95 zł

Tabela 52.  
Koszty monitorowania - DAB [79]

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy
Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafenibem	116,60	52 zł	6 063,20 zł	116,20 zł

W przypadku chemioterapii przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Przyjęto, że pacjenci otrzymujący CTH są monitorowani średnio co 8 tygodni – zgodnie z zapisami zawartymi w treści zarządzenia Prezesa NFZ [80], okresowa ocena skuteczności chemioterapii może być rozliczana nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące – przyjęto wartość średnią z podanego zakresu. W związku z tym tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 32,50 zł (Tabela 53).

Tabela 53.  
Koszty monitorowania – CTH

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	260,00 zł	1 695,80 zł	32,50 zł

### 3.6.5. Koszty stanów zdrowia

W analizie uwzględniono koszty następujących stanów zdrowia:

- pacjenci wolni od progresji choroby,
- pacjenci z progresją choroby,
- pacjenci leczenia paliatywnie.

W modelu pacjenci są leczeni do momentu wystąpienia progresji choroby. W związku z tym przyjęto, że koszt stanu wolnego od progresji dla poszczególnych opcji terapeutycznych odpowiada kosztom monitorowania leczenia. Szczegóły zamieszczono w rozdziale 3.6.4.

Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby przyjęto na podstawie wyceny zawartej w zarządzeniu dotyczącym świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej [45]. Koszt osobodnia przebywania w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ jako średnia wycena świadczenia z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2014 roku ważona wielkością poszczególnych kontraktów [46]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.  
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęty w analizie głównej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy
Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym	5.15.00.0000095	74,88 zł	524,18 zł

Dodatkowo w analizie wrażliwości rozważano scenariusz K-3 w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009 [49], w której oszacowano roczne koszty opieki nad pacjentem z nowotworem w okresie ostatniego roku przed zgonem (z powodu choroby). Z uwagi na fakt, iż w publikacji zbierano dane w 2004 roku, dokonano korekty otrzymanych wyników o współczynnik CPI (*Consumer Price Index*) [81] wcześniej mnożąc przez kurs dolara z dnia 31.12.2004 r. [82]. Koszt roczny przeliczono na koszt dzienny przyjmując, że rok ma 365,25 dni, a następnie na tej podstawie wyznaczono koszt tygodniowy. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.  
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji uwzględniony w analizie wrażliwości

Kategoria	Koszt roczny	Koszt tygodniowy
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji	95 136,04 zł	1 823,28 zł

Koszt opieki paliatywnej (*Terminal care cost*), zgodnie z materiałami otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego, przyjęto jako koszt trzymiesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym [47] uzyskanym z Informatora o umowach NFZ [46] jako średnia ważona wycena w 2014 r. zawarta w umowach między NFZ a świadczeniodawcami, ważona wielkością poszczególnych kontraktów. W obliczeniach wyznaczono najpierw koszt roczny, przyjmując że rok ma 365,25 dni, a następnie uzyskaną wartość podzielono przez 4. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.  
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie ekonomicznej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt trzymiesięczny
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000075	215,59 zł	1 509,12 zł	19 685,96 zł

### 3.6.6. Koszty działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących działań niepożądanych:

- anemia,
- zapalenie jelita grubego,
- biegunka,
- zaburzenia endokrynologiczne,
- zmęczenie,
- leukopenia,
- neutropenia,
- wysypka,
- rak płaskonabłonkowy,
- rogowiak kolczystkokomórkowy,

#### Anemia

W celu oszacowania kosztów leczenia przyjęto, iż pacjent odbywa w ciągu miesiąca jedną wizytę u lekarza specjalisty, na której zlecane są badania kontrolne (OB., morfologia, żelazo, ferrytyna, transferyna, witamina B12, kwas foliowy) [52]. Dodatkowo pacjent przyjmuje żelazo (przez 13

tygodni), kwas foliowy (przez 4 miesiące) oraz witaminę B12 (przez 4 tygodnie). Koszty leków zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [51]. Przyjęto, iż terapia anemii trwa 4 miesiące. Koszty leków oraz sumaryczny koszt leczenia anemii zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 57, Tabela 58).

Tabela 57.  
Koszt żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 – terapia anemii

Nazwa handlowa, postać, zawartość opakowania	Dawka/skład	Poziom odpłatności	Cena opakowania	Dawkowanie	Koszt leczenia	
					NFZ	Pacjent
<b>Żelazo</b>						
Hemofer prolongatum, tabl. o przedl. uwalnianiu, 30 tabl.	105 mg jonów żelaza II (325 mg siarczanu żelaza II)	100%	21,44 zł	2 tabletki dziennie przez 13 tygodni	0,00 zł	128,20 zł
<b>Kwas foliowy</b>						
Acidum Folicum Hasco, tabl., 30 tabl.	15 mg	100%	3,09 zł	2 mg dziennie przez 4 miesiące	0,00 zł	4,18 zł
<b>Witamina B12</b>						
Vitaminum B12 WZF, roztwór do wstrzykiwań, 5 amp. 2 ml	0,5 mg/ml (1 mg/2 ml)	30%	8,24 zł (2,47 zł*)	1000 mcg/co drugi dzień przez dwa tygodnie, 250 mcg/raz w tygodniu przez kolejne dwa tygodnie	8,66 zł	3,71 zł

\*odpłatność pacjenta za 1 opakowanie

Tabela 58.  
Koszt leczenia anemii

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	520,00 zł <sup>a)</sup>	0,00 zł
Leki	8,66 zł	136,08 zł
<b>Suma</b>	<b>528,66 zł</b>	<b>136,08 zł</b>

a) koszt 4-miesięcznej terapii

### Zapalenie jelita grubego

Koszt leczenia zapalenia jelita grubego przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP: F58 – Choroby zapalne jelit, która została wyceniona na 80 punktów rozliczeniowych NFZ [50]. Przyjmując wycenę punktu na poziomie 52 zł, uwzględniony w analizie koszt leczenia zapalenia jelita grubego wyniósł 4160 zł (Tabela 59).

Tabela 59.  
Koszt leczenia zapalenia jelita grubego

Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
F58 – Choroby zapalne jelit	80 pkt	52 zł	4 160 zł

## Biegunka

W analizie przyjęto, iż pacjent odbywa jedną wizytę u lekarza specjalisty na której ordynowane są leki (przyjęto, iż pacjent przyjmuje loperamid oraz płyn nawadniający) [44]. Koszty leków oraz sumaryczny koszt leczenia biegunki zestawiono w tabelach poniżej (Tabela 60, Tabela 61).

Tabela 60.  
Koszt loperamidów oraz płynu nawadniającego – terapia biegunki

Nazwa handlowa, postać, zawartość opakowania	Dawka/skład	Poziom odpłatności	Cena opakowania	Dawkowanie	Koszt leczenia	
					NFZ	Pacjent
Loperamid WZF, tabl., 30 tabl.	2 mg	50%	7,57 zł (3,79 zł*)	10 mg dziennie przez 2 tygodnie	8,82 zł	8,84 zł
Orsalił, proszek do rozpuszczenia, 10 saszetek	100 ml zawiera: 9 mmol glukozy, 6 mmol jonów sodu, 5 mmol jonów chlorkowych, 2 mmol jonów potasu, 1 mmol jonów cytrynianowych (osmolarność 230 mOsm/l)	100%	16,1 zł	12 000 ml gotowego roztworu w ciągu 3 dni	0,00 zł	96,60 zł

\* odpłatność pacjenta za 1 opakowanie

Tabela 61.  
Koszt leczenia biegunki

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	0,00 zł
Leki	8,82 zł	105,44 zł
<b>Suma</b>	<b>43,82 zł</b>	<b>105,44 zł</b>

## Zaburzenia endokrynologiczne

Przy szacowaniu kosztów przyjęto, iż zaburzenia endokrynologiczne dotyczą niedoczynności tarczycy. Przyjęto, iż pacjent odbywa raz na trzy miesiące wizytę u lekarza specjalisty [44], na której zlecane są badania diagnostyczno-kontrolne (morfologia, TSH, FT4, FT3, USG tarczycy) [53] oraz ordynowane leki (lewotyroksyna). Koszt leku oszacowano na podstawie danych z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [76] jako średni koszt za jednostkę ważony wielkością sprzedaży za okres 03.2014-02.2015 [77] (szczegółowe zestawienie uwzględnionych preparatów zamieszczono w aneksie – rozdz. 14.2). Sumaryczny koszt roczny terapii zaburzeń endokrynologicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.  
Roczny koszt leczenia zaburzeń endokrynologicznych

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	280,00 zł <sup>a)</sup>	0,00 zł
Lewotyroksyna	39,15 zł	66,90 zł
<b>Suma</b>	<b>319,15 zł</b>	<b>66,90 zł</b>

a)koszt roczny oszacowany przy założeniu 1x/3 miesiące

## Zmęczenie

W przypadku wystąpienia zmęczenia jako działania niepożądanego stosowanej terapii przyjęto, iż pacjent odbywa jedną wizytę u lekarza specjalisty, na której zlecane są badania diagnostyczne (OB, morfologia, żelazo, ferrytyna, transferyna, witamina B12, kwas foliowy) [44]. Dodatkowo pacjent przyjmuje preparaty witaminowe, których koszt oszacowano na podstawie danych zawartych na portalu Medycyna Praktyczna oraz w cenniku apteki internetowej [51, 83]. Szczegółowe informacje dotyczące kosztu preparatu witaminowego oraz sumaryczny koszt leczenia zmęczenia zawarto w tabelach poniżej (Tabela 63, Tabela 64).

Tabela 63.  
Koszt preparatów witaminowych – terapia zmęczenia

Nazwa handlowa, postać, zawartość opakowania	Dawka/skład	Poziom odpłatności	Cena opakowania	Dawkowanie	Koszt leczenia	
					NFZ	Pacjent
Centrum A-Z Multiefekt, tabl. powł., 30 tabl.	1 tabl. zawiera: 0,8 mg wit. A (25% w postaci β-karotenu), 0,5 mg luteiny, 15 mg tokoferolu, 100 mg kwasu askorbinowego, 0,03 mg wit. K1, 1,4 mg tiaminy, 1,75 mg ryboflawiny, 2 mg pirydoksyny, 2,5 µg wit. B12, 5 µg wit. D, 0,0625 mg biotyny, 0,2 mg kwasu foliowego, 20 mg niacyny, 7,5 mg kwasu pantotenowego, 162 mg wapnia, 125 mg fosforu, 100 mg magnezu, 40 mg potasu, 36,3 mg chloru, 5 mg żelaza, 0,1 mg jodu, 0,5 mg miedzi, 2 mg manganu, 0,04 mg chromu, 0,05 mg molibdenu, 0,03 mg selenu, 5 mg cynku	100%	17,30 zł	1 tabletką dziennie przez 30 dni	0,00 zł	17,30 zł



Tabela 64.  
Koszt leczenia działania niepożądanego - zmęczenie

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	130,00 zł	0,00 zł
Preparaty witaminowe	0,00 zł	17,30 zł
<b>Suma</b>	<b>130,00 zł</b>	<b>17,30 zł</b>

### Neutropenia, leukopenia

Koszt leczenia neutropenii przyjęto na podstawie wyceny zawartej w publikacji Ługowska 2012 [10]. Z uwagi na fakt, iż koszty wykorzystane w publikacji zostały zebrane w 2012 roku, dokonano korekty o roczny wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych oszacowany przez GUS (za lata 2013-2014) [81].

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących kosztów leczenia leukopenii w Polsce. Z tego powodu podtrzymano założenie autorów dostosowywanego modelu, iż koszty leczenia neutropenii i leukopenii są tożsame.

Szczegóły zawarto w tabelach poniżej (Tabela 65, Tabela 66).

Tabela 65.  
Koszty leczenia neutropenii

Kategoria	Koszt całkowity
Neutropenia – koszty z publikacji Ługowska 2012	5 771,29 zł
Wskaźnik inflacji - 2013	100,90
Wskaźnik inflacji - 2014	100,00
Neutropenia – koszty uwzględnione w analizie (po zaktualizowaniu o wskaźnik inflacji 2013-2014)	5 823,23 zł

Tabela 66.  
Koszty leczenia leukopenii

Kategoria	Koszt całkowity
Leukopenia	5 823,23 zł

### Wysypka

Przyjęto, iż w przypadku wystąpienia wysypki pacjent odbywa jedynie wizytę u lekarza specjalisty, który zaleca jedynie leczenie objawowe [44].

Tabela 67.  
Koszty leczenia wysypki

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	0,00 zł

### Rak płaskonabłonkowy

Koszt leczenia raka płaskonabłonkowego przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP: J33 – Średnie zabiegi skórne, która została wyceniona na 35 punktów rozliczeniowych NFZ [50]. Przy wycenie punktu na poziomie 52 zł, uwzględniony w analizie koszt wyniósł 1 820 zł.

Tabela 68.  
Koszt leczenia raka płaskonabłonkowego

Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
J33 – Średnie zabiegi skórne	35 pkt	52 zł	1 820 zł

### Rogowiak kolczystokomórkowy

Koszt leczenia rogowiatka kolczystokomórkowego przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP: J33 – Średnie zabiegi skórne jako leczenie jednego dnia [50]. Świadczenie to zostało wycenione na 12 punktów rozliczeniowych NFZ, co przy wycenie punktu na poziomie 52 zł dało koszt równy 624 zł.

Tabela 69.  
Koszt leczenia rogowiatka kolczystokomórkowego

Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt NFZ
J33 – Średnie zabiegi skórne (leczenie jednego dnia)	12 pkt	52 zł	624 zł

### Gorączka

Przyjęto, iż w przypadku wystąpienia gorączki pacjent odbywa wizytę u lekarza specjalisty oraz przyjmuje ibuprofen w dawce 1200 mg/dobę przez 7 dni [44]. Koszt leków oszacowano na podstawie danych zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [76].

Tabela 70.  
Koszt ibuprofenu – leczenie gorączki

Nazwa handlowa, postać, dawka	Opakowanie	Poziom odpłatności	Cena opakowania	Dawkowanie	Koszt leczenia	
					NFZ	Pacjent
Ibuprofen Polfarmex, tabl. powł., 200 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	ryczałt	6,21zł (4,25 zł*)	1200 mg dziennie przez 7 dni	1,37 zł	2,98 zł

\* odpłatność pacjenta za opakowanie



Tabela 71.  
Koszt leczenia gorączki

Kategoria	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	0,00 zł
Ibuprofen	1,37 zł	2,98 zł
<b>Suma</b>	<b>36,37 zł</b>	<b>2,98 zł</b>

### Podsumowanie kosztów działań niepożądanych

Koszty działań niepożądanych z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika i pacjenta (wykorzystane w analizie wrażliwości) zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 72).

Tabela 72.  
Podsumowanie kosztów działań niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt NFZ (analiza podstawowa)	Koszt NFZ+pacjent (scenariusz K-4)
Anemia	528,66 zł	664,74 zł
Zapalenie jelita grubego	4 160,00 zł	4 160,00 zł
Biegunka	43,82 zł	149,26 zł
Zaburzenia endokrynologiczne	319,15 zł	386,05 zł
Zmęczenie	130,00 zł	147,30 zł
Leukopenia	5 823,23 zł	5 823,23 zł
Neutropenia	5 823,23 zł	5 823,23 zł
Wysypka	35,00 zł	35,00 zł
Rak płaskonabłonkowy	1 820,00 zł	1 820,00 zł
Rogowiak kolczystkokomórkowy	624,00 zł	624,00 zł
Gorączka	36,37 zł	39,35 zł

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

### 4.1. Założenia

Model zbudowano w oparciu o następujące założenia:

- długość cyklu wynosi 1 tydzień,
- sposób postępowania z pacjentami oparto na zapisach obowiązujących programów lekowych w przypadku terapii DAB, WEM, IPI oraz treści proponowanego programu lekowego w przypadku terapii PEMBR,
- przejścia między stanami uzależniono od czasu pozostawania w modelu, opierając je na krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby,
- uwzględniono korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych, z pominięciem tych kategorii kosztowych, które są ponoszone z częstotliwością raz na 3 lub 4 tygodnie,
- dokonano ekstrapolacji rezultatów badań klinicznych wyrażonych za pomocą krzywych PFS poza horyzont czasowy badań, dopasowując do krzywych funkcje przeżycia,
- krzywe OS dla cykli modelu wykraczających poza ramy czasowe badań klinicznych oszacowano na podstawie długoterminowych rezultatów dla ipilimumabu oraz danych z rejestru AJCC,
- prawdopodobieństwo zgonu określone za pomocą krzywych OS opartych na dostępnych doniesieniach naukowych zmodyfikowano o wartości z tablic trwania życia w Polsce,
- przeżycie pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIA, IIIB i IIIC będzie kształtować się tak samo, jak przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIIC, raportowanym w publikacji Balch 2001,
- efektywność komparatorów stosowanych w I linii leczenia czerniaka (DAB, WEM oraz DTIC) oparto na wynikach metaanalizy sieciowej otrzymanej od Podmiotu Odpowiedzialnego,
- w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia uzależniono od czasu pozostałego do zgonu pacjenta,
- nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do leczenia w ramach obowiązujących programów lekowych oraz proponowanego programu lekowego,
- przyjęto, że koszty monitorowania leczonych pacjentów zawarte są w kosztach przebywania pacjenta w stanie wolnym od progresji,
- uwzględniono działania niepożądane (uznane za związane z leczeniem) stopnia 3-5 oraz zaburzenia endokrynologiczne (dowolnego stopnia),

- występowanie działań niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane na początku trwania symulacji, nie uwzględniono przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%,
- analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

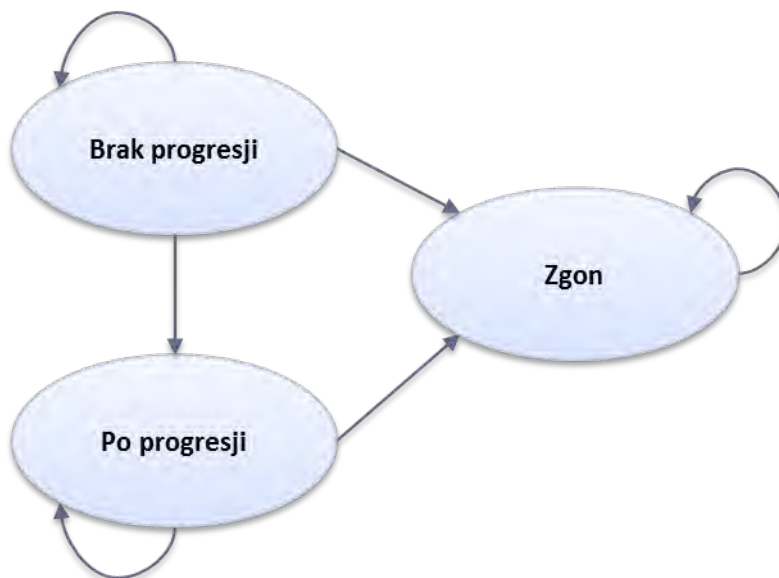
## 4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu o długości cyklu równej 1 tygodniowi, w którym wyróżniono następujące stany:

- Brak progresji – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu. Jest to stan startowy modelu. Stan ten obejmuje pacjentów ze stabilną chorobą oraz z całkowitą bądź częściową odpowiedzią na leczenie.
- Po progresji – stan po pierwszej progresji choroby. Pacjenci w tym stanie zaprzestają leczenia porównywanymi interwencjami.
- Zgon.

Na diagramie poniżej zamieszczono schemat modelu (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Schemat modelu



Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „Brak progresji”. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część przechodzi do stanu „Po progresji” lub do stanu „Zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie „Po progresji” mogą przejść jedynie do stanu „Zgon”.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 73).

Tabela 73.  
Sposób kalkulacji podziału kohorty na poszczególne stany modelu

Stan	Sposób kalkulacji odsetka kohorty
Brak progresji	Prawdopodobieństwo obliczone w oparciu o krzywą PFS
Po progresji	(Prawdopodobieństwo przeżycia obliczone w oparciu o krzywą OS) – (pacjenci w stanie „Brak progresji”)
Zgon	1 – (prawdopodobieństwo przeżycia obliczone w oparciu o krzywą OS)

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.6) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5).

### 4.3. Opcje modelu

Modele IPI-N oraz IPI-R zaimplementowane w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwalają na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość poszczególnych arkuszy kalkulacyjnych (Tabela 74).

Tabela 74.  
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Model		Charakterystyka
	IPI-N	IPI-R	
<b>Ustawienia i parametry</b>			
Input	tak	tak	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu w zakresie danych kosztowych oraz ogólnych ustawień, takich jak charakterystyki początkowe populacji, horyzont czasowy, stopy dyskontowe.
Utility	tak	tak	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu dotyczących użyteczności stanów zdrowia.
Options	tak	tak	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu w zakresie sposobu modelowania krzywych przeżycia całkowitego i krzywych czasu wolnego od progresji.
Parameters	tak	tak	Zestawienie aktualnych ustawień wartości parametrów modelu oraz przypisanych rozkładów. Arkusz umożliwia użytkownikowi wybranie parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.
<b>Wyniki analizy</b>			
Results	tak	tak	Zestawienie wyników analizy podstawowej (deterministycznej).
PSA	tak	tak	Arkusz umożliwiający użytkownikowi przeprowadzenie probabilistycznej analizy

Arkusz	Model		Charakterystyka
	IPI-N	IPI-R	
			wrażliwości.
Simulations	tak	tak	Zestawienie wyników PSA z podziałem na szczegółowe kategorie kosztowe i efekty zdrowotne.
<b>Dane źródłowe i obliczenia</b>			
AE	tak	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem danych dotyczących działań niepożądanych uwzględnionych w bieżących obliczeniach.
Balch_01	tak	tak	Kalkulacje dotyczące krzywej przeżycia całkowitego oparte na rejestrze AJCC (Balch 2001 [4]).
Dabrafenib	tak	nie	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS oraz OS dla DAB.
DefaultInputData	tak	tak	Arkusz pomocniczy z danymi kosztowymi dostosowanymi do warunków polskich.
DTIC	tak	nie	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS oraz OS dla DTIC.
Ipilimumab	nie	tak	Kalkulacje dotyczące krzywych przeżycia całkowitego oparte na danych dla IPI (Schadendorf 2015 [5], Hodi 2010 [6], Robert 2011 [7])
Ipilimumab	tak	nie	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS oraz OS dla IPI.
KM	tak	tak	Zestawienie zdigitalizowanych krzywych Kapłana-Meiera dla PFS i OS, odnalezionych w poszczególnych publikacjach oraz pochodzących z badań RCT dla PEMBRO.
Korn	nie	tak	Kalkulacje dotyczące krzywych przeżycia całkowitego dla CTH oparte na Korn 2008 [8]
Korn-adj	tak	nie	Kalkulacje współczynników HR dla poszczególnych interwencji oparte o publikację Korn 2008
Life Table	tak	tak	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia właściwych dla populacji ogólnej.
NWMA	tak	nie	Wyniki metaanalizy sieciowej
NWMA-info	tak	nie	Graficzna prezentacja scenariuszy metaanalizy sieciowej
OS_comparator	nie	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania OS dla CTH
OS_pem	nie	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania OS dla PEMBRO
OS-IPI-fit	tak	nie	Zestawienie wyników dopasowania funkcji przeżycia do danych dotyczących OS dla IPI z badania KN-006.
OS-pem-fit	tak	tak	Zestawienie wyników dopasowania funkcji przeżycia do danych dotyczących OS dla PEMBR z badania KN-002 albo KN-006.
Pembro	tak	nie	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS oraz OS dla PEMBRO.
PFS_comp	nie	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS dla CTH.
PFS_pem	nie	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS dla PEMBRO.
PFS-CT-fit	nie	tak	Zestawienie wyników dopasowania funkcji przeżycia do danych dotyczących PFS dla CTH z badania KN-002.
PFS-IPI-fit	tak	nie	Zestawienie wyników dopasowania funkcji przeżycia do danych dotyczących PFS dla IPI z badania KN-006.
PFS-pem-fit	tak	tak	Zestawienie wyników dopasowania funkcji przeżycia do danych dotyczących PFS dla PEMBR z badania KN-002 albo KN-006.

Arkusz	Model		Charakterystyka
	IPI-N	IPI-R	
Vemurafenib	tak	nie	Arkusz pomocniczy z zestawieniem obliczeń dla możliwych opcji modelowania PFS oraz OS dla WEM.
Weight	tak	tak	Obliczenia dotyczące rozkładu masy ciała w populacji docelowej.
<b>Dodatkowe arkusze</b>			
Calculation	tak	tak	Arkusz pomocniczy z wynikami modelu dla porównywanych interwencji.
Control	tak	tak	Arkusz pomocniczy z zestawieniem bieżących ustawień opcji wybieranych za pomocą listy.
cycle_input	tak	tak	Schematy administracji porównywanych interwencji, prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w kolejnych cyklach uwzględnione w bieżących obliczeniach.
Markov	tak	tak	Arkusz pomocniczy z obliczeniami modelu Markowa.
SettingsOpt	tak	tak	Arkusz pomocniczy służący do obsługi parametrów wprowadzonych w drodze dostosowania modelu do warunków polskich.
Figures	tak	tak	Wykresy krzywych OS, PFS i skumulowanego hazardu wykorzystane w analizie.

Arkusz *Input*, umożliwiającą wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 5 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *General information* – umożliwia ustalenie wartości horyzontu czasowego, perspektywy analizy, stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych, wysokości marży hurtowej, progu opłacalności dla QALY, wielkości oraz charakterystyk początkowych kohorty.
- *Pembrolizumab cost* – umożliwia ustalenie parametrów kosztowych dotyczących pembrolizumabu, w szczególności ceny zbytu netto.
- *Calculation of drug acquisition cost* – umożliwia ustalenie parametrów kosztowych dotyczących komparatorów.
- *Cost unrelated to a specific drug* – umożliwia ustalenie wartości kosztów jednostkowych wspólnych dla wszystkich ocenianych interwencji.
- *AE management cost* – umożliwia ustalenie wartości kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Arkusz *Utility* umożliwia wprowadzenie zmian w zakresie źródła danych o użytecznościach stanów zdrowia oraz sposobu modelowania (względem czasu do zgonu albo względem stanów uzależnionych od progresji choroby).

Arkusz *Options* umożliwia wybór sposobu modelowania krzywych PFS oraz OS.



## 5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 5.1. Wyniki dla porównania PEMBR vs DAB (1L)

#### 5.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR, 1,79 dla DAB. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,09 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR, 2,14 dla DAB. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,34 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR, 0,92 dla DAB. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DAB wynosi 0,49 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR oraz DAB przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.  
Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs DAB

Lek	PEMBR Średnia [CI95%]	DAB Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>		
Wartości bezwzględne	3,88 [3,45; 4,23]	1,79 [0,75; 6,26]
Różnica względem PEMBR	–	2,09 [-2,32; 3,15]
<b>LY</b>		
Wartości bezwzględne	4,48 [4,00; 4,86]	2,14 [0,97; 7,12]
Różnica względem PEMBR	–	2,34 [-2,59; 3,55]
<b>PFS</b>		
Wartości bezwzględne	1,41 [1,21; 1,69]	0,92 [0,56; 1,79]
Różnica względem PEMBR	–	0,49 [-0,43; 0,95]

## 5.1.2. Wyniki analizy podstawowej

### 5.1.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DAB wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DAB. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DAB wynosi ██████████ i nie jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DAB wynosi 32 498 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DAB jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ oraz ██████████ w przypadku stosowania DAB. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DAB są równe, wynosi ██████████

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DAB Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku [zł]	7 816 [7 646; 7 950]	1 289 [0; 0]	6 527 [7 646; 7 950]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 197; 9 431]	5 520 [2 772; 11 497]	906 [-6 060; 5 162]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [47 848; 110 124]	31 680 [1 951; 154 283]	43 345 [-70 411; 90 387]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 639; 23 100]	17 690 [11 304; 25 454]	-1 972 [-3 550; 2 122]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [116; 266]	86 [65; 111]	96 [27; 183]
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████
QALY	3,88 [3,45; 4,23]	1,79 [0,75; 6,26]	2,09 [-2,32; 3,15]
CUR [zł]	██████████	██████████	



Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DAB Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			32 498
Cena progowa względem ICUR [zł]			

### 5.1.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [redacted] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DAB wynosi [redacted]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DAB. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DAB wynosi [redacted] i nie jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DAB wynosi 125 239 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DAB jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [redacted] oraz [redacted] w przypadku stosowania DAB. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DAB są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 77).

Tabela 77.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DAB Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [zł]	11 464 [9 891; 13 537]	1 289 [0; 0]	10 175 [9 891; 13 537]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 197; 9 431]	5 520 [2 772; 11 497]	906 [-6 060; 5 162]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [47 848; 110 124]	31 680 [1 951; 154 283]	43 345 [-70 411; 90 387]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 639; 23 100]	17 690 [11 304; 25 454]	-1 972 [-3 550; 2 122]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [116; 266]	86 [65; 111]	96 [27; 183]

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DAB Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,88 [3,45; 4,23]	1,79 [0,75; 6,26]	2,09 [-2,32; 3,15]
CUR [zł]			
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			125 239
Cena progowa względem ICUR [zł]			

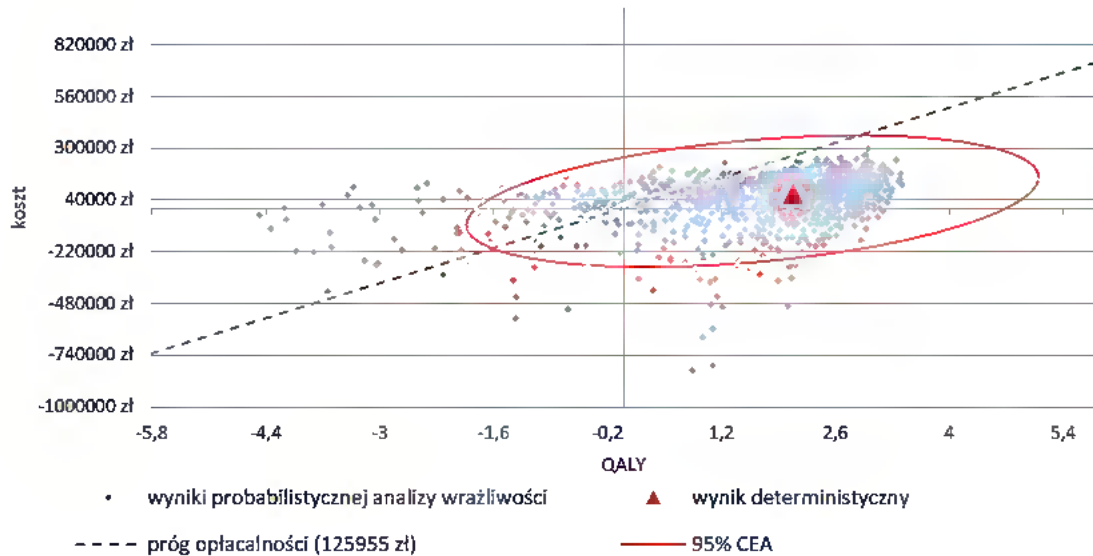
### 5.1.3. Analiza PSA

#### 5.1.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs DAB pozwala stwierdzić, że 84,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem DAB.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 64,20% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią DAB. 7,20% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje niższe efekty zdrowotne i koszty w porównaniu z terapią DAB. W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 22,40% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR dominuje nad terapią DAB (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 6,20% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR jest zdominowana przez terapię DAB (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 12.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DAB – z uwzględnieniem RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 78).

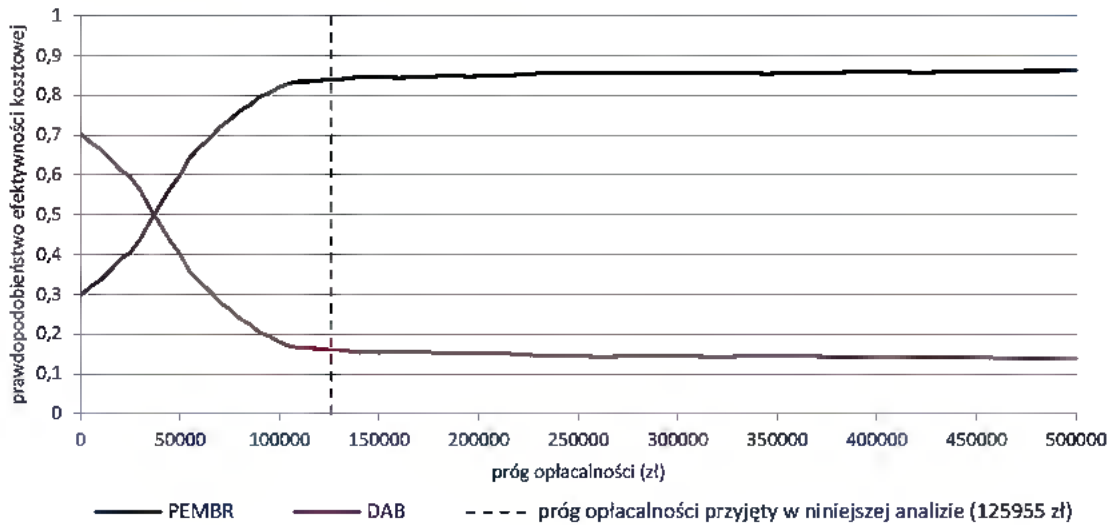
**Tabela 78.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs DAB	64,20%	6,20%	7,20%	22,40%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i DAB.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem DAB dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 29,60% do około 86,20%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z DAB ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 84,00% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 13.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS**

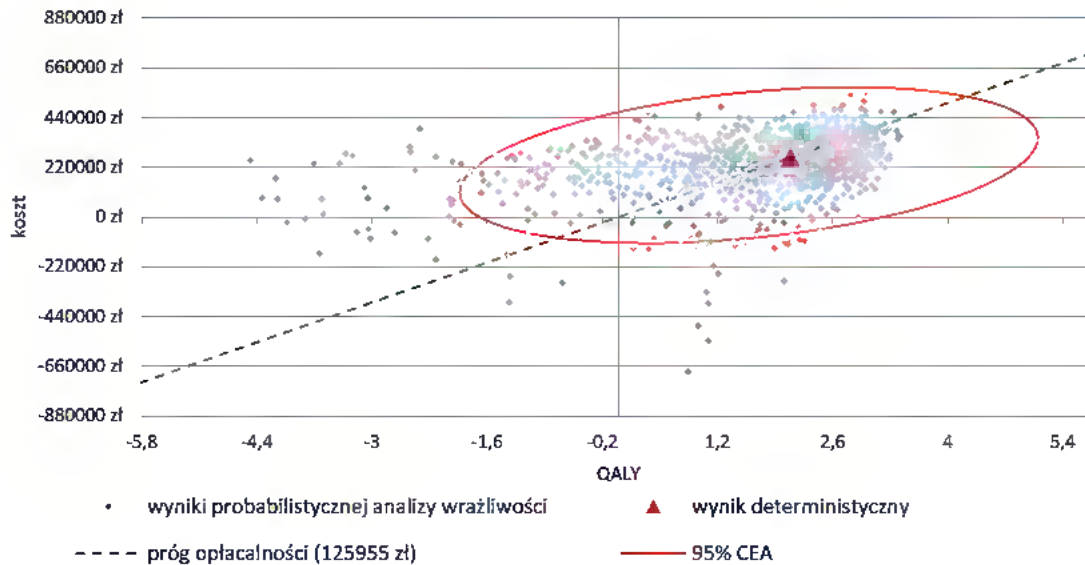


#### 5.1.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs DAB pozwala stwierdzić, że 47,40% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem DAB.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 81,90% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią DAB. W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 4,70% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR dominuje nad terapią DAB (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty). 11,40% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR jest zdominowana przez terapię DAB (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty).

**Wykres 14.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DAB – bez uwzględnienia RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 79).

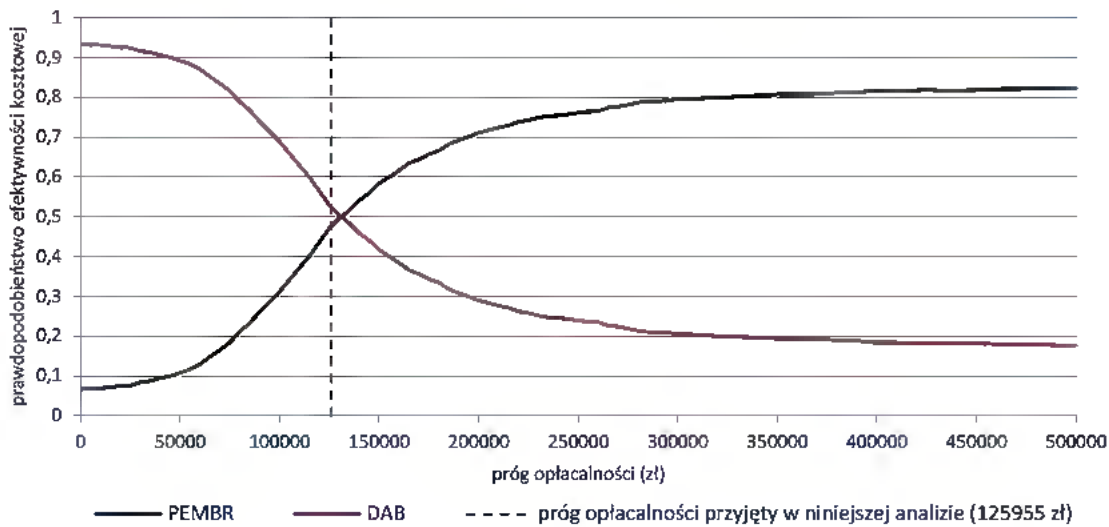
**Tabela 79.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs DAB	81,90%	11,40%	2,00%	4,70%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i DAB.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem DAB dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 6,70% do około 82,30%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z DAB ma miejsce dla progów opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 47,40% dla aktualnego progów opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 15.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS**



## 5.2. Wyniki dla porównania PEMBR vs WEM (1L)

### 5.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR, 1,02 dla WEM. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 2,86 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR, 1,29 dla WEM. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 3,19 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR, 0,81 dla WEM. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a WEM wynosi 0,60 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR oraz WEM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 80).

Tabela 80.  
Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs WEM

Lek	PEMBR Średnia [CI95%]	WEM Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>		
Wartości bezwzględne	3,88 [3,45; 4,23]	1,02 [0,71; 1,90]
Różnica względem PEMBR	–	2,86 [1,99; 3,30]
<b>LY</b>		
Wartości bezwzględne	4,48 [4,00; 4,86]	1,29 [0,93; 2,25]
Różnica względem PEMBR	–	3,19 [2,22; 3,69]
<b>PFS</b>		
Wartości bezwzględne	1,41 [1,21; 1,69]	0,81 [0,60; 1,10]
Różnica względem PEMBR	–	0,60 [0,27; 0,95]

## 5.2.2. Wyniki analizy podstawowej

### 5.2.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta WEM wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii WEM. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a WEM wynosi ██████████ i nie jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast WEM wynosi 26 550 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast WEM jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ oraz ██████████ w przypadku stosowania WEM. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz WEM są równe, wynosi ██████████

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 81).



Tabela 81.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	WEM Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	7 816 [7 646; 7 950]	1 144 [0; 0]	6 672 [7 646; 7 950]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 197; 9 431]	4 238 [2 526; 6 497]	2 188 [-964; 5 728]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [47 848; 110 124]	12 654 [2 496; 39 543]	62 371 [31 641; 95 418]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 639; 23 100]	18 461 [12 272; 27 034]	-2 742 [-4 097; -1 632]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [116; 266]	259 [184; 358]	-78 [-198; 42]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,88 [3,45; 4,23]	1,02 [0,71; 1,90]	2,86 [1,99; 3,30]
CUR [zł]			
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			26 550
Cena progowa względem ICUR [zł]			

### 5.2.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [redacted] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta WEM wynosi [redacted]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii WEM. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a WEM wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast WEM wynosi 94 326 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast WEM jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [redacted] oraz [redacted] w przypadku stosowania WEM. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz WEM są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 82).

Tabela 82.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	WEM Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	11 464 [9 891; 13 537]	1 144 [0; 0]	10 320 [9 891; 13 537]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 197; 9 431]	4 238 [2 526; 6 497]	2 188 [-964; 5 728]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [47 848; 110 124]	12 654 [2 496; 39 543]	62 371 [31 641; 95 418]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 639; 23 100]	18 461 [12 272; 27 034]	-2 742 [-4 097; -1 632]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [116; 266]	259 [184; 358]	-78 [-198; 42]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,88 [3,45; 4,23]	1,02 [0,71; 1,90]	2,86 [1,99; 3,30]
CUR [zł]			
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			94 326
Cena progowa względem ICUR [zł]			

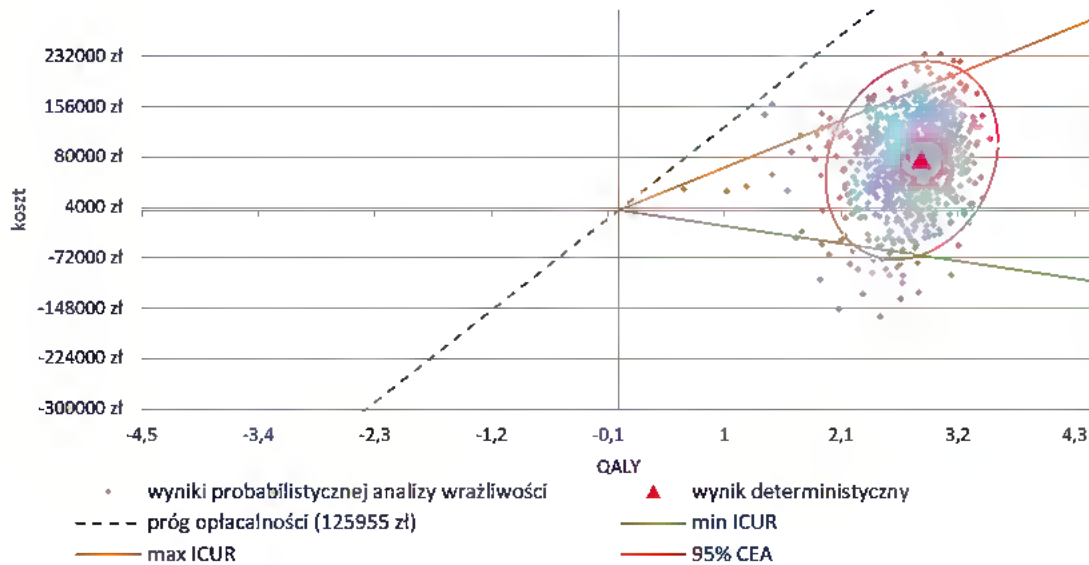
### 5.2.3. Analiza PSA

#### 5.2.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs WEM pozwala stwierdzić, że 100,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem WEM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 88,80% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią WEM. W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 11,20% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR dominuje nad terapią WEM (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty).

**Wykres 16.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z WEM – z uwzględnieniem RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 83).

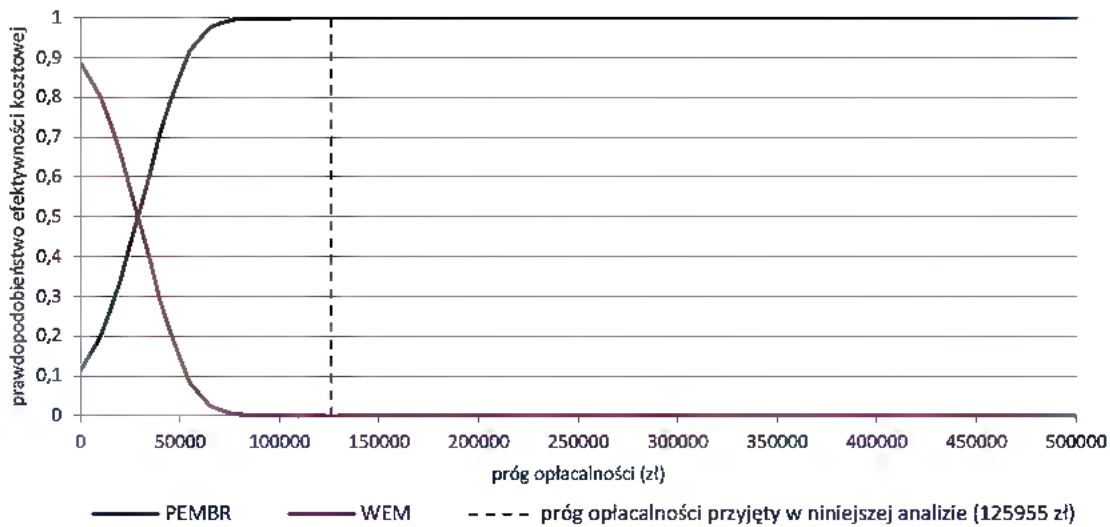
**Tabela 83.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs WEM	88,80%	0,00%	0,00%	11,20%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i WEM.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem WEM dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 11,20% do około 100,00%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z WEM ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 100,00% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 17.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS**

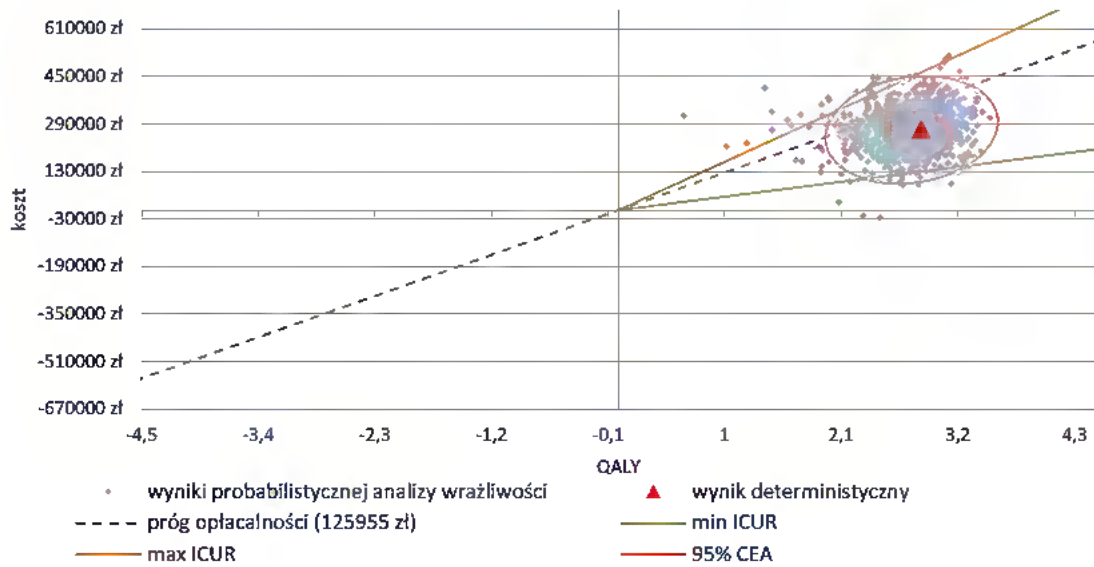


### 5.2.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs WEM pozwala stwierdzić, że 84,90% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem WEM.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 99,80% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią WEM.

**Wykres 18.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z WEM – bez uwzględnienia RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 84).

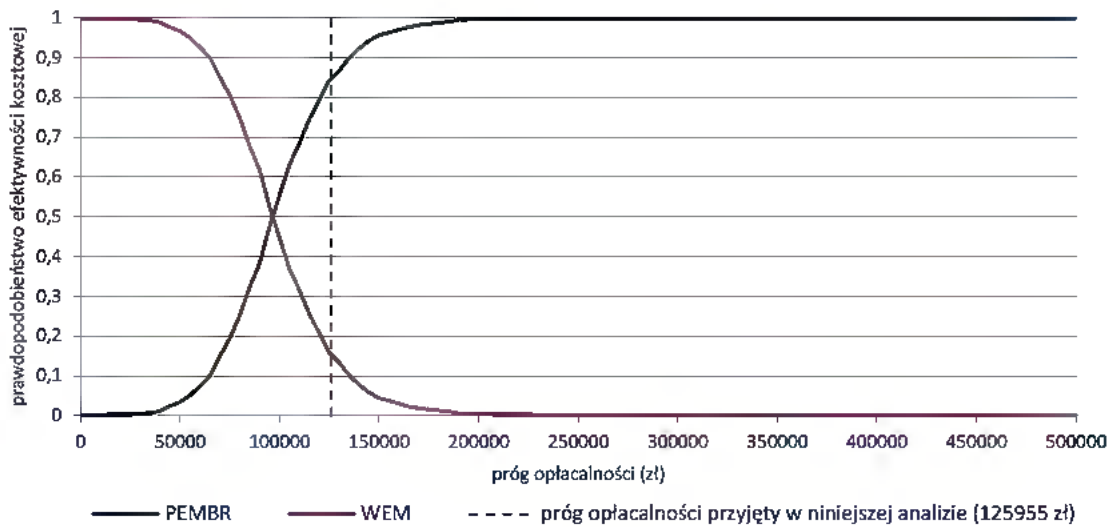
**Tabela 84.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs WEM	99,80%	0,00%	0,00%	0,20%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i WEM.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem WEM dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 0,20% do około 99,90%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z WEM ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 84,90% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 19.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS**



### 5.3. Wyniki dla porównania PEMBR vs DTIC (1L)

#### 5.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR, 1,31 dla DTIC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,57 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR, 1,60 dla DTIC. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,88 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR, 0,42 dla DTIC. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 0,99 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR oraz DTIC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 85).

Tabela 85.  
Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs DTIC

Lek	PEMBR Średnia [CI95%]	DTIC Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>		
Wartości bezwzględne	3,88 [3,49; 4,23]	1,31 [0,73; 3,02]
Różnica względem PEMBR	–	2,57 [0,83; 3,20]
<b>LY</b>		
Wartości bezwzględne	4,48 [4,03; 4,87]	1,60 [0,94; 3,51]
Różnica względem PEMBR	–	2,88 [0,93; 3,58]
<b>PFS</b>		
Wartości bezwzględne	1,41 [1,19; 1,71]	0,42 [0,30; 0,62]
Różnica względem PEMBR	–	0,99 [0,71; 1,30]

### 5.3.2. Wyniki analizy podstawowej

#### 5.3.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DTIC wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DTIC. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DTIC wynosi ██████████ i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DTIC wynosi 177 707 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DTIC jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ oraz ██████████ w przypadku stosowania DTIC. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DTIC są równe, wynosi ██████████

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 86).



Tabela 86.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DTIC Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	7 816 [7 628; 7 959]	2 852 [2 091; 4 086]	4 964 [3 722; 5 707]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 161; 9 514]	712 [435; 1 169]	5 714 [3 355; 8 836]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [46 500; 109 570]	30 723 [11 380; 76 240]	44 303 [-2 650; 71 623]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 224; 22 632]	18 194 [11 788; 26 303]	-2 476 [-3 793; -798]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [118; 268]	668 [539; 821]	-487 [-662; -334]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,88 [3,49; 4,23]	1,31 [0,73; 3,02]	2,57 [0,83; 3,20]
CUR [zł]			
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			177 707
Cena progowa względem ICUR [zł]			

### 5.3.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR [redacted] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DTIC wynosi [redacted]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DTIC. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DTIC wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DTIC wynosi 253 102 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DTIC jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [redacted] oraz [redacted] w przypadku stosowania DTIC. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DTIC są równe, wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 87).

Tabela 87.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	DTIC Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	11 464 [9 765; 13 717]	2 852 [2 091; 4 086]	8 612 [6 621; 10 893]
Koszt monitorowania terapii [zł]	6 426 [4 161; 9 514]	712 [435; 1 169]	5 714 [3 355; 8 836]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	75 026 [46 500; 109 570]	30 723 [11 380; 76 240]	44 303 [-2 650; 71 623]
Koszt opieki terminalnej [zł]	15 718 [10 224; 22 632]	18 194 [11 788; 26 303]	-2 476 [-3 793; -798]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	181 [118; 268]	668 [539; 821]	-487 [-662; -334]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,88 [3,49; 4,23]	1,31 [0,73; 3,02]	2,57 [0,83; 3,20]
CUR [zł]			
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem CUR [zł]			
ICUR [zł]			253 102
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem ICUR [zł]			

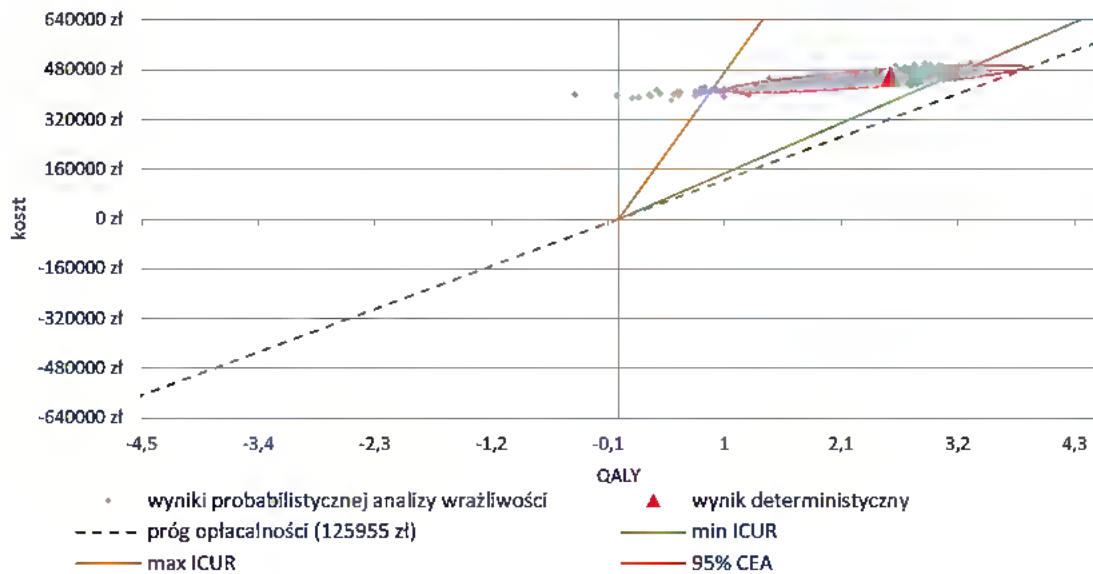
### 5.3.3. Analiza PSA

#### 5.3.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs DTIC pozwala stwierdzić, że 0,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem DTIC.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 99,80% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią DTIC.

**Wykres 20.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DTIC – z uwzględnieniem RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 88).

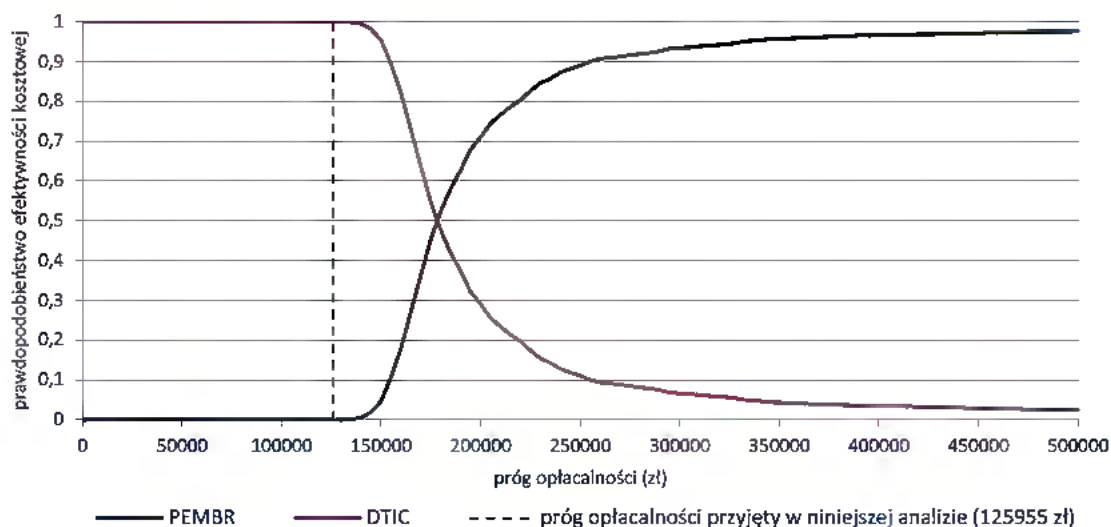
**Tabela 88.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs DTIC	99,80%	0,20%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i DTIC.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem DTIC utrzymuje się na poziomie 0% do progu opłacalności wynoszącego ok. 140 000 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie, przyjmując wartość 50% dla progu opłacalności równego ok. 175 000 zł oraz wartość 97,60% dla progu opłacalności równego ok. 500 000 zł.

**Wykres 21.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS**

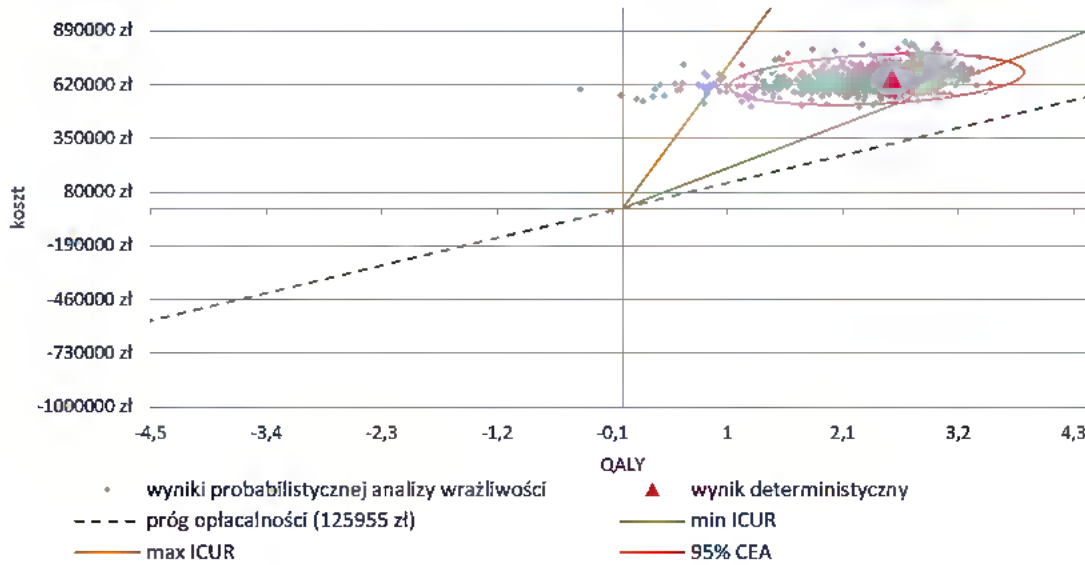


### 5.3.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs DTIC pozwala stwierdzić, że 0,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem DTIC.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 99,80% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią DTIC.

**Wykres 22.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DTIC – bez uwzględnienia RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 89).

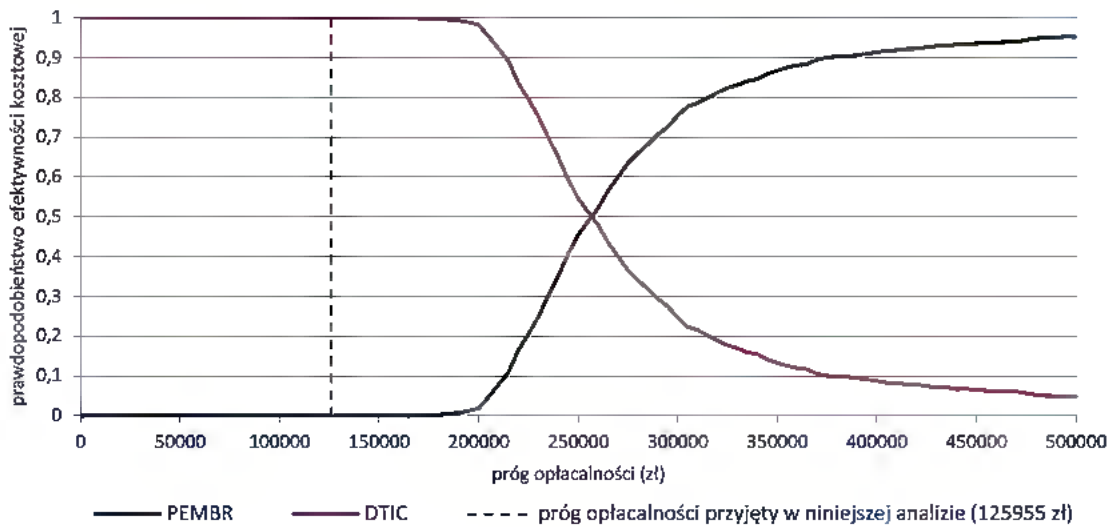
**Tabela 89.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs DTIC	99,80%	0,20%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i DTIC.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z DTIC utrzymuje się na poziomie 0% do progu opłacalności wynoszącego ok. 180 000 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie, przyjmując wartość 50% dla progu opłacalności równego ok. 255 000 zł oraz wartość 95,20% dla progu opłacalności wynoszącego ok. 500 000 zł.

**Wykres 23.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS**



## 5.4. Wyniki dla porównania PEMBR vs IPI (2L)

### 5.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem otrzymujących II linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,41 dla PEMBR, 2,77 dla IPI. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,64 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,95 dla PEMBR, 3,22 dla IPI. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,73 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,09 dla PEMBR, 0,67 dla IPI. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,43 (wykazana różnica nie jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR oraz IPI przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.  
Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs IPI

Lek	PEMBR Średnia [CI95%]	IPI Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>		
Wartości bezwzględne	3,41 [2,92; 3,84]	2,77 [2,71; 2,82]
Różnica względem PEMBR	–	0,64 [0,17; 1,07]
<b>LY</b>		
Wartości bezwzględne	3,95 [3,40; 4,43]	3,22 [3,18; 3,27]
Różnica względem PEMBR	–	0,73 [0,20; 1,21]
<b>PFS</b>		
Wartości bezwzględne	1,09 [0,68; 1,87]	0,67 [0,51; 0,92]
Różnica względem PEMBR	–	0,43 [-0,07; 1,23]

## 5.4.2. Wyniki analizy podstawowej

### 5.4.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta IPI wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii IPI. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a IPI wynosi ██████████ i nie jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast IPI wynosi 22 293 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast IPI jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████.

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 91).

Tabela 91.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	IPI Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku [zł]	5 252 [4 991; 5 360]	1 526 [1 526; 1 526]	3 726 [3 465; 3 834]



Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	IPI Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt monitorowania terapii [zł]	4 903 [2 579; 9 216]	907 [525; 1 433]	3 995 [1 586; 8 334]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	70 341 [39 541; 104 087]	63 537 [40 837; 88 967]	6 804 [-16 633; 25 456]
Koszt opieki terminalnej [zł]	16 196 [10 750; 23 674]	16 825 [11 213; 24 412]	-629 [-1 187; -154]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	160 [103; 242]	67 [46; 99]	93 [55; 145]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,41 [2,92; 3,84]	2,77 [2,71; 2,82]	0,64 [0,17; 1,07]
ICUR [zł]			22 293
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem ICUR [zł]			

#### 5.4.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [redacted] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta IPI wynosi [redacted]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii IPI. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a IPI wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast IPI wynosi 303 012 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast IPI jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 92).

Tabela 92.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	IPI Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	8 654 [5 577; 14 307]	1 526 [1 526; 1 526]	7 128 [4 051; 12 781]
Koszt monitorowania terapii [zł]	4 903 [2 579; 9 216]	907 [525; 1 433]	3 995 [1 586; 8 334]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	70 341 [39 541; 104 087]	63 537 [40 837; 88 967]	6 804 [-16 633; 25 456]

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	IPI Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt opieki terminalnej [zł]	16 196 [10 750; 23 674]	16 825 [11 213; 24 412]	-629 [-1 187; -154]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	160 [103; 242]	67 [46; 99]	93 [55; 145]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	3,41 [2,92; 3,84]	2,77 [2,71; 2,82]	0,64 [0,17; 1,07]
ICUR [zł]			303 012
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem ICUR [zł]			

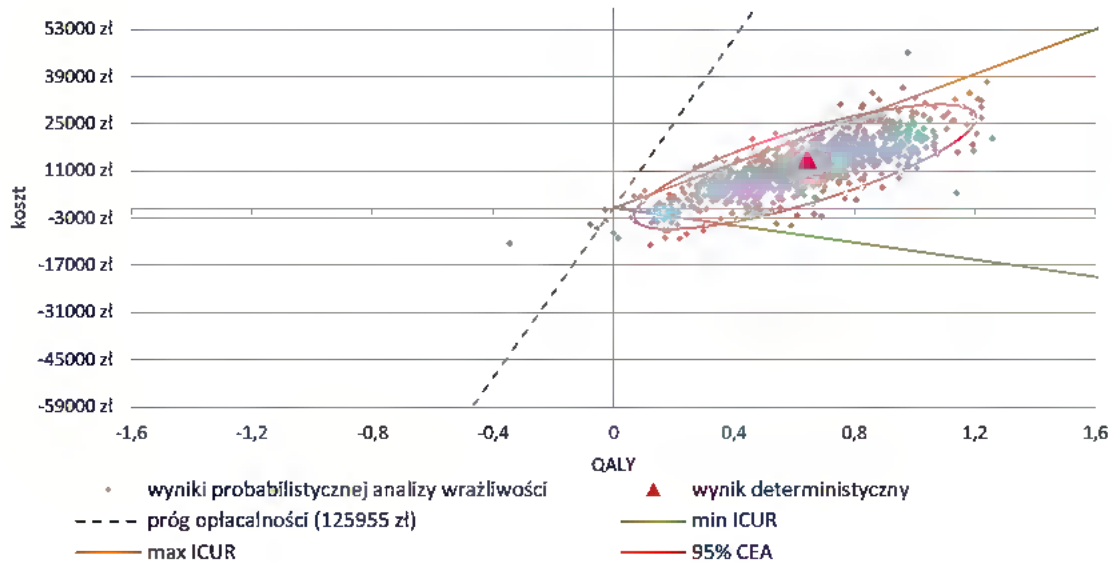
### 5.4.3. Analiza PSA

#### 5.4.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs IPI pozwala stwierdzić, że 99,60% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem IPI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 94,10% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią IPI. W czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 5,40% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR dominuje nad terapią IPI (daje wyższe efekty zdrowotne i niższe koszty).

**Wykres 24.**  
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z IPI – z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 93).

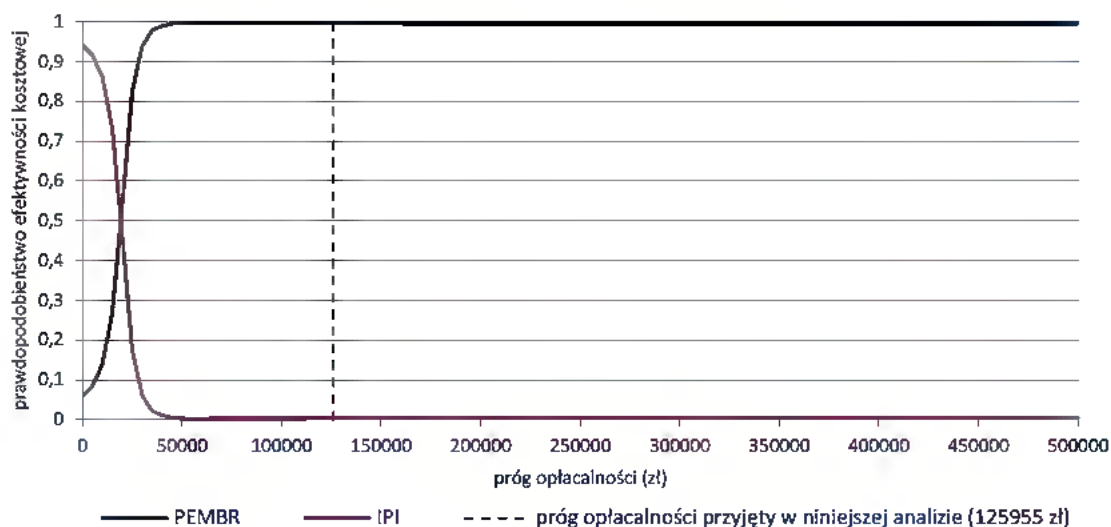
**Tabela 93.**  
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs IPI	94,10%	0,00%	0,50%	5,40%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i IPI.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem IPI dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 5,90% do około 99,50%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z IPI ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie osiągając wartość bliską 100% dla progów opłacalności przekraczających ok. 45 000 zł.

**Wykres 25.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS**

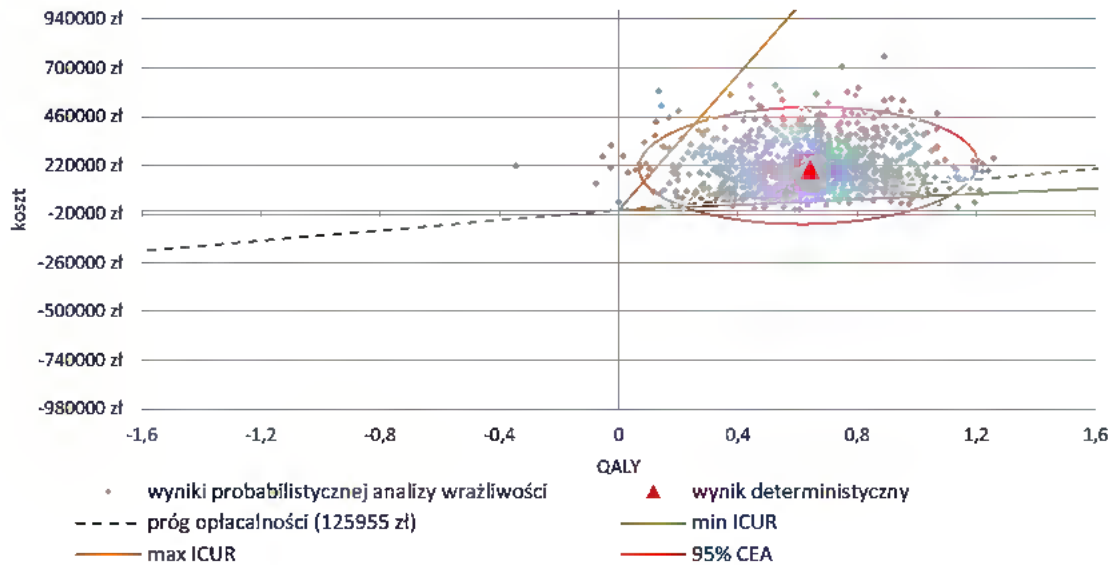


#### 5.4.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs IPI pozwala stwierdzić, że 9,80% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem IPI.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 99,50% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią IPI.

**Wykres 26.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z IPI – bez uwzględnienia RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 94).

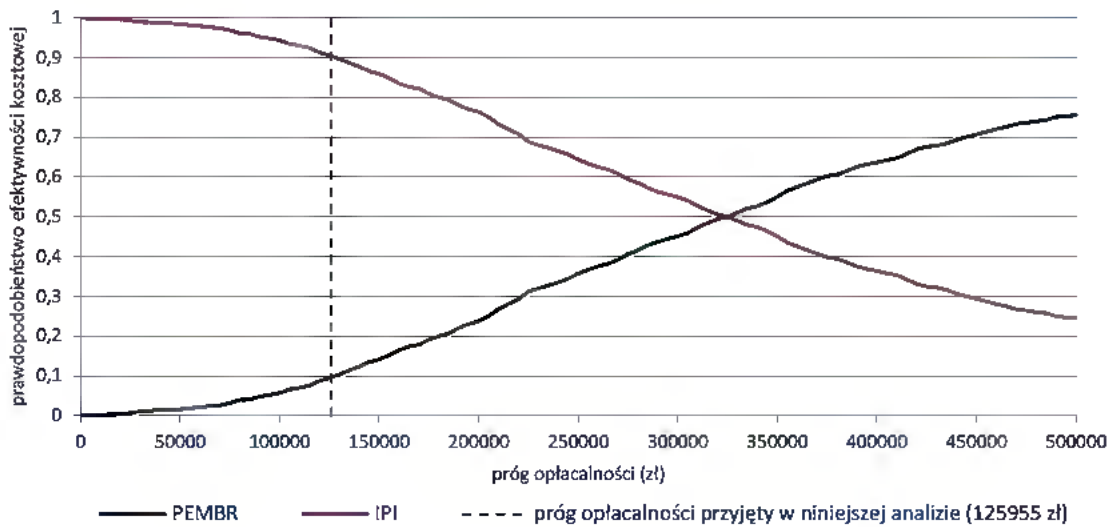
**Tabela 94.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs IPI	99,50%	0,50%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i IPI.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem IPI dla progów opłacalności od 0 zł do 500 000 zł mieści się w zakresie od około 0,00% do około 75,50%. Najniższe prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z IPI ma miejsce dla progu opłacalności równego 0 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie do wartości 9,80% dla aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce.

**Wykres 27.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS**



## 5.5. Wyniki dla porównania PEMBR vs CTH (3L) – analiza dodatkowa

### 5.5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem otrzymujących III linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,50 dla PEMBR, 0,81 dla CTH. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,68 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,98 dla PEMBR, 1,03 dla CTH. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,95 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 0,74 dla PEMBR, 0,32 dla CTH. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a CTH wynosi 0,42 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR oraz CTH przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 95).

Tabela 95.  
Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs CTH

Lek	PEMBR Średnia [CI95%]	CTH Średnia [CI95%]
<b>QALY</b>		
Wartości bezwzględne	2,50 [2,44; 2,55]	0,81 [0,62; 1,02]
Różnica względem PEMBR	–	1,68 [1,49; 1,89]
<b>LY</b>		
Wartości bezwzględne	2,98 [2,96; 3,00]	1,03 [0,80; 1,27]
Różnica względem PEMBR	–	1,95 [1,71; 2,18]
<b>PFS</b>		
Wartości bezwzględne	0,74 [0,49; 2,09]	0,32 [0,30; 0,51]
Różnica względem PEMBR	–	0,42 [0,10; 1,75]

## 5.5.2. Wyniki analizy podstawowej

### 5.5.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta CTH wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii CTH. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a CTH wynosi ██████████ jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast CTH wynosi 165 063 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 96).

Tabela 96.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	CTH Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]	██████████	██████████	██████████
Koszt podania leku [zł]	4 623 [4 176; 5 042]	2 127 [2 033; 3 175]	2 496 [1 415; 2 901]



Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	CTH Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt monitorowania terapii [zł]	3 328 [1 867; 9 498]	538 [368; 920]	2 790 [1 269; 8 906]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	55 373 [21 294; 80 300]	18 574 [9 543; 27 930]	36 798 [3 622; 57 741]
Koszt opieki terminalnej [zł]	17 046 [11 360; 24 349]	18 720 [12 469; 26 679]	-1 673 [-2 428; -1 102]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	223 [171; 292]	666 [524; 833]	-443 [-584; -317]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	2,50 [2,44; 2,55]	0,81 [0,62; 1,02]	1,68 [1,49; 1,89]
ICUR [zł]			165 063
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem ICUR [zł]			

### 5.5.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [redacted] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta CTH wynosi [redacted]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii CTH. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a CTH wynosi [redacted] i jest istotna statystycznie.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast CTH wynosi 207 910 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [redacted].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 97).

Tabela 97.  
Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	CTH Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt substancji czynnej [zł]			
Koszt podania leku [zł]	5 983 [4 197; 15 463]	2 127 [2 033; 3 175]	3 856 [1 738; 13 250]
Koszt monitorowania terapii [zł]	3 328 [1 867; 9 498]	538 [368; 920]	2 790 [1 269; 8 906]
Koszt leczenia po progresji choroby [zł]	55 373 [21 294; 80 300]	18 574 [9 543; 27 930]	36 798 [3 622; 57 741]

Kategoria	PEMBR Średnia [CI95%]	CTH Średnia [CI95%]	Różnica Średnia [CI95%]
Koszt opieki terminalnej [zł]	17 046 [11 360; 24 349]	18 720 [12 469; 26 679]	-1 673 [-2 428; -1 102]
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	223 [171; 292]	666 [524; 833]	-443 [-584; -317]
Koszty całkowite [zł]			
QALY	2,50 [2,44; 2,55]	0,81 [0,62; 1,02]	1,68 [1,49; 1,89]
ICUR [zł]			207 910
Cena zbytu netto PEMBR [zł]			
Cena progowa względem ICUR [zł]			

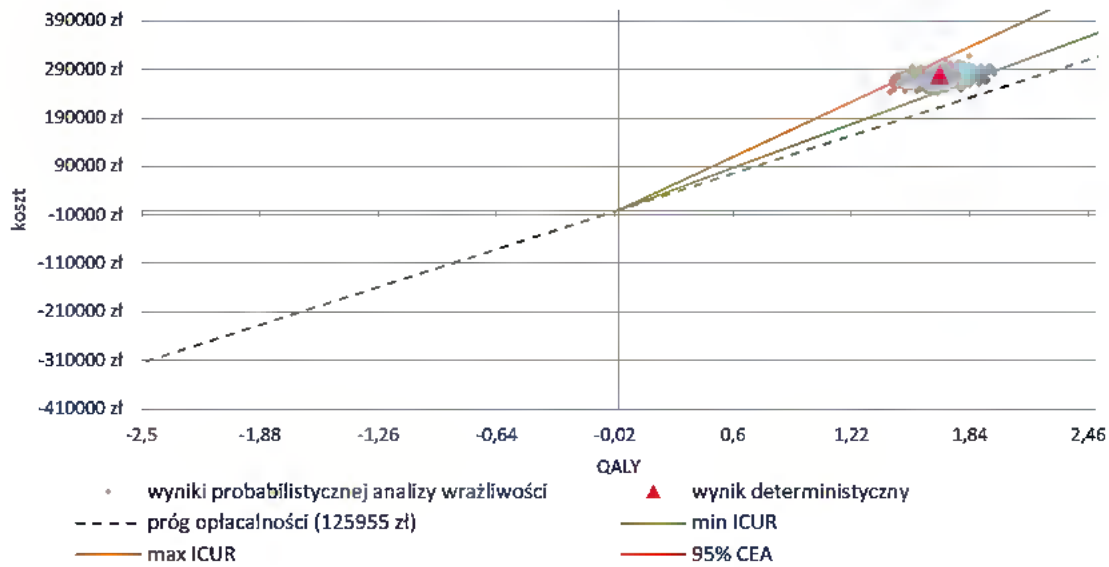
### 5.5.3. Analiza PSA

#### 5.5.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs CTH pozwala stwierdzić, że 0,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem CTH.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 100,00% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią CTH.

**Wykres 28.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z CTH – z uwzględnieniem RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 98).

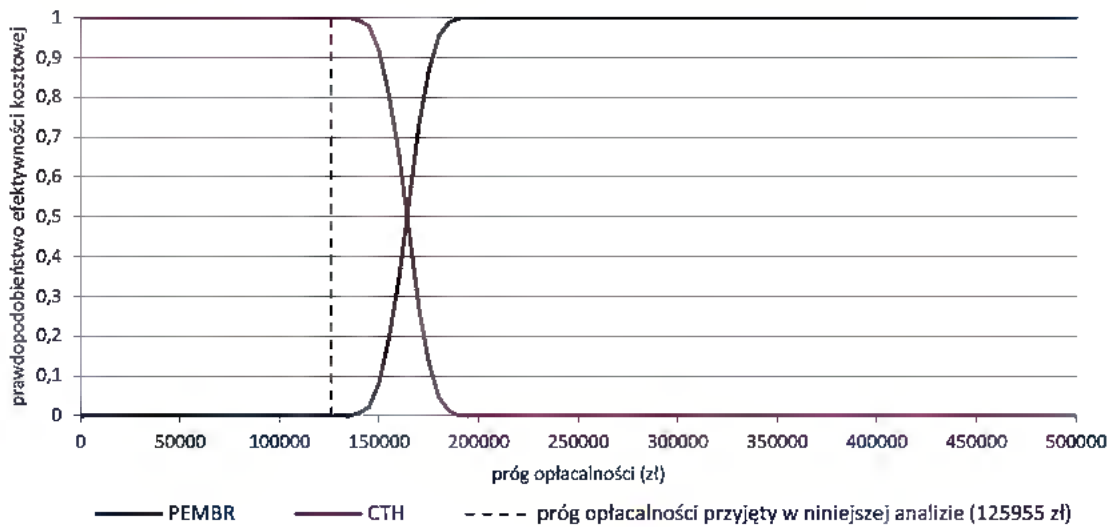
**Tabela 98.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs CTH	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i CTH.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR w porównaniu z CTH utrzymuje się na poziomie 0% do progu opłacalności wynoszącego ok. 140 000 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie, przyjmując wartość 50% dla progu opłacalności równego ok. 170 000 zł oraz wartość 100% dla progu opłacalności powyżej ok. 190 000 zł.

Wykres 29.  
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS

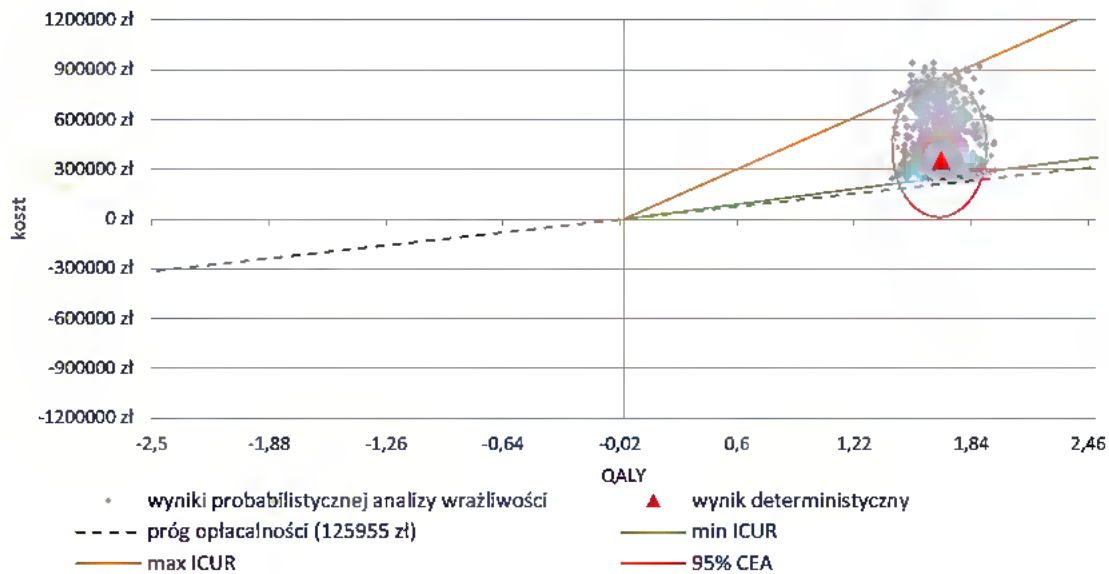


### 5.5.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs CTH pozwala stwierdzić, że 0,00% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem CTH.

W pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności znajduje się 100,00% punktów, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia PEMBR daje wyższe efekty zdrowotne oraz koszty w porównaniu z terapią CTH.

**Wykres 30.**  
**Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z CTH – bez uwzględnienia RSS**



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności (Tabela 99).

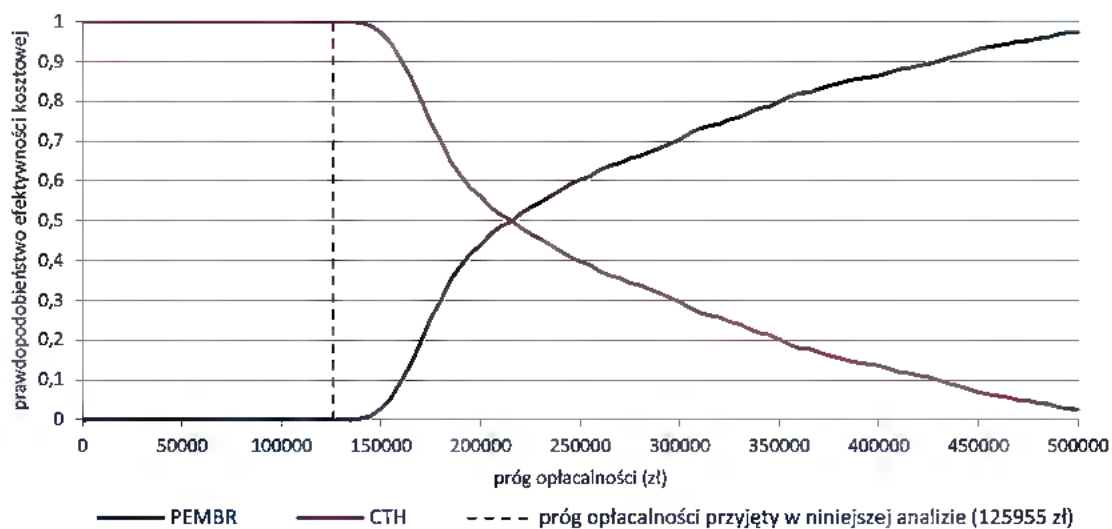
**Tabela 99.**  
**Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS**

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
PEMBR vs CTH	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania PEMBR i CTH.

Prawdopodobieństwo opłacalności PEMBR względem CTH utrzymuje się na poziomie 0% do progu opłacalności wynoszącego ok. 140 000 zł. Następnie prawdopodobieństwo opłacalności rośnie, przyjmując wartość 50% dla progu opłacalności równego ok. 220 000 zł oraz wartość 97,40% dla progu opłacalności wynoszącego ok. 500 000 zł.

**Wykres 31.**  
**Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS**



## 6. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 100). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości jak w analizie podstawowej.

Tabela 100.  
Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Linia leczenia	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym [nazwa arkusza]	
				Model IPI-N	Model IPI-R
O-1	1L, 2L, 3L	Horyzont czasowy (40)	10	Time horizon (year) [Input]	Time horizon (year) [Input]
O-2a	1L, 2L, 3L	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Discount rate for cost/Discount rate for life years/Discount rate QALY [Input]	Discount rate for cost/Discount rate for benefit [Input]
O-2b	1L, 2L, 3L		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
O-2c	1L, 2L, 3L		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
O-1L-3	1L	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR (100%)	98,40%	Pembrolizumab price - % receiving the planned dose [Input]	-
O-2L-3	2L	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR i IPI (PEMBR: 98,4%; IPI: 1. dawka - 100%, 2. dawka - 96%, 3. dawka - 86,2%, 4. dawka - 80,9%)	PEMBR: 100% IPI: 100% (wszystkie dawki)	Pembrolizumab price - % receiving the planned dose/Calculation of drug acquisition cost: Ipilimumab - % receiving the planned dose [Input]	-
O-3L-3	3L	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR i CTH (PEMBR: 98,8%; CTH: 97,6%)	PEMBR: 100% CTH: 100%	-	% of actual dose vs. planned dose [Options]
K-1	1L, 2L, 3L	Koszt substancji czynnych (na podstawie wykazu leków refundowanych)	Wartości na podstawie komunikatów DGL	Drug cost source [Input]	Drug cost source [Input]
K-2	1L, 2L, 3L	Koszt podania PEMBR oraz IPI (468 zł)	104 zł	Cost of drug administration [Input]	Cost of drug administration [Input]
K-3	1L, 2L, 3L	Koszt tygodniowy przebywania pacjenta w stanie po progresji (524,18 zł)	1 823,28 zł	Weekly disease management cost: post-progression [Input]	Weekly disease management cost - Post-Progression [Input]



Scenariusz	Linia leczenia	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym [nazwa arkusza]	
				Model IPI-N	Model IPI-R
K-4	1L, 2L, 3L	Koszt działań niepożądanych (z perspektywy NFZ)	Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta	Perspective of the model [Input]	Perspective of the model [Input]
PFS-1L-1	1L	Źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB, DTIC i WEM (wyniki scenariusza 2 metaanalizy sieciowej)	Wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej	Choice of NWMA scenarios for PFS [Options]	-
PFS-2L-1	2L	Rodzaj funkcji przeżycia dopasowanej do krzywej PFS dla IPI (pochodząca z rozkładu lognormalnego - wybór zgodnie z kryterium AIC)	Funkcja pochodząca z rozkładu wykładniczego - wybór zgodnie z kryterium BIC	Choice of PFS model for ipilimumab - choice of parametric function [Options]	-
OS-1L-1 / OS-2L-1	1L / 2L		Funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-logistycznego oszacowane na podstawie KN-006	Choice of OS data for pembrolizumab - If applying HR to IPI data, then the choice of hazard is: Hazard ratio function from log-logistic [Options]	-
OS-1L-2 / OS-2L-2	1L / 2L	Oszacowanie krzywej OS dla PEMBR w cyklach 60-515 - źródło danych dla funkcji HR(t) (funkcje hazardu pochodzące z rozkładu lognormalnego oszacowane na podst. KN-006)	HR=0,69	Choice of OS data for pembrolizumab - If applying HR to IPI data, then the choice of hazard is: Hazard ratio of 0.69 (NEJM) [Options]	-
OS-1L-3 / OS-2L-3	1L / 2L		HR=1	Choice of OS data for pembrolizumab - If applying HR to IPI data, then the choice of hazard is: Hazard ratio of 1 [Options]	-
OS-1L-4	1L	Źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia OS dla DAB, DTIC i WEM (wyniki scenariusza 2 metaanalizy sieciowej)	Wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej	Choice of NWMA scenarios for OS [Options]	-
OS-3L-1	3L		HR obliczony metodą IPCW	-	Choice for OS data for the comparator [Options]
OS-3L-2	3L	Sposób kalkulacji krzywej OS dla CTH (przekształcenie krzywej Kaplana-Meiera dla PEMBR za pomocą HR obliczonego metodą two-stage)	HR obliczony metodą zaproponowaną w Flaherty 2014	-	Choice for OS data for the comparator [Options]
OS-3L-3	3L		Oszacowana krzywa Kaplana-Meiera dla CTH - grupa ITT	-	Choice for OS data for the comparator [Options]
OS-3L-4	3L		Krzywa Kaplana-Meiera dla CTH oszacowana metodą RPSFT	-	Choice for OS data for the comparator [Options]
U-Z-1	1L	Źródło użyteczności stanów zdrowia (względem czasu do zgonu - na podstawie KN-006)	Względem czasu do zgonu - na podstawie NICE Ta319	Utility approach - by time to death; Source of utility	-

Scenariusz	Linia leczenia	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym [nazwa arkusza]	
				Model IPI-N	Model IPI-R
		[1L i 2L] albo KN-002 [3L]		[Utility]	
U-Z-2a	1L, 2L		Względem czasu do zgonu - na podstawie Hatswell 2014	Utility approach - by time to death; Source of utility [Utility]	-
U-Z-2b	3L			-	Utility approach - by time to death; Source of utility [Utility]
U-Z-3a	1L, 2L		Względem czasu do zgonu - na podstawie Batty 2012	Utility approach - by time to death; Source of utility [Utility]	-
U-Z-3b	3L			-	Utility approach - by time to death; Source of utility [Utility]
U-P-1a	1L, 2L		Względem wystąpienia progresji - na podstawie KN-006	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]	-
U-P-1b	3L			-	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]
U-P-2	1L		Względem wystąpienia progresji - na podstawie NICE Ta319	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]	-
U-P-3	1L			-	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]
U-P-4	1L, 2L, 3L		Względem wystąpienia progresji - na podstawie Hatswell 2014	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]
U-P-5	1L, 2L, 3L			-	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]
U-P-6	1L, 2L, 3L		Względem wystąpienia progresji - na podstawie Beusterien 2009	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]
				-	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]

Scenariusz	Linia leczenia	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym [nazwa arkusza]	
				Model IPI-N	Model IPI-R
U-P-7	1L, 2L, 3L		Względem wystąpienia progresji - na podstawie Hogg 2010	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]	Utility approach - by (pre- or post) progression; Source of utility [Utility]

## 6.2. Wyniki

### 6.2.1. Wyniki dla porównania PEMBR vs DAB (1L)

#### 6.2.1.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości poza scenariuszem PFS-1L-1 (jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej), wskazują na brak zmiany jakościowej uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. Najwyższy wzrost wartości ICUR (o ponad 158% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu K-3 analizy, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009, co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 18%. Równocześnie w scenariuszu K-3 odnotowano spadek o niecałe 2% wartości ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla obu porównywanych interwencji są równe.

W przypadku scenariusza PFS-1L-1 w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej, oceniana interwencja dominuje nad komparatorem.

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował [redacted] przy czym mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i DAB są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu PFS-1L-1, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do

wyznaczenia PFS dla DAB przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej. Natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu O-1, w którym przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z DAB (Tabela 101).

Tabela 101.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DAB			Inkrementalne				Wnioskowanie		
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)		Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,79			2,09			32 498			–
Scenariusz O-1	3,07			1,76			1,31			35 678			Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,57			1,73			1,84			36 900			Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,87			1,96			2,92			35 515			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,96			2,92			23 269			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,79			2,09			29 319			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,79			2,09			32 498			Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,88			1,79			2,09			29 586			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,79			2,09			83 963			Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,88			1,79			2,09			32 517			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,79			2,09			interwencja dominuje			Zmiana
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,78			2,08			32 528			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,92			2,18			32 153			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			1,52			1,85			33 470			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-4	3,88			2,05			1,82			33 116			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,83			2,07			32 706			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,74			1,97			34 515			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,71			1,93			35 099			Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,79			1,92			35 310			Brak zmiany
Scenariusz U-P-2	3,74			1,79			1,95			34 775			Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DAB			Inkrementalne			Wnioskowanie		
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)		Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)
Scenariusz U-P-3	3,14			1,52			1,62		41 875			Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,52			1,69			1,83		37 086			Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,47			1,67			1,80		37 702			Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,78			1,41			1,37		49 469			Brak zmiany
Scenariusz U-P-7	2,83			1,42			1,41		47 970			Brak zmiany
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników				odstawoweg								

### 6.2.1.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował ok. [REDACTED] przy czym niższy zakres i mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 (dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji) oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i DAB są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu PFS-1L-1, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej. Natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu O-1, w którym przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z DAB (Tabela 102).



Tabela 102.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DAB			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,79			2,09		125 239			–
Scenariusz O-1	3,07			1,76			1,31		180 951			Zmiana
Scenariusz O-2a	3,57			1,73			1,84		142 224			Zmiana
Scenariusz O-2b	4,87			1,96			2,92		116 137			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,96			2,92		89 626			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,79			2,09		120 576			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,79			2,09		125 239			Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,88			1,79			2,09		120 967			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,79			2,09		176 704			Zmiana
Scenariusz K-4	3,88			1,79			2,09		125 258			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,79			2,09		79 975			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,78			2,08		125 573			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,92			2,18		120 976			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			1,52			1,85		137 976			Zmiana
Scenariusz OS-1L-4	3,88			2,05			1,82		139 246			Zmiana
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,83			2,07		126 040			Zmiana
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,74			1,97		133 011			Zmiana
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,71			1,93		135 263			Zmiana
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,79			1,92		136 073			Zmiana
Scenariusz U-P-2	3,74			1,79			1,95		134 012			Zmiana

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DAB			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-3	3,14			1,52			1,62		161 376			Zmiana
Scenariusz U-P-4	3,52			1,69			1,83		142 921			Zmiana
Scenariusz U-P-5	3,47			1,67			1,80		145 293			Zmiana
Scenariusz U-P-6	2,78			1,41			1,37		190 638			Zmiana
Scenariusz U-P-7	2,83			1,42			1,41		184 861			Zmiana
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników wzgl				wowego anal								

## 6.2.2. Wyniki dla porównania PEMBR vs WEM (1L)

### 6.2.2.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości – poza scenariuszem PFS-1L-1, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej – nie wskazują na zmiany jakościowe uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. W scenariuszu PFS-1L-1 wykazano dominację ocenianej interwencji nad komparatorem. Najwyższy wzrost wartości ICUR (o ponad 203% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu K-3 analizy, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009, co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 22%. Równocześnie w scenariuszu K-3 odnotowano spadek o ok. 4% wartości ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla obu porównywanych interwencji są równe.

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował ok. [REDAKTOWANE] przy czym niższe wartości i mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i WEM są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu PFS-1L-1, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla WEM przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej. Natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu K-1, w którym przyjęto koszty leków na podstawie komunikatów DGL w miejsce listy leków refundowanych.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z WEM (Tabela 103).

Tabela 103.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – WEM			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,02			2,86		26 550			–
Scenariusz O-1	3,07			1,02			2,05		26 177			Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,57			1,00			2,56		29 611			Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,87			1,06			3,82		31 131			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,06			3,82		19 889			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,02			2,86		24 227			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,02			2,86		58 859			Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,88			1,02			2,86		24 422			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,02			2,86		80 671			Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,88			1,02			2,86		26 564			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,02			2,86		interwencja dominuje			Zmiana
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,02			2,84		26 558			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,07			3,03		26 492			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			0,92			2,45		26 676			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-4	3,88			1,19			2,68		26 390			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,06			2,84		26 707			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,02			2,69		28 176			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,00			2,65		28 652			Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,09			2,63		28 881			Brak zmiany
Scenariusz U-P-2	3,74			1,07			2,67		28 394			Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – WEM			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)		Cena progowa CUR (QALY)
Scenariusz U-P-3	3,14			0,93			2,21		34 261			Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,52			1,02			2,50		30 303			Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,47			1,00			2,46		30 806			Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,78			0,92			1,86		40 852			Brak zmiany
Scenariusz U-P-7	2,83			0,91			1,92		39 520			Brak zmiany
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników				odstawowe								

### 6.2.2.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Zmiany jakościowe uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR, odnotowano w przypadku scenariuszy K-1 i K-3 (dotyczących zmiany kosztów) oraz scenariuszy U-P-6 i U-P-7 (dotyczących zmian wartości użyteczności stanów zdrowia). Najwyższy spadek wartości ICUR (o blisko 40% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu PFS-1L-1 analizy, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla WEM przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej, co przełożyło się na wzrost ceny progowej opakowania PEMBR o około 16%. Równocześnie w scenariuszu PFS-1L-1 odnotowano wzrost o około 26% wartości ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla obu porównywanych interwencji są równe.

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował ok. [REDACTED] przy czym niższy zakres i mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i WEM są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu PFS-1L-1, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla WEM przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej. Natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu K-1, w którym przyjęto koszty leków na podstawie komunikatów DGL w miejsce listy leków refundowanych.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z WEM (Tabela 104).

Tabela 104.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – WEM			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,02			2,86		94 326			–
Scenariusz O-1	3,07			1,02			2,05		119 231			Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,57			1,00			2,56		105 214			Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,87			1,06			3,82		92 778			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,06			3,82		70 629			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,02			2,86		90 919			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,02			2,86		126 635			Zmiana
Scenariusz K-2	3,88			1,02			2,86		91 205			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,02			2,86		148 447			Zmiana
Scenariusz K-4	3,88			1,02			2,86		94 340			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,02			2,86		60 121			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,02			2,84		94 674			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,07			3,03		90 360			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			0,92			2,45		105 613			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-4	3,88			1,19			2,68		98 578			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,06			2,84		94 883			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,02			2,69		100 102			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,00			2,65		101 794			Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,09			2,63		102 606			Brak zmiany
Scenariusz U-P-2	3,74			1,07			2,67		100 879			Brak zmiany



Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – WEM			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-3	3,14			0,93			2,21		121 720			Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,52			1,02			2,50		107 659			Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,47			1,00			2,46		109 447			Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,78			0,92			1,86		145 138			Zmiana
Scenariusz U-P-7	2,83			0,91			1,92		140 406			Zmiana
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników wz												
awowego ana												

### 6.2.3. Wyniki dla porównania PEMBR vs DTIC (1L)

#### 6.2.3.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na brak zmian jakościowych uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. Największy spadek wartości ICUR (o ponad 25% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu O-2c analizy, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych, co przełożyło się na wzrost ceny progowej opakowania PEMBR o ok. 40%. Równocześnie w scenariuszu O-2c odnotowano wzrost o ponad 40% wartości ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla obu porównywanych interwencji są równe.

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował ok. [REDACTED] przy czym znacznie niższe wartości i mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której CUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i DTIC są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu K-3, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009. Natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu OS-1L-4, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia OS dla DTIC przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z DTIC (Tabela 105).

Tabela 105.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DTIC			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,31			2,57		177 707			–
Scenariusz O-1	3,07			1,26			1,81		241 063			Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,57			1,26			2,30		198 219			Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,87			1,43			3,44		147 565			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,43			3,44		132 687			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,31			2,57		175 123			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,31			2,57		177 707			Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,88			1,31			2,57		175 340			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,31			2,57		220 471			Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,88			1,31			2,57		177 718			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,31			2,57		178 791			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,31			2,56		178 359			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,41			2,69		170 602			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			1,11			2,27		197 889			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-4	3,88			1,67			2,20		202 506			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,34			2,56		178 421			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,28			2,43		188 117			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,26			2,39		191 286			Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,31			2,40		190 010			Brak zmiany
Scenariusz U-P-2	3,74			1,33			2,41		189 033			Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DTIC			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-3	3,14			1,11			2,03		224 385			Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,52			1,25			2,27		200 609			Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,47			1,23			2,24		203 876			Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,78			0,96			1,82		251 006			Brak zmiany
Scenariusz U-P-7	2,83			0,98			1,85		246 682			Brak zmiany
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników wz				wowego anal								

### 6.2.3.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na brak zmian jakościowych uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. Największy spadek wartości ICUR (o ponad 25% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu O-2c analizy, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych, co przełożyło się na wzrost ceny progowej opakowania PEMBR o ok. 41%. Równocześnie w scenariuszu O-2c odnotowano wzrost o prawie 43% wartości ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla obu porównywanych interwencji są równe.

Zakres wyników w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR oraz CUR obejmował ok. [REDAKTOWANE] przy czym niższy zakres i mniejszy rozrzut wyników uzyskano średnio dla ceny progowej, przy której CUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza K-3 dotyczącego zmiany kosztów przebywania pacjenta w stanie po progresji oraz scenariusza O-2c, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. W przypadku ceny zbytu netto, przy której wartości współczynników kosztów-użyteczności dla PEMBR i DTIC są równe, najwyższy wynik uzyskano w scenariuszu K-3, natomiast najniższy wynik odnotowano w scenariuszu OS-1L-4, w którym jako źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia OS dla DTIC przyjęto wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z DTIC (Tabela 106).

Tabela 106.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DTIC			Inkrementalne				Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,88			1,31			2,57		253 102			–
Scenariusz O-1	3,07			1,26			1,81		346 690			Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,57			1,26			2,30		282 319			Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,87			1,43			3,44		215 954			Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,87			1,43			3,44		188 976			Brak zmiany
Scenariusz O-1L-3	3,88			1,31			2,57		249 311			Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,88			1,31			2,57		253 102			Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,88			1,31			2,57		249 629			Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,88			1,31			2,57		295 866			Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,88			1,31			2,57		253 113			Brak zmiany
Scenariusz PFS-1L-1	3,88			1,31			2,57		254 186			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-1	3,86			1,31			2,56		254 075			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-2	4,10			1,41			2,69		242 483			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-3	3,38			1,11			2,27		283 283			Brak zmiany
Scenariusz OS-1L-4	3,88			1,67			2,20		290 401			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-1	3,90			1,34			2,56		254 118			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,71			1,28			2,43		267 928			Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,65			1,26			2,39		272 441			Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,72			1,31			2,40		270 625			Brak zmiany
Scenariusz U-P-2	3,74			1,33			2,41		269 233			Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR			Całkowite – DTIC			Inkrementalne				Wnioskowanie		
	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	CUR (QALY)	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	Cena progowa CUR (QALY)	ICUR (QALY)	
Scenariusz U-P-3	3,14			1,11			2,03			319 583			Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,52			1,25			2,27			285 720			Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,47			1,23			2,24			290 374			Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,78			0,96			1,82			357 499			Brak zmiany
Scenariusz U-P-7	2,83			0,98			1,85			351 341			Brak zmiany
Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników wz				wowego anal									



## 6.2.4. Wyniki dla porównania PEMBR vs IPI (2L)

### 6.2.4.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Zmiany jakościowe uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR, odnotowano tylko w przypadku scenariusza O-2L-3, w którym założono, że wszyscy pacjenci otrzymują planowane dawki PEMBR oraz IPI. W scenariuszu tym oceniana interwencja dominuje nad komparatorem.

Najwyższy wzrost wartości ICUR (o prawie 118% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu K-3 analizy wrażliwości, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009, co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 5%.

Wyniki w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR obejmowały zakres od [REDACTED]. Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS-2L-3 i OS-2L-2 dotyczącego zmiany współczynników HR służących do oszacowania krzywej OS dla PEMBR w cyklach 60-515.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z IPI (Tabela 107).

Tabela 107.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – IPI		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	
Scenariusz podstawowy	3,41		2,77		0,64		22 293		-
Scenariusz O-1	2,60		2,14		0,46		20 519		Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,12		2,55		0,58		24 753		Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,35		3,49		0,85		35 884		Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,35		3,49		0,85		16 828		Brak zmiany
Scenariusz O-2L-3	3,41		2,77		0,64		interwencja dominuje		Zmiana
Scenariusz K-1	3,41		2,77		0,64		22 564		Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,41		2,77		0,64		17 787		Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,41		2,77		0,64		48 511		Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,41		2,77		0,64		22 320		Brak zmiany
Scenariusz PFS-2L-1	3,41		2,77		0,64		15 086		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-1	3,38		2,77		0,62		22 154		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-2	3,77		2,77		1,00		23 603		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-3	3,09		2,77		0,33		18 625		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,27		2,66		0,61		23 521		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,21		2,61		0,60		23 913		Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,27		2,65		0,62		23 205		Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,10		2,52		0,58		24 733		Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,05		2,48		0,57		25 125		Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,40		1,89		0,51		27 903		Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – IPI		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-7	2,46	■	1,95	■	0,51	■	27 989	■	Brak zmiany

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

#### 6.2.4.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na brak zmian jakościowych uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. Największy wzrost wartości ICUR (o ponad 88% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu OS-2L-3 analizy, w którym przyjęto, że krzywe OS dla PEMBR i IPI w cyklach 60-515 przyjmują takie same wartości, co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o ponad 9%.

Wyniki w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR obejmowały zakres od ok. ██████████. Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS-2L-3 i OS-2L-2 dotyczącego zmiany współczynników HR służących do oszacowania krzywej OS dla PEMBR w cyklach 60-515.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z IPI (Tabela 108).

Tabela 108.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – IPI		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	3,41		2,77		0,64		303 012		–
Scenariusz O-1	2,60		2,14		0,46		368 202		Brak zmiany
Scenariusz O-2a	3,12		2,55		0,58		336 632		Brak zmiany
Scenariusz O-2b	4,35		3,49		0,85		322 466		Brak zmiany
Scenariusz O-2c	4,35		3,49		0,85		228 337		Brak zmiany
Scenariusz O-2L-3	3,41		2,77		0,64		275 656		Brak zmiany
Scenariusz K-1	3,41		2,77		0,64		303 283		Brak zmiany
Scenariusz K-2	3,41		2,77		0,64		294 391		Brak zmiany
Scenariusz K-3	3,41		2,77		0,64		329 231		Brak zmiany
Scenariusz K-4	3,41		2,77		0,64		303 039		Brak zmiany
Scenariusz PFS-2L-1	3,41		2,77		0,64		295 805		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-1	3,38		2,77		0,62		315 409		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-2	3,77		2,77		1,00		203 901		Brak zmiany
Scenariusz OS-2L-3	3,09		2,77		0,33		572 485		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2a	3,27		2,66		0,61		319 701		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3a	3,21		2,61		0,60		325 033		Brak zmiany
Scenariusz U-P-1a	3,27		2,65		0,62		315 408		Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	3,10		2,52		0,58		336 180		Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	3,05		2,48		0,57		341 502		Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	2,40		1,89		0,51		379 268		Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – IPI		Inkrementalne				Wnioskowanie
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-7	2,46	■	1,95	■	0,51	■	380 433	■	Brak zmiany

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

## 6.2.5. Wyniki dla porównania PEMBR vs CTH (3L) – analiza dodatkowa

### 6.2.5.1. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na brak zmian jakościowych uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR, z wyjątkiem scenariusza O-2c analizy, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych. Największy spadek wartości ICUR (o ponad 26% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu O-2-c analizy, co przełożyło się na wzrost ceny progowej opakowania PEMBR o ponad 43%.

Wyniki w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR obejmowały zakres od ok. ██████████. Wartość minimalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano dla scenariusza K-3, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009. Natomiast najwyższy wynik uzyskano, gdy efekty zdrowotne nie podlegały dyskontowaniu (scenariusz O-2c).

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z CTH (Tabela 109).



Tabela 109.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – CTH		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	2,50		0,81		1,68		165 063		–
Scenariusz O-1	1,90		0,77		1,13		232 617		Brak zmiany
Scenariusz O-2a	2,29		0,79		1,50		184 895		Brak zmiany
Scenariusz O-2b	3,17		0,89		2,28		135 029		Brak zmiany
Scenariusz O-2c	3,17		0,89		2,28		121 825		Zmiana
Scenariusz O-3L-3	2,50		0,81		1,68		166 761		Brak zmiany
Scenariusz K-1	2,50		0,81		1,68		165 887		Brak zmiany
Scenariusz K-2	2,50		0,81		1,68		162 927		Brak zmiany
Scenariusz K-3	2,50		0,81		1,68		219 235		Brak zmiany
Scenariusz K-4	2,50		0,81		1,68		165 070		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-1	2,50		0,85		1,64		168 328		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-2	2,50		0,86		1,64		168 646		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-3	2,50		1,04		1,45		186 419		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-4	2,50		1,05		1,45		186 969		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2b	2,45		0,81		1,64		169 018		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3b	2,41		0,80		1,62		171 858		Brak zmiany
Scenariusz U-P-1b	2,39		0,82		1,57		177 390		Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	2,34		0,80		1,53		181 191		Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	2,30		0,79		1,51		184 190		Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	1,78		0,63		1,15		240 861		Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – CTH		Inkrementalne				Wnioskowanie
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-7	1,83	■	0,64	■	1,19	■	233 719	■	Brak zmiany

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

### 6.2.5.2. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na brak zmian jakościowych uzyskanych wyników względem scenariusza podstawowego, biorąc pod uwagę wartość ICUR. Największy spadek wartości ICUR (o ponad 26% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu O-2c analizy, w którym założono brak dyskontowania efektów zdrowotnych, co przełożyło się na wzrost ceny progowej opakowania PEMBR o ponad 43%.

Wyniki w przypadku ceny progowej opakowania PEMBR obliczonej względem ICUR obejmowały zakres od ok. ██████████. Wartość minimalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano dla scenariusza K-3, w którym koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto na podstawie publikacji Hollander 2009. Natomiast najwyższy wynik uzyskano, gdy efekty zdrowotne nie podlegały dyskontowaniu (scenariusz O-2c).

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z CTH (Tabela 110).

Tabela 110.  
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – CTH		Inkrementalne			Wnioskowanie	
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz podstawowy	2,50		0,81		1,68		207 910		–
Scenariusz O-1	1,90		0,77		1,13		275 867		Brak zmiany
Scenariusz O-2a	2,29		0,79		1,50		232 892		Brak zmiany
Scenariusz O-2b	3,17		0,89		2,28		189 309		Brak zmiany
Scenariusz O-2c	3,17		0,89		2,28		153 445		Brak zmiany
Scenariusz O-3L-3	2,50		0,81		1,68		210 128		Brak zmiany
Scenariusz K-1	2,50		0,81		1,68		208 734		Brak zmiany
Scenariusz K-2	2,50		0,81		1,68		205 146		Brak zmiany
Scenariusz K-3	2,50		0,81		1,68		262 082		Brak zmiany
Scenariusz K-4	2,50		0,81		1,68		207 917		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-1	2,50		0,85		1,64		212 209		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-2	2,50		0,86		1,64		212 627		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-3	2,50		1,04		1,45		236 018		Brak zmiany
Scenariusz OS-3L-4	2,50		1,05		1,45		236 739		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-2b	2,45		0,81		1,64		212 892		Brak zmiany
Scenariusz U-Z-3b	2,41		0,80		1,62		216 470		Brak zmiany
Scenariusz U-P-1b	2,39		0,82		1,57		223 437		Brak zmiany
Scenariusz U-P-4	2,34		0,80		1,53		228 225		Brak zmiany
Scenariusz U-P-5	2,30		0,79		1,51		232 002		Brak zmiany
Scenariusz U-P-6	1,78		0,63		1,15		303 384		Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – PEMBR		Całkowite – CTH		Inkrementalne				Wnioskowanie
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	ICUR (QALY)
Scenariusz U-P-7	1,83	■	0,64	■	1,19	■	294 388	■	Brak zmiany

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

## 7. WALIDACJA

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modeli dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny. Nie ingerowano w oryginalną strukturę modelu i obliczenia. Walidacja modelu została przeprowadzona przez jego twórców [84, 85].

W celu ujawnienia błędów związanych ze zmianami dokonanymi w toku dostosowania modeli do warunków polskich przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. Wartości testowane wraz z wynikami końcowymi zostały przedstawione w rozdziale 14.4.

### 7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale 14.1.1. Z uwagi na fakt, że nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących pembrolizumabu, wzięto pod uwagę analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów. Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale 14.5. Z 13 publikacji w niniejszym rozdziale uwzględniono 4.

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele, charakteryzujące się zgodnością populacji oraz zastosowanych interwencji, w których raportowanymi punktami końcowymi były całkowite QALY, zyskane lata życia, bądź średnie OS czy PFS dla danej terapii. Nie porównywano wielkości kosztów czy ICER, z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach. Do analizy konwergencji włączono badania Barzey 2013 [71], Lee 2012 [86], Curl 2014 [73] i Delea 2015 [70]. W uwzględnionych publikacjach prezentowano wyniki dla komparatorów: IPI, DTIC, DAB oraz WEM.

W publikacji Barzey 2013 [71] będącą analizą kosztów użyteczności zaprezentowano wyniki dla ipilimumabu, stosowanego u pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub przerzutowym) czerniakiem, uprzednio leczonych. Wyniki z publikacji zestawiono z wynikami niniejszej analizy dla II linii leczenia. W celu dokonania porównania, wartości stopy dyskontowej, długości horyzontu czasowego, użyteczności oraz średni wiek pacjentów przyjęto na takim samym poziomie jak w publikacji Barzey 2013. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 111). Oszacowane w publikacji

QALY oraz liczba zyskanych lat życia są niższe niż wartości obliczone w niniejszym modelu. Przyczyną może być fakt, że przy wyznaczaniu krzywych PFS i OS opierano się na innych danych. W niniejszym modelu dane pochodzą z badań KN-002 i KN-006, które są jeszcze w toku, natomiast w analizie Barzey 2013 oparto się na badaniu MDX010-20.

Tabela 111.  
Wartości opisane w publikacji Barzey 2013

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Barzey 2013	Wyniki analizy
IPI	Dożywni (30 lat)	3%	QALY	1,76	2,85
			Zyskane lata życia	2,88	3,32

W analizie ekonomicznej Lee 2012 [86] również zaprezentowano wyniki dla ipilimumabu stosowanego wśród pacjentów z czerniakiem przerzutowym, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Wyniki z publikacji zestawiono z wynikami niniejszej analizy dla II linii leczenia (Tabela 112).

Tabela 112.  
Wartości opisane w publikacji Lee 2012

Interwencja	Kategoria	Lee 2012	Wyniki analizy*
IPI	QALY	2,06	2,77
	Zyskane lata życia	2,77	3,22

\* Przedstawiono zdyskontowane wyniki

Wyniki uzyskane w niniejszej analizie mają wyższe wartości niż w przypadku publikacji Lee 2012. Dysponowano jedynie abstraktem publikacji Lee 2012, w którym przedstawiono jedynie wyniki, w związku z czym brakuje informacji na temat danych wejściowych do modelu. W przypadku QALY, przyczyną może być zastosowanie w analizie Lee 2012 innego zestawu użyteczności niż w niniejszej. Ponadto populacja z publikacji Lee 2012 mogła odznaczać się odmiennymi charakterystykami początkowymi.

W publikacji Curl 2014 [73] dokonano analizy kosztów użyteczności DTIC, WEM oraz WEM w połączeniu z IPI jako 2. linii leczenia. Badaną populacją stanowili pacjenci z czerniakiem przerzutowym lub nieoperacyjnym z mutacją BRAF, uprzednio nieleczeni. Porównano jedynie wyniki dla DTIC oraz WEM stosowanych w I linii leczenia. Stopę dyskontową, zestaw użyteczności oraz długość horyzontu czasowego przyjęto zgodnie z analizą Curl 2014. Wartości tych parametrów i otrzymanych wyników zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 113).

Tabela 113.  
Wartości opisane w publikacji Curl 2014

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto		Curl 2014	Wyniki analizy
DTIC	Dożywni (40 lat)	3%	QALY	0,3	1,32
WEM				0,72	1,03



Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Curl 2014	Wyniki analizy
DTIC	Roczny	-	0,26	0,58
WEM			0,46	0,65

Raportowane QALY dla WEM w publikacji Curl 2014 i w niniejszym modelu są zbliżone. Dla DTIC QALY uzyskane na podstawie niniejszego modelu przewyższają wartości prezentowane w Curl 2014. Różnice w wynikach mogą być spowodowane odmiennymi charakterystykami początkowymi pacjentów jednak z uwagi na fakt, że w publikacji Curl 2014 nie podano informacji na ten temat, jest to niemożliwe do zweryfikowania.

W publikacji Delea 2015 [70] dokonano analizy kosztów-użyteczności stosowania dabrafenibu i dakarbazyny w porównaniu z wemurafenibem. Populację docelową stanowili pacjenci wcześniej nieleczeni chorzy na czerniaka z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Wyniki publikacji porównano z wynikami niniejszej analizy dla DAB, WEM oraz DTIC stosowanymi w I linii leczenia. Wartości stopy dyskontowej, użyteczności oraz długość horyzontu czasowego przyjęto takie jak w analizie Delea 2015. Otrzymane wyniki zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 114).

Tabela 114.  
Wartości opisane w publikacji Delea 2015

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskonto	Kategoria	Delea 2015	Wyniki analizy
DAB			Lata życia bez progresji	0,9230	0,9103
			Lata życia po progresji	1,2074	0,8478
			Lata życia	2,1305	1,7581
			QALY	1,5256	1,4626
DTIC	5-letni	5%	Lata życia bez progresji	0,4513	0,4200
			Lata życia po progresji	1,4492	0,8914
			Lata życia	1,9005	1,3117
			QALY	1,3201	1,0641
WEM			Lata życia bez progresji	0,9008	0,8035
			Lata życia po progresji	1,1608	0,4425
			Lata życia	2,0616	1,2461
			QALY	1,4770	0,9885

W obu modelach dla wszystkich interwencji oszacowane lata życia bez progresji przyjęły zbliżone wartości. Natomiast obliczone lata życia po wystąpieniu progresji znacznie różniły się między sobą,

a co za tym idzie, różniły się również wartości QALY. Może być to spowodowane faktem, iż w niniejszej analizie przeżycie całkowite populacji docelowej estymowano po części w oparciu o dane z rejestru AJCC dotyczące pacjentów z czerniakiem, którzy nie byli leczeni analizowanymi terapiami.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano (w sposób niesystematyczny) bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 4 badania, których wyniki zestawiono z wynikami analizy. We wszystkich badaniach uwzględnionych w walidacji zewnętrznej raportowanymi punktami końcowymi były mediany OS i PFS oraz półroczny, roczny i dwuletni letni wskaźnik przeżycia. W niniejszej analizie wyznaczono takie same wielkości, a następnie porównano wyniki.

W publikacji Bedane 2013 [87] dane zaczerpnięto z badania MELODY (MELanoma treatment patterns and Outcomes among patients with unresectable stage III or stage IV Disease: a retrospective longitudinal survey) przeprowadzanego we Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii, opisującego skuteczność leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem III i IV stopnia. W publikacji Bedane 2013 opisywano wyniki jedynie dla subpopulacji francuskiej. W grupie pacjentów liczącej 249 osób w 1. linii stosowano dakarbazynę, interferon, fotemustynę, temozolomid oraz dakarbazynę wraz z fotemustyną, przy czym największa liczba pacjentów (n = 119) otrzymywała dakarbazynę. Wyniki badania Bedane 2013 porównywano z wynikami opisującymi skuteczność leczenia dakarbazyną jako 1. linią leczenia w niniejszym modelu. W niniejszym modelu zastosowano średni wiek pacjentów taki jak w badaniu Bedane 2013 (57 lat). Porównywaną wielkością była mediana OS, obliczone wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 115). Mediana OS obliczona w publikacji Bedane 2013 oraz w niniejszym modelu różnią się między sobą w niewielkim stopniu. Rozbieżność może wynikać z faktu, że w publikacji Bedane 2013 jedynie część pacjentów otrzymywała terapię dakarbazyną, podczas gdy w niniejszym modelu takie leczenie było stosowane u wszystkich pacjentów.

Tabela 115.  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Bedane 2013 – DTIC (1L)

	Bedane 2013	Wyniki analizy
Mediana OS od momentu zastosowania pierwszy raz terapii 1 linii	9,5	10,69

W publikacji Lebbe 2012 [88] opisywano skuteczność leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem III i IV stopnia. Podobnie jak w przypadku badania Bedane 2013, dane zaczerpnięto z badania MELODY. Wielkościami raportowanymi w publikacji Lebbe 2012 są mediana OS oraz roczny i dwuletni wskaźnik przeżycia obliczane w dwóch podgrupach: wśród pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka w okresie od 1 lipca 2005 roku do 30 czerwca 2006 roku (czyli w okresie kiedy włączano pacjentów do badania) oraz wśród pacjentów, dla których nie

sprecyzowano daty zdiagnozowania zaawansowanego czerniaka. Wyniki z publikacji porównano z wynikami modelu dla dakarbazyny stosowanej w pierwszej linii leczenia (Tabela 116).

**Tabela 116.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Lebbe 2012 – DTIC (1L)

	Lebbe 2012	Wyniki analizy
Pacjenci, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka w okresie od 1 lipca 2005 roku do 30 czerwca 2006 roku		
Mediana OS [miesiąc]	10,5	10,69
Roczny wskaźnik przeżycia [%]	44,6	45,7
2-letni wskaźnik przeżycia [%]	25,1	20,4
Pacjenci, dla których nie sprecyzowano daty zdiagnozowania zaawansowanego czerniaka		
Mediana OS [miesiąc]	13,3	10,69
Roczny wskaźnik przeżycia [%]	54,7	45,7
2-letni wskaźnik przeżycia [%]	32,0	20,4

c) z wyłączeniem pacjentów z przerzutami do mózgu i czerniakiem gałki ocznej

Wartości obliczone w niniejszym modelu są zbliżone do tych obliczonych w badaniu Lebbe 2012 dla podgrupy pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka w okresie od 1 lipca 2005 roku do 30 czerwca 2006 roku, różnią się natomiast w drugiej ocenianej podgrupie. Różnica ta może wynikać z faktu, że w badaniu Lebbe 2012 w odróżnieniu od niniejszego modelu, nie wszyscy pacjenci byli leczeni dakarbazyną, jedynie część z nich.

W publikacji Lorigan 2014 [89] podobnie jak w badaniach Beddane 2013 oraz Lebbe 2012 opisywano skuteczność leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem III i IV stopnia, a dane zaczerpnięto z badania MELODY. Mediany OS i PFS oraz roczny i dwuletni wskaźnik przeżycia obliczano tylko dla pacjentów z Wielkiej Brytanii. Podobnie jak w badaniu Lebbe 2012 mediany OS i PFS oraz wskaźniki przeżycia były obliczane w dwóch podgrupach: wśród pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka w okresie od 1 lipca 2005 roku do 30 czerwca 2006 roku (czyli w okresie kiedy włączano pacjentów do ankiety) oraz wśród pacjentów, dla których nie sprecyzowano daty zdiagnozowania zaawansowanego czerniaka. Wyniki badania zestawiono w wynikami modelu dla dakarbazyny stosowanej w pierwszej linii leczenia (Tabela 117).

**Tabela 117.**  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Lorigan 2014 - DTIC (1L)

	Lorigan 2014	Wyniki analizy
Pacjenci, u których zdiagnozowano zaawansowanego czerniaka w okresie od 1 lipca 2005 roku do 30 czerwca 2006 roku		
Mediana OS [miesiąc]	8,6	10,69
Roczny wskaźnik przeżycia [%]	35,7	45,7

	Lorigan 2014	Wyniki analizy
2-letni wskaźnik przeżycia [%]	19,0	20,4
Pacjenci, dla których nie sprecyzowano daty zdiagnozowania zaawansowanego czerniaka		
Mediana OS [miesiąc]	11,0	10,69
Roczny wskaźnik przeżycia [%]	46,2	45,7
2-letni wskaźnik przeżycia [%]	26,5	20,4

a) z wyłączeniem pacjentów z przerzutami do mózgu i czerniakiem gałki ocznej

Wartości obliczone w niniejszym modelu są w większości zbliżone do tych obliczonych w badaniu Lorigan 2014 w podgrupie pacjentów dla których nie sprecyzowano daty zdiagnozowania zaawansowanego czerniaka. Różnice zaistniałe w porównaniu z drugą podgrupą pacjentów mogą podobnie jak w przypadku publikacji Bedane 2013 i Lebbe 2012, wynikać z faktu, że badaniu Lorigan 2014 jedynie część pacjentów otrzymywała terapię dakarbazyną.

W publikacji Chasset 2015 [90] oceniano skuteczność leczenia IPI w czterech dawkach 3 mg/kg co 3 tygodnie. Badaniem objęto 45 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem III i IV stopnia, którzy wcześniej przynajmniej raz otrzymywali chemioterapię. 23 pacjentów miało przerzuty do mózgu, u 20 spośród 38 pacjentów, u których możliwa była ocena występowania mutacji stwierdzono występowanie mutacji BRAF V600E lub K. W celu porównywania wyników w niniejszym modelu ustawiono odsetek mężczyzn taki, jak w porównywanej publikacji (68,9%). Wyniki dotyczące skuteczności leczenia IPI obliczone w badaniu Chasset 2015 porównano z wynikami niniejszego modelu dla II linii leczenia (Tabela 118).

Tabela 118.  
Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Chasset 2015

	Chasset 2015	Wyniki analizy
Mediana OS (ogółem) [miesiąc] <sup>a</sup>	8	14,6
6-miesięczny wskaźnik przeżycia [%]	68	72,0
1-letni wskaźnik przeżycia [%]	25	57,6
2-letni wskaźnik przeżycia [%]	12	33,2

d) OS - czas między pierwszym podaniem ipilimumabu i śmiercią lub końcem obserwacji

Wartości obliczone w niniejszym modelu odbiegają od tych wyznaczonych w badaniu Chasset 2015. Różnice mogą wynikać z różnic w charakterystykach populacji. W badaniach klinicznych, na których opierano się w niniejszym modelu odsetek pacjentów z przerzutami do mózgu nie występował (KN-002) lub był bardzo mały (KN-006 – 10%), natomiast w badaniu Chasset 2015 około połowa pacjentów miała przerzuty do mózgu.

Spośród czterech badań obserwacyjnych wykorzystanych do walidacji, trzy opierały się na badaniu MELODY, ich wyniki były zbliżone do wyników niniejszej analizy, a zaistniałe różnice wynikały z faktu, że w porównywanych publikacjach jedynie część pacjentów otrzymywała terapię dakarbazyną,

podczas gdy w niniejszym modelu takie leczenie było stosowane u wszystkich pacjentów. W czwartej publikacji wystąpiły różnice w raportowanych wartościach OS i wskaźników przeżycia, co mogło być spowodowane odmiennymi charakterystykami pacjentów włączonych do analiz.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

### Porównanie PEMBR vs DAB (1L)

#### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,79 dla DAB. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,09.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 2,14 dla DAB. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DAB wynosi 2,34. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,92 dla DAB. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DAB wynosi 0,49.

#### Podsumowanie oceny ekonomicznej

##### Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DAB wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DAB. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DAB wynosi ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DAB wynosi 32 498 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DAB jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi 11023,28 zł.

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 132 116 zł oraz 248 360 zł w przypadku stosowania DAB. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DAB są równe, wynosi 15701,69 zł.



## Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DAB wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DAB. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DAB wynosi ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DAB wynosi 125 239 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DAB jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi ██████████.

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi ██████████ oraz ██████████ w przypadku stosowania DAB. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DAB są równe, wynosi ██████████.

## Porównanie PEMBR vs WEM (1L)

### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,02 dla WEM. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 2,86.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 1,29 dla WEM. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a WEM wynosi 3,19. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,81 dla WEM. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a WEM wynosi 0,60.

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi ██████████ zaś średni koszt terapii jednego pacjenta WEM wynosi ██████████. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii WEM. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a WEM wynosi ██████████.

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast WEM wynosi 26 550 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast WEM jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED]

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [REDACTED] oraz [REDACTED] w przypadku stosowania WEM. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz WEM są równe, wynosi [REDACTED]

### **Wyniki bez uwzględnienia RSS**

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta WEM wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii WEM. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a WEM wynosi [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast WEM wynosi 94 326 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast WEM jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED]

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [REDACTED] [REDACTED] w przypadku stosowania WEM. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz WEM są równe, wynosi [REDACTED]

## **Porównanie PEMBR vs DTIC (1L)**

### **Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych**

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących I linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,88 dla PEMBR oraz 1,31 dla DTIC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,57.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 4,48 dla PEMBR oraz 1,60 dla DTIC. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 2,88. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,41 dla PEMBR oraz 0,42 dla DTIC. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a DTIC wynosi 0,99.



## Podsumowanie oceny ekonomicznej

### Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DTIC [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DTIC. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DTIC wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DTIC wynosi 177 707 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DTIC jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [REDACTED] zł oraz [REDACTED] w przypadku stosowania DTIC. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DTIC są równe, wynosi [REDACTED].

### Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta DTIC wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii DTIC. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a DTIC wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast DTIC wynosi 253 102 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast DTIC jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

W przypadku stosowania PEMBR średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [REDACTED] oraz [REDACTED] w przypadku stosowania DTIC. Cena zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której współczynniki kosztów-efektywności dla terapii PEMBR oraz DTIC są równe, wynosi [REDACTED].

## Porównanie PEMBR vs IPI (2L)

### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących II linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,41 dla PEMBR oraz 2,77 dla IPI. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,64.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,95 dla PEMBR oraz 3,22 dla IPI. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,73. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 1,09 dla PEMBR oraz 0,67 dla IPI. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a IPI wynosi 0,43.

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta IPI wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii IPI. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a IPI wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast IPI wynosi 22 293 zł i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast IPI jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

#### Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta IPI wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii IPI. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a IPI wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast IPI wynosi [REDACTED] zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku

stosowania PEMBR zamiast IPI jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi

## Porównanie PEMBR vs CTH (3L)

### Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym) otrzymujących III linię leczenia średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,50 dla PEMBR oraz 0,81 dla CTH. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,68.

W analizowanej populacji średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,98 dla PEMBR oraz 1,03 dla CTH. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a CTH wynosi 1,95. Średnia długość życia bez progresji choroby w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 0,74 dla PEMBR oraz 0,32 dla CTH. Oszacowana różnica w PFS między analizowaną interwencją a CTH wynosi 0,42.

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta CTH wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii CTH. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a CTH wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast CTH wynosi 165 063 zł i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED].

#### Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem PEMBR wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta CTH wynosi [REDACTED]. Terapia PEMBR jest więc droższa od terapii CTH. Różnica w całkowitych kosztach terapii między PEMBR a CTH wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania PEMBR zamiast CTH wynosi [REDACTED] i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania PEMBR, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku stosowania PEMBR zamiast CTH jest równy założonemu progowi opłacalności (125 955 zł), wynosi [REDACTED]

## Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, że terapia pembrolizumabem wiąże się zarówno z wydłużeniem życia skorygowanego jego jakością, jak i wydłużeniem życia bez progresji choroby względem terapii opcjonalnych.

Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka koszt uzyskania dodatkowego QALY kształtuje się na poziomie poniżej trzykrotności PKB na mieszkańca Polski w przypadku stosowania pembrolizumabu w miejsce dabrafenibu, wemurafenibu oraz ipilimumabu, a zatem wszystkich terapii, których leczenie odbywa się w ramach programów lekowych dedykowanych pacjentom z czerniakiem. W porównaniu z dakarbazyną stosowaną w pierwszej linii leczenia czerniaka, terapia pembrolizumabem nie jest opłacalna, wiąże się jednak ze znacznym wydłużeniem życia pacjentów o niemal 3 lata.

Dodatkowa analiza obejmująca porównanie pembrolizumabu z chemioterapią stosowaną w trzeciej linii leczenia czerniaka wskazuje na brak opłacalności wnioskowanej interwencji, wiąże się jednak ze znacznym wydłużeniem życia pacjentów o niemal 2 lata.

## 9. OGRANICZENIA

- Efektywność PEMBR stosowanego w I lub II linii leczenia czerniaka oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego KN-006 dla PEMBR stosowanego w dawce 10 mg/kg m.c. co trzy tygodnie. W analizie klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13] wykazano brak istotnych różnic pomiędzy terapią PEMBR w dawce 2 mg/kg m.c. a dawką PEMBR 10 mg/kg m.c. podawanego co 3 tygodnie, wobec czego wnioskowanie dla porównania PEMBR vs IPI w oparciu o dawkę PEMBR 10 mg/kg m.c. co 3 tygodnie jest zasadne.
- Spadek użyteczności oraz koszty związane z wystąpieniem działań niepożądanych naliczane są na początku symulacji, bez uwzględnienia przerywania terapii z powodu ich wystąpienia. Taki sposób modelowania jest podyktowany brakiem bardziej szczegółowych danych dotyczących zależności między wystąpieniem działań niepożądanych a przebiegiem leczenia i powoduje potencjalne zawyżanie kosztów leczenia tych zdarzeń. Mimo tych ograniczeń, działania niepożądane nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy.
- W celu wyznaczenia krzywych przeżycia bez progresji choroby, dokonano ekstrapolacji danych z badań klinicznych poza horyzont czasowy znacznie przekraczający czas trwania badań, co sprawia, że przeprowadzone oszacowania są obciążone niepewnością. Zakres błędów obliczeń wynikającego z takiego podejścia podlegał ocenie w probabilistycznej analizie wrażliwości.
- Długoterminowe przeżycie pacjentów leczonych PEMBR oparto na danych dla IPI oraz danych z rejestru AJCC, ze względu na brak danych dotyczących kształtowania się wpływu ocenianej technologii na przeżycie pacjentów w długoletnim horyzoncie czasowym.
- Na potrzeby obliczeń krzywej OS przyjęto założenie, że przeżycie pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium IIIA, IIIB i IIIC będzie kształtować się tak samo, jak przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIIC, raportowanym w publikacji Balch 2001. Pacjenci z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) stanowią ok. 4-6% modelowanej kohorty, zatem przyjęte założenie ma nieznaczny wpływ na wyniki.
- Model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy nie uwzględnia sekwencyjnej terapii, w ramach każdego z przeprowadzonych porównań, pacjenci mogą otrzymywać tylko jedną linię leczenia czerniaka.
- Porównanie PEMBR względem DAB, WEM oraz DTIC (1L) przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej, którą przeprowadzono przyjmując założenie, że skuteczność poszczególnych dawek komparatorów nie różni się znacząco między sobą.
- Oszacowanie kosztów stanów zdrowia obciążone jest znaczną niepewnością ze względu na brak jednoznacznego schematu postępowania z pacjentami.

- Za autorami modeli dostosowanych do warunków polskich przyjęto założenie, że koszty leczenia neutropenii i leukopenii są tożsame.

## 10. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii pembrolizumabem (preparat Keytruda) w porównaniu z ipilimumabem, wemurafenibem, dabrafenibem oraz dakarbazyną w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III (nieoperacyjnym) lub IV (przerzutowym). Dodatkowo oceniono opłacalność produktu leczniczego Keytruda® zastosowanego u pacjentów nieskutecznie leczonych ipilimumabem (III linia) w porównaniu systemową chemioterapią, przy czym grupa ta nie jest objęta wnioskowanym programem lekowym.

Modelowano przebieg choroby pacjentów leczonych w ramach obowiązujących programów lekowych (wemurafenib, ipilimumab, dabrafenib) oraz proponowanego programu lekowego (pembrolizumab) w oparciu o rezultaty badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej Niemczyk-Szechowska 2015 [13], a także doniesienia naukowe dotyczące długoterminowego kształtowania się przeżycia całkowitego w populacji pacjentów otrzymujących ipilimumab oraz rejestru AJCC. W tym celu dokonano adaptacji do warunków polskich dwóch kohortowych modeli Markowa otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego: model dla populacji nieleczonej uprzednio ipilimumabem do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu stosowanego w I lub II linii leczenia czerniaka oraz model dla populacji po niepowodzeniu terapii ipilimumabem umożliwiający przeprowadzenie analizy CUA dla ocenianej interwencji stosowanej w III linii leczenia czerniaka, przy czym populacja ta nie jest objęta proponowanym programem lekowym.

Na potrzeby przeprowadzonych obliczeń podział kohorty względem stadiów zaawansowania czerniaka przyjęto na podstawie danych z badań klinicznych KEYNOTE 002 oraz KEYNOTE 006, w których pacjenci z czerniakiem w stadium IV (przerzutowym) stanowią odpowiednio ok. 94% i ok. 96% osób włączonych do każdego badania. Tymczasem z danych podanych w badaniu Ługowska 2012 [10] – którego celem było zebranie informacji na temat epidemiologii, standardów leczenia oraz kosztów związanych z leczeniem zaawansowanego czerniaka (w stadium III lub IV) w Polsce – wynika, że stosunek pacjentów z czerniakiem w stadium IV do pacjentów w nieoperacyjnym stadium III wynosi ok. 15:5, co odpowiada odsetkowi pacjentów w stadium IV zaawansowania choroby na poziomie 25%. Można zatem przypuszczać, że w warunkach polskich w ramach programów lekowych dotyczących terapii czerniaka leczeni są pacjenci mniej obciążeni chorobą niż modelowana populacja, co w konsekwencji może przełożyć się na uzyskanie lepszych efektów zdrowotnych w przypadku terapii pembrolizumabem niż wskazują na to wyniki niniejszej analizy.

Komparatorem dla pembrolizumabu stosowanego w III linii leczenia czerniaka w Polsce jest chemioterapia, przy czym wyboru uwzględnionych w obliczeniach schematów chemioterapii (paklitaksel w monoterapii lub skojarzeniu z karboplatyną) dokonano w oparciu o publikację Ługowska 2012 [10], stanowiącą jedyne odnalezione źródło tych danych odpowiadające polskiej



praktyce. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono porównanie pembrolizumabu względem monoterapii dakarbazyną, na stosowanie której wskazują wytyczne postępowania terapeutycznego. Z kolei efektywność CTH stosowanej w III linii leczenia czerniaka oszacowano w głównej mierze na podstawie rezultatów badania klinicznego KEYNOTE 002, w ramach którego chemioterapia obejmowała stosowanie dakarbazyny (25% pacjentów), temozolomidu (24% pacjentów) oraz paklitakselu i karboplatyny w monoterapii lub terapii skojarzonej (47% pacjentów), nie różnicując efektywności między poszczególnymi chemioterapeutykami. Zasadność przyjętego założenia potwierdzają wyniki analizy w podgrupach pacjentów wyodrębnionych ze względu na zastosowaną w ramach badania CTH (por. analiza kliniczna Niemczyk-Szechowska 2015 [13]) wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie do PFS między podgrupami.

Istotne ograniczenie przeprowadzonego modelowania stanowią założenia przyjęte przy szacowaniu przeżycia całkowitego w populacji docelowej analizy, a mianowicie oparcie obliczeń dotyczących OS na kilku różnych źródłach danych. Przyjęte założenie jest konsekwencją braku finalnej analizy dotyczącej OS, będącego jednym z punktów końcowych badań klinicznych dla pembrolizumabu (KEYNOTE-002 oraz KEYNOTE-006), które nie zostały jeszcze zakończone (planowane zakończenie badań to styczeń i marzec 2016 r. odpowiednio dla KN-002 oraz KN-006). Ze względu jednak na udowodnioną przewagę kliniczną pembrolizumabu nad komparatorami można wnioskować, że przyjęte założenie jest konserwatywne.

Model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy nie uwzględnia sekwencyjnej terapii, pacjenci mogą otrzymywać tylko jedną linię leczenia czerniaka w porównaniu z każdym komparatorem. W rzeczywistości pacjenci mają możliwość przejścia na kolejne linie leczenia. Niemniej jednak przyjęty w analizie sposób modelowania pozwala porównać bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem stosowanym w konkretnej linii, bez obniżania wiarygodności oszacowań poprzez wprowadzanie dodatkowych założeń dotyczących kształtowania się efektywności w poszczególnych wariantach leczenia sekwencyjnego.

W modelu ekonomicznym uwzględniono dwie możliwości definiowania stanów zdrowia: w stosunku do czasu do zgonu (scenariusz podstawowy analizy) bądź względem wystąpienia lub braku progresji choroby (wariant analizy wrażliwości). Podejście oparte na uzależnieniu użyteczności stanu zdrowia od czasu do zgonu pacjenta pozwala uwzględnić spadek wartości użyteczności związany ze zbliżającym się zgonem i wydaje się lepiej przybliżać rzeczywistą sytuację. Ponadto użyteczności oszacowane w różnych badaniach zgodnie z tą metodyką są w większym stopniu porównywalne niż obliczone dla stanów związanych z postępem choroby, gdyż – w przeciwieństwie do zgonu – definicja progresji może się różnić między badaniami.

Ze względu na zakładany sposób finansowania PEMBR oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych komparatorów (program lekowy, katalog chemioterapii) nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Jedynym kosztem różnicującym wyniki z perspektywy NFZ oraz wspólnej perspektywy NFZ i pacjenta są koszty leczenia działań niepożądanych. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono z perspektywy podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, zaś z uwagi na znikomy wpływ różnicy kosztów zdarzeń niepożądanych na wyniki, wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. W związku z powyższym wyniki analizy podstawowej należy traktować jako reprezentatywne dla obu perspektyw.

Wyniki analiz włączonych do walidacji konwergencji wskazują na znacznie niższe efekty zdrowotne uzyskiwane wskutek leczenia ipilimumabem w porównaniu z wynikami niniejszej analizy. Można zatem przypuszczać, że przeprowadzone porównanie pembrolizumabu względem ipilimumabu może potencjalnie zawyżać korzyści wynikające ze stosowania tego komparatora w stosunku do efektywności udowodnionej w ramach innych randomizowanych badań klinicznych, niż KEYNOTE 006. Podkreślić także należy, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oszacowana różnica między kosztem stosowania pembrolizumabu i ipilimumabu sięga nieco ponad [REDACTED] i nie wykazano jej istotności statystycznej w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (95% przedział ufności dla różnicy kosztów obejmuje zakres [REDACTED] [REDACTED]).

Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla każdego porównania wskazują na brak zmian w zakresie wniosków płynących z analizy dla niemal wszystkich rozważanych scenariuszy. W porównaniu pembrolizumabu względem dabrafenibu i wemurafenibu wyjątek stanowią scenariusze, w których efektywność komparatorów oszacowano w oparciu o alternatywny zestaw wyników metaanalizy sieciowej (który uznano za mniej wiarygodny niż wybrany do analizy podstawowej). W scenariuszach tych pembrolizumab z interwencji opłacalnej staje się interwencją dominującą nad komparatorami. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku porównania pembrolizumabu z ipilimumabem: wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wskazują na opłacalność ocenianej interwencji za wyjątkiem wariantu, w którym przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci otrzymują dawki leków zgodnie z obowiązującym schematem leczenia. W konsekwencji koszty obu substancji czynnych rosną w stosunku do scenariusza podstawowego analizy, przy czym koszt ipilimumabu przekracza koszt ocenianej interwencji, co powoduje, że pembrolizumab staje się interwencją dominującą nad komparatorem. Dla porównania pembrolizumabu z dakarbazyną i chemioterapią, wszystkie warianty analizy wrażliwości wskazują na nieopłacalność ocenianej interwencji, przy czym w zależności od scenariusza wartość ICUR waha się w zakresie od ok. 121 tys. zł do ok. 250 tys. zł.

Obecnie w Polsce dostępnych jest kilka programów lekowych dotyczących terapii zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych, niemniej jednak nie wyczerpują one potrzeb chorych. W szczególności pacjenci, u których nie stwierdzono mutacji BRAF, w pierwszej kolejności mają możliwość leczenia tylko mało skuteczną chemioterapią. Zgodnie z obowiązującymi programami lekowymi dotyczącymi leczenia dabrafenibem i wemurafenibem pacjenci nie mogą równocześnie stosować chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie. Z kolei chorzy leczeni ipilimumabem nie zostają włączeni do programu jeśli przyjmują jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe. Proponowany program lekowy nie wyklucza stosowania


pembrolizumabu wraz z dodatkowym leczeniem, dzięki czemu oceniana interwencja znajduje szersze zastosowanie niż obecnie finansowane technologie. Podjęcie decyzji o refundacji nowego skutecznego leku w ramach programu lekowego pozwoli na udostępnienie lekarzom szerszego spektrum terapii, przyczyniając się równocześnie do wydłużenia czasu życia pacjentów.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Projekt programu lekowego - Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43).
2. Monge-Fuentes V, Muehlmann LA, de Azevedo RB. (2014) Perspectives on the application of nanotechnology in photodynamic therapy for the treatment of melanoma. *Nano Rev* 5:.
3. Andrzej Szczekliki, Piotr Gajewski. *Interna Szczekliki - Podręcznik chorób wewnętrznych 2014 - Choroby wewnętrzne*.
4. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: C43-C44. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C43-C44> (8.12.2014).
5. Wytyczne PTOK. Aktualizacja 2014. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniaki skóry. Tom 1. Dostęp: [http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_09\\_Czerniaki%20skory\\_internet10-2014.pdf](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_internet10-2014.pdf).
6. Krajowy Rejestr Nowotworów. Czerniak skóry - wprowadzenie. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> (10.12.2014).
7. World Health Organization. ICD-10 Classification, version 2015. Code: D03. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/D03> (17.12.2014).
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, Buzaid AC, Cochran AJ, Coit DG, Ding S, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Kirkwood JM, McMasters KM, i in. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol.* 27(36):6199–6206.
9. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (17.7.2015).
10. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy Outcome Research* (2):41–47.
11. Aim at Melanoma - Follow-up by Stage. Dostęp: <http://www.aimatmelanoma.org/en/aim-for-answers/moving-on-after-treatment/follow-up-by-stage.html> (11.12.2014).
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
13. Niemczyk-Szechowska P. Analiza kliniczna. Pembrolizumab w terapii zaawansowanego czerniaka. HTA Consulting 2015.
14. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Keytruda (pembrolizumab).
16. European Medicines Agency EMA - Find medicine - Keytruda Pembrolizumab data rejestracji. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human\\_med\\_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (30.7.2015).
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) [załącznik]. Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
18. [REDACTED]
19. (2002) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (6.6.2012).
20. ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf).
21. ChPL Zelboraf (wemurafenib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002409/WC500124317.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf).
22. ChPL Tafinlar (dabrafenib). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002604/WC500149671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf).
23. ChPL Detimedac (dakarbazyne) 100,200 mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAxwBmAGkAbABIAH>

- MAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADkALQAwADQAXwAyADAANwA4ADEALQAYADAANwA4ADIALQBzAHAAYwAtAHAAbAAAtAGQAZQB0AGkAbQBIAGQAYQBjAC0AbQBIAGQAYQBjAC0AMQAwADAAbQBnAC0AMgAwADAAbQBnAC0AYwBsAGUAYQByAC4AcABkAGYA (15.12.2014).
24. ChPL Detimedac (dakarbazyne) 500,1000 mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADkALQAwADQAXwAyADAANwA4ADMALQAYADAANwA4ADQALQBzAHAAYwAtAHAAbAAAtAGQAZQB0AGkAbQBIAGQAYQBjAC0AbQBIAGQAYQBjAC0ANQAwADAAbQBnAC0AMQAwADAAMABtAGcALQBjAGwAZQBhAHIALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
25. ChPL Dacarbazin Teva (dakarbazyne) 100,200mg. Dostęp: [http://tevamed.pl/products/Dacarbazin\\_TEVA\\_PFI\\_SPC\\_2013\\_03\\_08.pdf](http://tevamed.pl/products/Dacarbazin_TEVA_PFI_SPC_2013_03_08.pdf) (15.12.2014).
26. Wielkopolskie Centrum Onkologii. Chemioterapia. Poradnik dla pacjenta. Dostęp: <http://www.wco.pl/media/files/file/5/6/1245668423chemioterapia.pdf>.
27. Koprowska, Czyż M. (2011) Dakarbazyne jako lek przeciwczeraniakowy i referencyjny dla nowych programów terapeutycznych. *Postepy Hig Med Dosw* 65:734–751.
28. Gurtowska N, Kloskowski T. (2009) Mechanizmy działania związków platyny u chorych z czerniakiem złośliwym. *Medical And biological Sciences* 23(1):11–18.
29. Skórzewska M, Stępak E, Polkowski WP. (2011) Stan obecny oraz perspektywy leczenia uogólnionego czerniaka. *Journal of Oncology* 61(4):367–379.
30. ChPL Navirel (winorelbina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADEANgAwADIAMgAtADIAMAAXADUAMAAXADIAOQAwADYAMQA5ADEAOAAuAHAZABmAA==> (12.12.2014).
31. ChPL Vinblastin Richter (winblastyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADcAMAA1ADYALQAYADAAMQA1ADAAMgAxADIAMAAXADEAOAA1ADUALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
32. ChPL Vincristine Teva (winkrystyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQAtADcANQAwAF8AQgAtADIAMAAXADKANGAtADIAMAAXADUAMAA1ADIAMAAXADAAMAAxADUAMAAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
33. ChPL Bleomedac (bleomycyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADIALQAwADIALQAYAdcAXwBwAGwALQBzAHAAYwAtAGMABABIAGEAcgAuAHAZABmAA==> (15.12.2014).
34. ChPL Nolvadex D (tamoksyfen). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?path=YwA6AFwAcAB1AGIAXwBmAGkAbABIAHMAXABDAGgAYQByAGEAawB0AGUAcgB5AHMAAdAB5AGsAYQBfADIAMAAXADQALQAwADYALQAwADMAXwAyADAAMQA0ADAANQAYADMAXwBuAG8AbAB2AGEAZABIAHgAZABfAGMAaABwAGwALgBwAGQAZgA=> (15.12.2014).
35. Rudolf K, Červinka M, Rudolf E. (2009) Cytotoxicity and Mitochondrial Apoptosis Induced by Etoposide in Melanoma Cells. *Cancer Invest* 27(7):704–717.
36. AOTM. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/Wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).
37. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD. (2015) Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.*
38. Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, Moon J, Sondak VK, Atkins MB, Eisenhauer EA, Parulekar W, Markovic SN, Saxman S, Kirkwood JM. (2008) Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J. Clin. Oncol.* 26(4):527–534.
39. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, i in. (2001) Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J. Clin. Oncol.* 19(16):3635–3648.
40. (2015) Trwanie życia w 2013 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html> (13.5.2015).
41. Lista leków refundowanych - Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (21.5.2015).



42. Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2014). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6664.html> (24.6.2015).
43. Zarządzenie Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-362015dgl,6387.html> (3.8.2015).
44. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (20.7.2015).
45. Zarządzenie Nr 69/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 listopada 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-692014dsoz,6336.html> (20.7.2015).
46. Narodowy Fundusz Zdrowia. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (20.7.2015).
47. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-732013dsoz,5819.html> (20.7.2015).
48. Czerniak skóry | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/czerniak-skory-2/> (10.7.2015).
49. Hollander MJ. (2009) Costs of end-of-life care: findings from the province of Saskatchewan. *Healthc Q* 12(3):50–58.
50. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-812014dsoz,6344.html> (20.7.2015).
51. Indeks Leków Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/leki/> (20.7.2015).
52. Diagnostyka - pakiet badań anemii. Dostęp: <http://www.pakiety.diag.pl/anemii,42.html> (20.7.2015).
53. Belowski J. Niedoczynność tarczycy | Endokrynologia. Dostęp: <http://www.endokrynologia.net/tarczycza/niedoczynno%C5%9B%C4%87-tarczycy#Leczenie> (20.7.2015).
54. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>.
55. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia | Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (20.11.2015).
56. Instytut Arkana. (2012) Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.
57. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Estymator 2006 Dostęp: [http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA\\_I\\_NADWAGA\\_POLAKOW\\_\\_raport.pdf](http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf) (6.8.2015).
58. 
59. NICE. (2014) Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance 319.
60. Flaherty KT, Hennis M, Lee SJ, Ascierto PA, Dummer R, Eggermont AMM, Hauschild A, Kefford R, Kirkwood JM, Long GV, Lorigan P, Mackensen A, McArthur G, O'Day S, Patel PM, i in. (2014) Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 15(3):297–304.
61. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin A-M, i in. (2012) Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 380(9839):358–365.
62. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, i in. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 364(26):2507–2516.

63. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 13(2):289–297.
64. 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.
65. Batty A, Winn B, Pericleous L, Rowen D, Lee D, Nikoglou T. (2012) 1143P A comparison of general population and patient utility values for advanced melanoma. ESMO Congress Dostęp: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/A-comparison-of-general-population-and-patient-utility-values-for-advanced-melanoma> (23.6.2015).
66. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. (2009) Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br. J. Cancer* 101(3):387–389.
67. Hogg D, Osenenko K, Szabo SM, Schultz M, Donato BM, Lane S, Levy AR. (2010) Standard gamble utilities for advanced melanoma health states elicited from the Canadian general public. *Pigment Cell & Melanoma Research* 23(6):957.
68. Batty AJ, Fisher D, Winn B, Wang Q, Tolley K, Rowen D. (2011) PCN148 estimating quality of life in advanced melanoma; a comparison of standard gamble, SF-36 mapped, and Eortc QLQ-C30 mapped utilities Value in Health. *Value in Health* 14(7):A461–A462.
69. NICE. (2012) Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance 268 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/resources/guidance-ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-pdf>.
70. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. (2015) Cost effectiveness of dabrafenib as a first-line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics* 33(4):367–380.
71. Barzey V, Atkins MB, Garrison LP, Asukai Y, Kotapati S, Penrod JR. (2013) Ipilimumab in 2nd line treatment of patients with advanced melanoma: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 16(2):202–212.
72. Beale S, Dickson R, Bagust A, Blundell M, Dundar Y, Boland A, Marshall E, Plummer R, Proudlove C. (2013) Vemurafenib for the treatment of locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 31(12):1121–1129.
73. Curl P, Vujic I, van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. (2014) Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS ONE* 9(9):e107255.
74. Li Y, Bare LA, Bender RA, Sninsky JJ, Wilson LS, Devlin JJ, Waldman FM. (2015) Cost Effectiveness of Sequencing 34 Cancer-Associated Genes as an Aid for Treatment Selection in Patients with Metastatic Melanoma. *Mol Diagn Ther*.
75. Shih V, Ten Ham RM, Bui CT, Tran DN, Ting J, Wilson L. (2015) Targeted Therapies Compared to Dacarbazine for Treatment of BRAF(V600E) Metastatic Melanoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Skin Cancer* 2015:505302.
76. Lista leków refundowanych - Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (21.5.2015).
77. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (20.7.2015).
78. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> (4.12.2015).
79. Zarządzenia Nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712015dgl,6419.html> (20.11.2015).
80. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> (4.12.2015).
81. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> (20.7.2015).
82. Narodowy Bank Polski. Kursy walut. Dostęp: [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch\\_a.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html) (20.7.2015).
83. Apteka Internetowa - Cennik leków. Dostęp: <http://aptekazawiszy.pl/centrumazmultiefektzluteina30tabletek-p-1835.html> (19.6.2015).
84. Wang J, Pellissier J. (2015) Report on Model for Assessing the Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for Treating Advanced Melanoma: IPI-Naïve Population.

85. Wang J. (2015) Cost-Effectiveness Model for Pembrolizumab (MK-3475) Among Ipilimumab (IPI)-Refractory Advanced Melanoma Patients.
86. Lee D, Winn B, Lebmeier M. (2012) Modelling the cost-effectiveness of ipilimumab for previously-treated, metastatic melanoma. *Value in Health* (15):A423.
87. Bedane C, Leccia M-T, Sassolas B, Bregman B, Lebbé C, French investigators of the MELODY study. (2013) Treatment patterns and outcomes in patients with advanced melanoma in France. *Curr Med Res Opin* 29(10):1297–1305.
88. Lebbe C, Lorigan P, Ascierto P, Testori A, Bédane C, Middleton M, van Baardewijk M, Konto C, Dueymes A, Maio M. (2012) Treatment patterns and outcomes among patients diagnosed with unresectable stage III or IV melanoma in Europe: a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur. J. Cancer* 48(17):3205–3214.
89. Lorigan P, Marples M, Harries M, Wagstaff J, Dalgleish AG, Osborne R, Maraveyas A, Nicholson S, Davidson N, Wang Q, Pericleous L, Bapat U, Middleton MR. (2014) Treatment patterns, outcomes, and resource utilization of patients with metastatic melanoma in the U.K.: the MELODY study. *Br. J. Dermatol.* 170(1):87–95.
90. Chasset F, Pages C, Biard L, Roux J, Sidina I, Madelaine I, Basset-Seguín N, Viguier M, Madjlessi-Ezra N, Schneider P, Bagot M, Resche-Rigon M, Lebbe C. (2015) Single-center study under a French Temporary Authorization for Use (TAU) protocol for ipilimumab in metastatic melanoma: negative impact of baseline corticosteroids. *Eur J Dermatol* 25(1):36–44.
91. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (28.5.2015).
92. CEA Registry Website. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (28.5.2015).
93. Cashin RP, Lui P, Machado M, Hemels MEH, Corey-Lisle PK, Einarson TR. (2008) Advanced cutaneous malignant melanoma: a systematic review of economic and quality-of-life studies. *Value Health* 11(2):259–271.
94. Johnston KM, McPherson E, Osenenko K, Vergidis J, Levy AR, Peacock S. (2015) Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(2):229–242.
95. Hillner BE, Agarwala S, Middleton MR. (2000) Post hoc economic analysis of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of advanced metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 18(7):1474–1480.
96. Askew RL, Swartz RJ, Xing Y, Cantor SB, Ross MI, Gershenwald JE, Palmer JL, Lee JE, Cormier JN. (2011) Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. *Value Health* 14(6):900–906.
97. Bendeck S, Hadley J, Bonaccorsi P, Brown K, Lawson D, Murray D, Washington C, Chen S. (2004) CAN MELANOMA PATIENTS PREDICT THE QUALITY OF LIFE IMPACT OF AN ALTERNATE MELANOMA STAGE? Poster Session - CEA: Methods and Applications; Health Services Research Dostęp: <https://smdm.confex.com/smdm/2004ga/techprogram/P1530.HTM> (9.6.2015).
98. Bergenmar M, Månsson-Brahme E, Hansson J, Brandberg Y. (2010) Surgical resection margins do not influence health related quality of life or emotional distress in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective randomised trial. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 44(3):146–155.
99. Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, Blettner M, Brähler E, Emrich K, Friedrich-Mai P, Imruck BH, Weyer V, Zeissig SR. (2015) Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: a register-based cohort study. *PLoS ONE* 10(1):e0116440.
100. Bottomley A, Coens C, Suci S, Santinami M, Kruit W, Testori A, Marsden J, Punt C, Salès F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Patel P, Schadendorf D, i in. (2009) Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J. Clin. Oncol.* 27(18):2916–2923.
101. Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, von der Maase H, Hansson J. (2012) Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b. *Eur. J. Cancer* 48(13):2012–2019.
102. Brandberg Y, Johansson H, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, von der Maase H, Hansson J, Nordic Melanoma Cooperative Group. (2013) Role functioning before start of adjuvant treatment was an independent prognostic factor for survival and time to failure. A report from the Nordic adjuvant interferon trial for patients with high-risk melanoma. *Acta Oncol* 52(6):1086–1093.
103. Cohen L, Parker PA, Sterner J, De Moor C. (2002) Quality of life in patients with malignant melanoma participating in a phase I trial of an autologous tumour-derived vaccine. *Melanoma Res.* 12(5):505–511.
104. Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. (2005) Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 3(2):139–145.
105. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, Kim K, Webster K, Cella D, Palmer JL. (2008) Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer* 112(10):2249–2257.



106. Cormier JN, Askew RL. (2011) Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 20(1):201–213.
107. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. (2009) A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 20 Suppl 6:vi51–58.
108. Crott R, Ali F, Burdette-Radoux S. (2004) Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. *Value Health* 7(4):423–432.
109. de Vries M, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JEHM. (2009) Quality of life after axillary or groin sentinel lymph node biopsy, with or without completion lymph node dissection, in patients with cutaneous melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 16(10):2840–2847.
110. Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW. (2006) Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br. J. Cancer* 94(4):492–498.
111. Dubravčić ID, Brozić JM, Aljinović A, Sindik J. (2014) Quality of life in Croatian metastatic melanoma patients. *Coll Antropol* 38(1):69–74.
112. Eggermont AM. (1998) Strategy of the EORTC-MCG trial programme for adjuvant treatment of moderate-risk and high-risk melanoma. *Eur. J. Cancer* 34 Suppl 3:S22–26.
113. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K, Richardson M, Dundar Y, Davis H, Banks L. (2015) Dabrafenib for Treating Unresectable, Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutation-Positive Melanoma: An Evidence Review Group Perspective. *Pharmacoeconomics*.
114. Gibbons E, Casañas i Comabella C, Fitzpatrick R. (2013) A structured review of patient-reported outcome measures for patients with skin cancer, 2013. *Br. J. Dermatol.* 168(6):1176–1186.
115. Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, Haney P, Kämpgen E, Karaszewska B, Mauch C, Miller WH, Millward M, Mirakhor B, Rutkowski P, Chiarion-Sileni V, i in. (2014) Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann. Oncol.* 25(7):1428–1436.
116. Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. (2012) Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health* 15(2):261–268.
117. Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV, Krekels G, Koedijk F, Kuijpers D, Coebergh JW, Nijsten T. (2011) Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatol* 147(2):177–185.
118. Hu Y, Shah P, Stukenborg GJ, Slingluff CL. (2015) Utility of sentinel lymph node biopsy for solitary dermal melanomas. *J Surg Oncol* 111(7):800–807.
119. Jiang BS, Speicher PJ, Thomas S, Mosca PJ, Abernethy AP, Tyler DS. (2015) Quality of life after isolated limb infusion for in-transit melanoma of the extremity. *Ann. Surg. Oncol.* 22(5):1694–1700.
120. Kent EE, Ambs A, Mitchell SA, Clauser SB, Smith AW, Hays RD. (2015) Health-related quality of life in older adult survivors of selected cancers: data from the SEER-MHOS linkage. *Cancer* 121(5):758–765.
121. Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. (2003) Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer Invest.* 21(6):821–829.
122. Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, Haluska FG, Slingluff CL, Atkins MB, Sock DE, Kirkwood JM, Nease RF. (2001) Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J. Clin. Oncol.* 19(3):812–823.
123. King SMC, Bonaccorsi P, Bendeck S, Hadley J, Puttgen K, Kolm PG, Veledar E, Lawson D, Chen SC. (2011) Melanoma quality of life: pilot study using utility measurements. *Arch Dermatol* 147(3):353–354.
124. Lafuma A, Dreno B, Delaunay M, Emery C, Fagnani F, Hieke K, Bonerandi JJ, Grob JJ, French Cooperative Group on Melanoma. (2001) Economic analysis of adjuvant therapy with interferon alpha-2a in stage II malignant melanoma. *Eur. J. Cancer* 37(3):369–375.
125. Loquai C, Schmidtman I, Beutel M, Sunderkötter C, Grabbe S, Schiller M, Nashan D. (2011) Quality of life in melanoma patients during adjuvant treatment with pegylated interferon- $\alpha$ 2b: patients' and doctors' views. *Eur J Dermatol* 21(6):976–984.
126. Losina E, Walensky RP, Geller A, Beddingfield FC, Wolf LL, Gilchrist BA, Freedberg KA. (2007) Visual screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dermatol* 143(1):21–28.
127. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, Gore M, Aamdal S, Cebon J, Coates A, Dreno B, Henz M, Schadendorf D, Kapp A, Weiss J, i in. (2000) Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 18(1):158–166.
128. Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. (1997) Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 80(6):1052–1064.
129. Morton RL, Howard K, Thompson JF. (2009) The cost-effectiveness of sentinel node biopsy in patients with intermediate thickness primary cutaneous melanoma. *Ann. Surg. Oncol.* 16(4):929–940.

130. Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kulak E, Van Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, Niczyporuk W. (2005) Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 28(3):172–178.
131. Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, Arora NK, Haffer SC, Clauser SB. (2009) Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J. Natl. Cancer Inst.* 101(12):860–868.
132. Revicki DA, van den Eertwegh AJM, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, Safikhani S, Messina M, Hoos A, Wagner S, Kotapati S. (2012) Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health Qual Life Outcomes* 10:66.
133. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, Garbe C, Dummer R, Hassel JC, Wolter P, Mohr P, Trefzer U, Lefeuve-Plesse C, Rutten A, Steven N, i in. (2014) Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann. Oncol.* 25(3):700–706.
134. Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R, Stolz W, Volkenandt M, Hölzel D, Engel J. (2010) Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann. Oncol.* 21(12):2428–2435.
135. Sigurdardóttir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. (1993) The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res* 2(3):193–203.
136. Sigurdardóttir V, Brandberg Y, Sullivan M. (1996) Criterion-based validation of the EORTC QLQ-C36 in advanced melanoma: the CIPS questionnaire and proxy raters. *Qual Life Res* 5(3):375–386.
137. Sigurdardóttir V, Bolund C, Sullivan M. (1996) Quality of life evaluation by the EORTC questionnaire technique in patients with generalized malignant melanoma on chemotherapy. *Acta Oncol* 35(2):149–158.
138. Stubbendick AL, Ibrahim JG. (2003) Maximum likelihood methods for nonignorable missing responses and covariates in random effects models. *Biometrics* 59(4):1140–1150.
139. Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Hsu M-A. (2008) Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. *Value Health* 11(4):669–679.
140. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain J-F, Cornelis F, Bertrand C, Legrand N, Degueldre J, Thomas L, Legrand C, Lambert J, Haagsma J, Speybroeck N. (2014) Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br. J. Dermatol.* 171(6):1443–1450.
141. Waldmann A, Nolte S, Pritzkeleit R, Breitbart EW, Katalinic A. (2011) Different aspects of self-reported quality of life in 450 german melanoma survivors. *Cancers (Basel)* 3(2):2316–2332.
142. Winstanley JB, Saw R, Boyle F, Thompson J. (2013) The FACT-Melanoma quality-of-life instrument: comparison of a five-point and four-point response scale using the Rasch measurement model. *Melanoma Res.* 23(1):61–69.
143. Winstanley JB, Young TE, Boyle FM, Bergenmar M, Bottomley A, Burmeister B, Campana LG, Garioch JJ, King M, Nikolic DV, van de Poll-Franse LV, Saw R, Thompson JF, White EG, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group. (2015) Cross-cultural development of a quality-of-life measure for patients with melanoma: phase 3 testing of an EORTC Melanoma Module. *Melanoma Res.* 25(1):47–58.
144. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, Linse R, Boettjer J, Vogt T, Spieth K, Eigentler T, Brockmeyer NH, Heinz A, Hauschild A, Schaefer M. (2011) Health-related quality of life before and during adjuvant interferon- $\alpha$  treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J. Immunother.* 34(4):403–408.
145. Giannopoulou C, Sideris E, Wade R, Moe-Byrne T, Eastwood A, McKenna C. (2015) Ipilimumab for Previously Untreated Unresectable Malignant Melanoma: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics.*

## 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ocenianej interwencji (PEMBR).....	22
Tabela 2.	Leki cytostatyczne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak (C 43) [17].....	32
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych.....	34
Tabela 4.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych.....	35
Tabela 5.	Średnia masa ciała pacjenta.....	40
Tabela 6.	Charakterystyka początkowa populacji.....	41
Tabela 7.	Udział pacjentów z czerniakiem w stadium III (nieoperacyjnym) i IV (przerzutowym).....	41
Tabela 8.	Wartości HR dla PEMBR względem CTH – krzywe OS oszacowane na podstawie badania KN-002.....	45
Tabela 9.	Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS.....	47
Tabela 10.	Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych OS.....	47
Tabela 11.	Wyniki metaanalizy sieciowej – parametry funkcji hazardu dla OS.....	49
Tabela 12.	Wyniki metaanalizy sieciowej – parametry funkcji hazardu dla PFS.....	49
Tabela 13.	Wartości współczynników oraz opis zmiennych losowych w modelu regresji – Korn 2008.....	51
Tabela 14.	Obliczenia HR dla CTH (3L) według algorytmu zaproponowanego w publikacji Korn 2008.....	52
Tabela 15.	Wartości parametrów krzywych Weibulla dopasowanych do krzywych OS z publikacji Balch 2001 (źródło: NICE TA319).....	52
Tabela 16.	Sposób kalkulacji PFS w poszczególnych wariantach analizy.....	57
Tabela 17.	Tablice trwania życia – dane Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2013.....	58
Tabela 18.	Wyniki obliczeń dla porównania PEMBR vs CTH (3L) przeprowadzone w oparciu o publikację Flaherty 2014.....	63
Tabela 19.	Sposób kalkulacji OS w poszczególnych wariantach analizy.....	63
Tabela 20.	Schematy dawkowania PEMBR, IPI, DAB, DTIC oraz WEM przyjęte w analizie.....	64
Tabela 21.	Schematy CTH (3L) uwzględnione w analizie.....	65
Tabela 22.	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	65
Tabela 23.	Odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki leku – wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.....	66
Tabela 24.	Dane źródłowe dotyczące prawdopodobieństw wystąpienia działań niepożądanych.....	67
Tabela 25.	Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych – I i II linia leczenia.....	67
Tabela 26.	Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych – III linia leczenia.....	67
Tabela 27.	Użyteczności stanów zdrowia zależnych od czasu do zgonu – oszacowania na podstawie KN-002.....	69
Tabela 28.	Użyteczności stanów zdrowia zależnych od czasu do zgonu – oszacowania na podstawie KN-006.....	69
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia przeliczone na skalę EQ-5D – Batty 2012 [65].....	70
Tabela 30.	Użyteczności stanów zdrowia po przeliczeniu na EQ-5D - Hatswell 2014 [64].....	70
Tabela 31.	Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia zaprezentowane w NICE Ta319.....	71
Tabela 32.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów – I oraz II linia leczenia (analiza wrażliwości).....	71
Tabela 33.	Użyteczności stanów zdrowia pacjentów – III linia leczenia (analiza wrażliwości).....	71
Tabela 34.	Użyteczności stanów zdrowia związanych z wystąpieniem progresji – oszacowania na podstawie KN-002 i KN-006.....	72
Tabela 35.	Użyteczności stanów zdrowia związanych wystąpieniem progresji – scenariusze analizy wrażliwości.....	73
Tabela 36.	Spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych – oszacowania na podstawie KN-002 i KN-006.....	74
Tabela 37.	Przykładowe wyceny punktu NFZ w zależności od kontraktowanego produktu.....	74

Tabela 38.	Koszty pembrolizumabu uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	75
Tabela 39.	Koszt wemurafenibu, ipilimumabu oraz dabrafenibu uwzględniony w analizie ekonomicznej .....	75
Tabela 40.	Średni ważony wielkością sprzedaży koszt za jednostkę wemurafenibu, ipilimumabu i dabrafenibu .....	76
Tabela 41.	Koszt za jednostkę chemioterapeutyków uwzględnionych w analizie .....	77
Tabela 42.	Koszt podania leków w programach lekowych [43] .....	77
Tabela 43.	Koszt podania chemioterapii .....	78
Tabela 44.	Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie.....	78
Tabela 45.	Koszt roczny świadczeń specjalistycznych w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne .....	79
Tabela 46.	Koszt roczny diagnostyki obrazowej.....	79
Tabela 47.	Koszt przeprowadzenia histopatologicznego potwierdzenia czerniaka .....	80
Tabela 48.	Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600 .....	80
Tabela 49.	Roczny koszt diagnostyki PEMBR .....	80
Tabela 50.	Koszty monitorowania – WEM [43].....	81
Tabela 51.	Koszty monitorowania – IPI [43] .....	81
Tabela 52.	Koszty monitorowania - DAB [79].....	81
Tabela 53.	Koszty monitorowania – CTH .....	82
Tabela 54.	Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęty w analizie głównej.....	82
Tabela 55.	Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji uwzględniony w analizie wrażliwości.....	83
Tabela 56.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie ekonomicznej.....	83
Tabela 57.	Koszt żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 – terapia anemii .....	84
Tabela 58.	Koszt leczenia anemii.....	84
Tabela 59.	Koszt leczenia zapalenia jelita grubego.....	84
Tabela 60.	Koszt loperamidu oraz płynu nawadniającego – terapia biegunki .....	85
Tabela 61.	Koszt leczenia biegunki .....	85
Tabela 62.	Roczny koszt leczenia zaburzeń endokrynologicznych.....	86
Tabela 63.	Koszt preparatów witaminowych – terapia zmęczenia .....	86
Tabela 64.	Koszt leczenia działania niepożądanego - zmęczenie.....	87
Tabela 65.	Koszty leczenia neutropenii.....	87
Tabela 66.	Koszty leczenia leukopenii .....	87
Tabela 67.	Koszty leczenia wysypki .....	88
Tabela 68.	Koszt leczenia raka płaskonabłonkowego .....	88
Tabela 69.	Koszt leczenia rogowiatka kolczystokomórkowego .....	88
Tabela 70.	Koszt ibuprofenu – leczenie gorączki .....	88
Tabela 71.	Koszt leczenia gorączki .....	89
Tabela 72.	Podsumowanie kosztów działań niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie .....	89
Tabela 73.	Sposób kalkulacji podziału kohorty na poszczególne stany modelu.....	92
Tabela 74.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	92
Tabela 75.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs DAB.....	95
Tabela 76.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS .....	96
Tabela 77.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS .....	97
Tabela 78.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 79.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS.....	101
Tabela 80.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs WEM .....	103
Tabela 81.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS .....	104
Tabela 82.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS .....	105
Tabela 83.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS .....	106
Tabela 84.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS .....	108

Tabela 85.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs DTIC.....	110
Tabela 86.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS .....	111
Tabela 87.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS .....	112
Tabela 88.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 89.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS.....	115
Tabela 90.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs IPI.....	117
Tabela 91.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS .....	117
Tabela 92.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS .....	118
Tabela 93.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS.....	120
Tabela 94.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS.....	122
Tabela 95.	Wyniki oceny klinicznej – porównanie PEMBR vs CTH.....	124
Tabela 96.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS .....	124
Tabela 97.	Wyniki analizy podstawowej – porównanie PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS .....	125
Tabela 98.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS.....	127
Tabela 99.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – porównanie PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS.....	129
Tabela 100.	Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	131
Tabela 101.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS.....	136
Tabela 102.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS.....	139
Tabela 103.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS.....	142
Tabela 104.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS.....	145
Tabela 105.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS .....	148
Tabela 106.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS .....	151
Tabela 107.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS .....	154
Tabela 108.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS .....	157
Tabela 109.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS .....	160
Tabela 110.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS .....	163
Tabela 111.	Wartości opisane w publikacji Barzey 2013 .....	166
Tabela 112.	Wartości opisane w publikacji Lee 2012.....	166
Tabela 113.	Wartości opisane w publikacji Curl 2014.....	166
Tabela 114.	Wartości opisane w publikacji Delea 2015 .....	167
Tabela 115.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Bedane 2013 – DTIC (1L) .....	168
Tabela 116.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Lebbe 2012 – DTIC (1L).....	169
Tabela 117.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Lorigan 2014 - DTIC (1L).....	169
Tabela 118.	Zestawienie wyników analizy z wynikami badania Chasset 2015 .....	170
Tabela 119.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	197
Tabela 120.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji .....	200
Tabela 121.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów badanej interwencji .....	200



Tabela 122.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) - pembrolizumab.....	201
Tabela 123.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) - komparatory .....	201
Tabela 124.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (CEAR) .....	201
Tabela 125.	Publikacje niezaakceptowane wraz z powodami ich odrzucenia.....	204
Tabela 126.	Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem .....	204
Tabela 127.	Strategia wyszukiwania publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem (PubMed).....	204
Tabela 128.	Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia .....	207
Tabela 129.	Nieuwzględnione w analizie publikacje wraz z powodem ich odrzucenia - użyteczności stanów zdrowia .....	210
Tabela 130.	Opakowania preparatów uwzględnione w analizie w ramach leczenia chemioterapią .....	212
Tabela 131.	Opakowania preparatów lewotyroksyny uwzględnione w oszacowaniu kosztów leczenia zaburzeń endokrynologicznych .....	215
Tabela 132.	Walidacja wewnętrzna modelu IPI-N*.....	218
Tabela 133.	Walidacja wewnętrzna modelu IPI-R*.....	223
Tabela 134.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	230

## Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz OS – rezultaty badania KN-006 (1L).....	44
Wykres 2.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS – rezultaty badania KN-006 (2L).....	44
Wykres 3.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS – rezultaty badania KN-002 (3L).....	46
Wykres 4.	Krzywe OS pacjentów leczonych IPI prezentowane w publikacji Schadendorf 2015 .....	50
Wykres 5.	Funkcje hazardu dla OS wyznaczone na podstawie Balch 2001 .....	54
Wykres 6.	Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – I linia leczenia .....	55
Wykres 7.	Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – II linia leczenia .....	56
Wykres 8.	Krzywe PFS uwzględnione w analizie podstawowej – III linia leczenia .....	57
Wykres 9.	Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – I linia leczenia .....	60
Wykres 10.	Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – II linia leczenia .....	61
Wykres 11.	Krzywe OS uwzględnione w analizie podstawowej – III linia leczenia .....	62
Wykres 12.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DAB – z uwzględnieniem RSS.....	99
Wykres 13.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DAB – z uwzględnieniem RSS .....	100
Wykres 14.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DAB – bez uwzględnienia RSS.....	101
Wykres 15.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DAB – bez uwzględnienia RSS .....	102
Wykres 16.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z WEM – z uwzględnieniem RSS.....	106
Wykres 17.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs WEM – z uwzględnieniem RSS.....	107
Wykres 18.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z WEM – bez uwzględnienia RSS.....	108
Wykres 19.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs WEM – bez uwzględnienia RSS.....	109
Wykres 20.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DTIC – z uwzględnieniem RSS.....	113
Wykres 21.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DTIC – z uwzględnieniem RSS .....	114
Wykres 22.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z DTIC – bez uwzględnienia RSS.....	115
Wykres 23.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs DTIC – bez uwzględnienia RSS.....	116

Wykres 24. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z IPI – z uwzględnieniem RSS .....	120
Wykres 25. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs IPI – z uwzględnieniem RSS .....	121
Wykres 26. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z IPI – bez uwzględnienia RSS .....	122
Wykres 27. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs IPI – bez uwzględnienia RSS .....	123
Wykres 28. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z CTH – z uwzględnieniem RSS .....	127
Wykres 29. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs CTH – z uwzględnieniem RSS .....	128
Wykres 30. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z CTH – bez uwzględnienia RSS .....	129
Wykres 31. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs CTH – bez uwzględnienia RSS .....	130

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu .....	91
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM .....	203
Rysunek 3. Schemat wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	206



## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 119.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdział 3 (str. 40)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str. 95)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6 (str. 131)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział 14.1.1 (str. 200)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdziały 5.1.1, 5.1.2, 5.2.1, 5.2.2, 5.3.1, 5.3.2, 5.4.1, 5.4.2, 5.5.1, 5.5.2
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdziały 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdziały 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3-Tabela 28, Tabela 32-Tabela 73, arkusze <i>Parameters</i> w modelach IPI-N i IPI-R
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 90)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie		Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdziały 5.1.2.1, 5.2.2.1, 5.3.2.1, 5.4.2.1, 5.5.2.1, 5.1.3.1, 5.2.3.1, 5.3.3.1, 5.4.3.1, 5.5.3.1
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdziały 5.1.2.2, 5.1.3.2, 5.2.2.2, 5.2.3.2, 5.3.2.2, 5.3.3.2, 5.4.2.2, 5.4.3.2, 5.5.2.2, 5.5.3.2
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Dotyczy porównań PEMBR vs DAB (1L), PEMBR vs WEM (1L), PEMBR vs DTIC (1L) Rozdziały 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.		Rozdział 2.7 (str. 34)
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdział 14.1.2 (str.204)
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		Tabela 100 (str. 131)
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Tabela 100 (str. 131)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		Rozdział 6.2 (str. 134)
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdziały 5.1.2, 5.2.2, 5.3.2, 5.4.2, 5.5.2
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		Rozdział 6.2 (str. 134) scenariusz K-4 AW
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdział 2.12 (str. 36)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 14.1.1 (str. 200), Rozdział 14.1.2 (str. 204)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11 (str. 185)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-

## 14. ANEKS

### 14.1. Strategie wyszukiwania

#### 14.1.1. Analizy ekonomiczne

Kryteria włączenia wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w kolejnych tabelach (Tabela 120, Tabela 121).

Tabela 120.  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne</li> <li>• Interwencja - pembrolizumab</li> <li>• Populacja ze zdiagnozowanym zaawansowanym czerniakiem</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych</li> <li>• Interwencja inna niż pembrolizumab</li> <li>• Jedynie dane dotyczące kosztów</li> <li>• Postery, opisy itp.</li> </ul>

Tabela 121.  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne</li> <li>• Interwencja – komparatory pembrolizumabu (dakarbazyne, ipilimumab, karboplatyna, paklitaksel i karboplatyna)</li> <li>• Populacja ze zdiagnozowanym zaawansowanym czerniakiem</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych</li> <li>• Interwencja inna niż komparatory pembrolizumabu</li> <li>• Jedynie dane dotyczące kosztów</li> <li>• Postery, opisy itp.</li> </ul>

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących efektywności badanej interwencji przeprowadzono 10 lipca 2015 roku w bazie PubMed (w tym Medline) [91]. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych analiz. W związku z powyższym, przeprowadzono kolejne przeszukanie, w celu znalezienia publikacji dotyczących efektywności kosztowej komparatorów. Przeszukano również bazę CEA Registry [92].

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 122 - Tabela 124).

Tabela 122.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) - pembrolizumab

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	816885
#2	markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"	171228
#3	melanoma OR advanced melanoma	101914
#4	IPI-refractory OR ipilimumab refractory	38
#5	pembrolizumab OR MK-3475	115
#6	(#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND #5	0
Data przeszukania: 10 lipca 2015		

Tabela 123.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline) - komparatory

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	814890
#2	markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"	170866
#3	Melanoma OR advanced melanoma	101760
#4	Dacarbazine OR DTIC OR DTIC-Dome OR DIC OR Imidazole Carboxamide	15103
#5	Ipilimumab OR MDX-010 OR MDX-101	1121
#6	Carboplatin OR cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II)	62
#7	"Paclitaxel and carboplatin" OR "Paclitaxel & carboplatin" OR "Paclitaxel + carboplatin"	1262
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	17449
#9	(#1 OR #2) AND #3 AND #8	66
Data przeszukania: 10 lipca 2015		

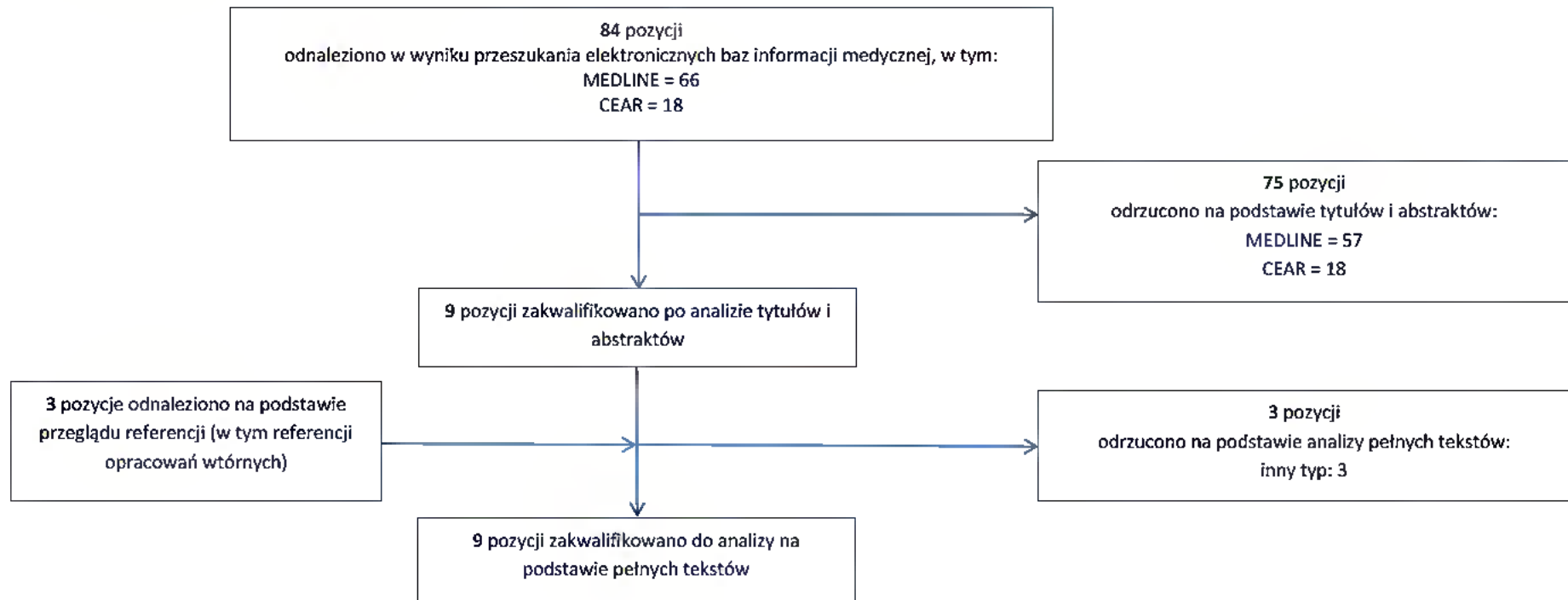
Tabela 124.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CEA Registry (CEAR)

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
1	melanoma	17
2	pembrolizumab	0
3	vemurafenib	2
4	đabrafenib	0
5	ipilimumab	1
6	dacarbazine	2
<b>Łącznie niepowtarzających się pozycji</b>		<b>18</b>

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
Data przeszukania: 10 lipca 2015		

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyny wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów przedstawiono na kolejnym rysunku (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Schemat selekcji analiz ekonomicznych zgodnie z QUOROM





Publikacje odrzucone wraz z powodami ich wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 125).

Tabela 125.  
Publikacje niezaakceptowane wraz z powodami ich odrzucenia

Publikacja	Powód odrzucenia
Cashin 2008 [93]	Przegląd systematyczny
Johnston 2015 [94]	Przegląd systematyczny
Hillner 2000 [95]	Analiza badań klinicznych bez modelowania, post hoc

### 14.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem, dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (Medline przez PubMed [91]) oraz zasobów Internetu. Poszukiwano publikacji, w których badana populacja ograniczona została do chorych z czerniakiem oraz oceniona została jakość życia pacjentów. W ramach wyszukiwania akceptowano również analizy ekonomiczne, w których podane zostały źródła pochodzenia użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 126, Tabela 127).

Tabela 126.  
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja chorych z czerniakiem nieoperacyjnym (III stadium) lub rozsiały (stadium IV) niezależnie od występowania mutacji BRAF;</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>;</li> <li>• Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych, w szczególności czerniaka;</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja chorych z łagodnym czerniakiem (<i>in situ</i>, I lub II stadium);</li> <li>• Populacja chorych skutecznie leczonych terapią systemową;</li> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska;</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów;</li> <li>• Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu;</li> <li>• Brak możliwości implementacji danych w modelu</li> </ul>

Tabela 127.  
Strategia wyszukiwania publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba
#1	melanoma	102 114
#2	(utility) OR utilities	134 570
#3	((quality of life) OR QoL) OR HRQOL	250 663
#4	((Euroqol) OR EQ-5D) OR EQ5D	5 107
#5	((#2) OR #3) OR #4	378 167

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba
#6	(#1) AND #5	1 627

Data wyszukiwania: 30 lipca 2015

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dotyczącego użyteczności stanów zdrowia pacjentów z czerniakiem, w bazach informacji medycznej oraz zasobach Internetu odnaleziono łącznie 1 629 pozycji, z czego 1 627 w bazie PubMed, a 2 w zasobach Internetu. Na podstawie analizy abstraktów i tytułów odrzucono 1 571 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zaakceptowano 58 publikacji. Na podstawie analizy referencji do analizy pełnych tekstów włączono dodatkowo 5 pozycji. Łącznie przeanalizowano 63 pełne teksty. Na dalszym etapie do analizy zakwalifikowano łącznie 13 publikacji. Schemat wyszukiwania zamieszczono poniżej (Rysunek 3).

W odnalezionych publikacjach badaną populację stanowili pacjenci z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym, z przerzutami). Wśród zidentyfikowanych pozycji znalazło się 6 analiz ekonomicznych [70–75] oraz 2 rekomendacje NICE [59, 69]. W publikacji Hatswell 2014 [64], prezentacji Batty 2012 [65] oraz rekomendacji NICE Ta319 [59] stany zdrowia pacjentów przedstawiono w zależności od czasu do zgonu oraz od wystąpienia progresji. W pozostałych publikacjach stany zdrowia uzależniono od wystąpienia progresji choroby. Użyteczności uzyskano za pomocą metody loterii (*standard gamble*) [66–68, 71–75], bądź jakość życia pacjentów została oceniona na skalach generycznych (EQ-5D, SF-36) [64, 65, 68, 70, 71] lub specyficznych dla chorób nowotworowych (EORTC QLQ) [59, 64, 65, 69], a następnie zamieniona na użyteczności. W 5 odnalezionych pozycjach (Barzey 2013 [71], Beale 2013 [72], Curl 2014 [73], Li 2015 [74], Shih 2015 [75]) jako źródło użyteczności stanów zdrowia wskazano publikację Beusterien 2009. [66] Charakterystykę publikacji włączonych do analizy zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 128).

Rysunek 3.  
Schemat wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia

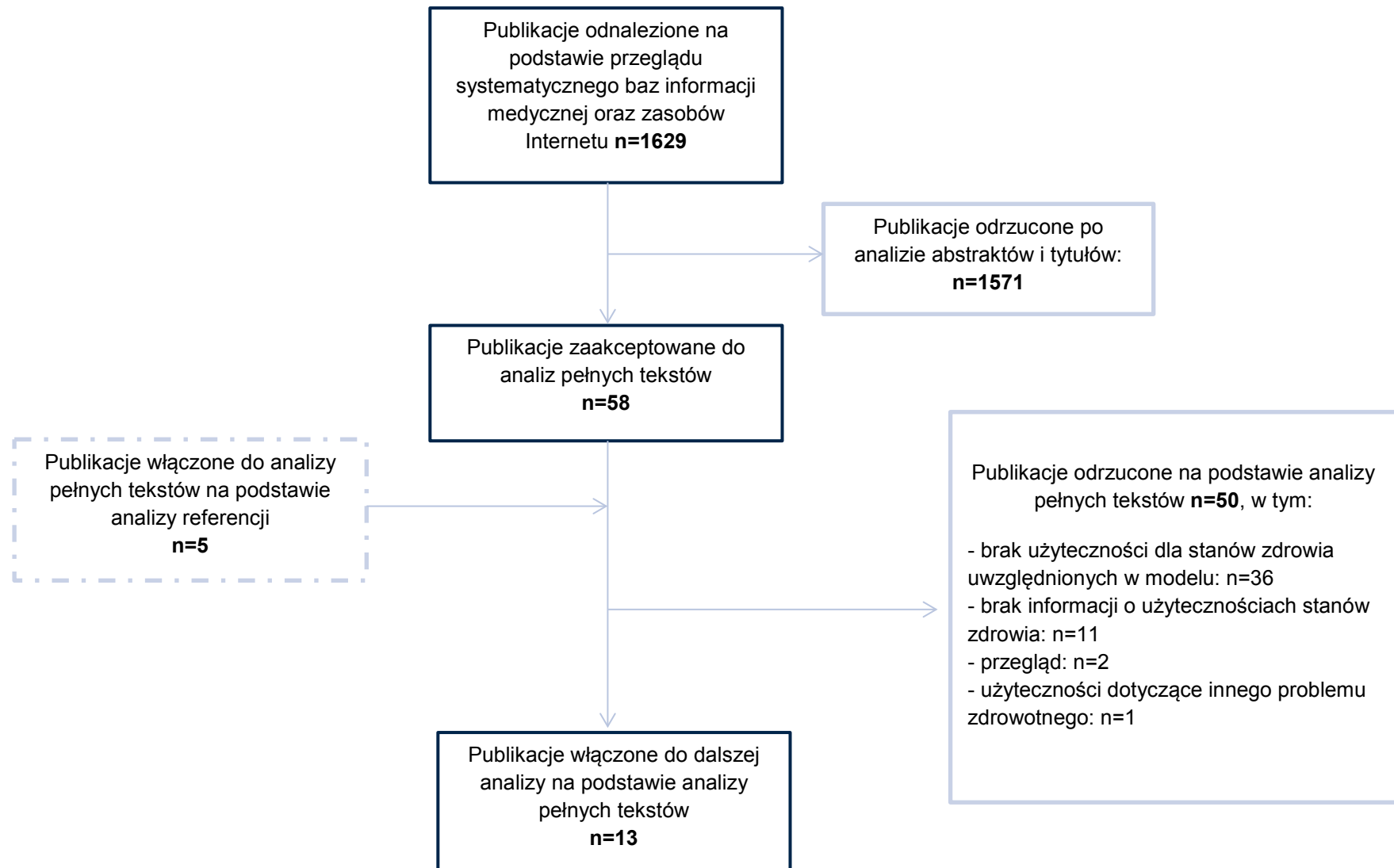


Tabela 128.  
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki	Zastosowanie w modelu
Batty 2012 [65] Wielka Brytania	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem badanie MDX010-20	EORTC-8D, SF-6D	EORTC-8D vs SF-6D Przed progresją: 0,801 (0,138) vs 0,640 (0,118) Po progresji: 0,763 (0,160) vs 0,619 (0,130) Czas do zgonu >180 dni zgonu 0,826 (0,128) vs 0,655 (0,108); 120-179 dni do zgonu 0,763 (0,149) vs 0,608 (0,107); 90-119 dni do zgonu 0,742 (0,149) vs 0,598 (0,112); 60-89 dni do zgonu 0,716 (0,130) vs 0,572 (0,098); 30-59 dni do zgonu 0,661 (0,132) vs 0,538 (0,101); <30 dni do zgonu 0,608 (0,143) vs 0,505 (0,135);	Czas do zgonu I, II, III linia, progresja choroby I, II, III linia
Hatswell 2014 [64] Wielka Brytania	Pacjenci z nieoperacyjnym zaawansowanym czerniakiem w stadium III (przerzuty do bliskich węzłów chłonnych) lub IV (przerzuty do dalekich węzłów chłonnych lub innych narządów) badanie MDX010-20	EORTC-8D, SF-6D	EORTC-8D vs SF-6D Przed progresją 0,813 vs 0,648 Po progresji 0,776 vs 0,626 Czas do zgonu >180dni do śmierci 0,840 vs 0,672 120-179 dni do zgonu 0,767 vs 0,610 90-119 dni do zgonu 0,756 vs 0,600 60-89 dni do zgonu 0,723 vs 0,574 30-59 dni do zgonu 0,670 vs 0,541 <30 dni do zgonu 0,651 vs 0,531 Czas do zgonu przed progresją >180dni do zgonu 0,848 vs 0,677 120-179 dni do zgonu 0,777 vs 0,615 90-119 dni do zgonu 0,759 vs 0,591 60-89 dni do zgonu 0,737 vs 0,588 30-59 dni do zgonu 0,690 vs 0,554 <30 dni do zgonu 0,629 vs 0,518 Czas do zgonu po progresji >180dni do zgonu 0,820 vs 0,661 120-179 dni do zgonu 0,742 vs 0,595 90-119 dni do zgonu 0,750 vs 0,623 60-89 dni do zgonu 0,693 vs 0,547 30-59 dni do zgonu 0,643 vs 0,521 <30 dni do zgonu 0,675 vs 0,547	Czas do zgonu I, II, III linia, progresja choroby I, II, III linia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki	Zastosowanie w modelu
NICE Ta319 [69] Wielka Brytania	Pacjenci wcześniej nieleczeni z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) badanie CA 184-024	EORTC-8D	Po progresji: 0,834 (0,139) Brak progresji: 0,843 (0,137) Czas do zgonu >360 dni do zgonu 0,886 (0,112); 270-359 dni do zgonu 0,868 (0,115); 180-269 dni do zgonu 0,845 (0,131); 90-179 dni do zgonu 0,808 (0,131); 30-89 dni do zgonu 0,741 (0,153); <30 dni do zgonu 0,633 (0,146);	Czas do zgonu I, II, III linia, progresja choroby I, II, III linia
Delea 2015 [70] Kanada	Pacjenci wcześniej nieleczeni z czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) z mutacją genu BRAF V600E (badanie BREAK-3)	EQ-5D	Progresja vs brak progresji: dabrafenib, wemurafenib : 0,233 (0,024); dakarbazyna: 0,25 (0,046) Brak progresji vs pełne zdrowie: dabrafenib, wemurafenib: 0,09 (0,056); dakarbazyna: 0,073	Progresja choroby I linia
Beusterien 2009 [66] Wielka Brytania, Australia	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem (ocena stanów zdrowia przez populację ogólną Wielkiej Brytanii i Australii)	Standard gamble	Częściowa odpowiedź 0,88 (0,01) Brak progresji 0,80 (0,01) Progresja 0,52 (0,02) Najlepsze leczenie podtrzymujące 0,52 (0,02)	Progresja choroby I, II, III linia
Hogg 2010 [67] Kanada	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem (ocena stanów zdrowia przez populację ogólną Kanady)	Standard gamble	Częściowa odpowiedź 0,84 (0,02) Brak progresji 0,79 (0,02) Progresja 0,55 (0,02) Najlepsze leczenie podtrzymujące 0,54 (0,02)	Progresja choroby I, II, III linia
Batty 2011 [68] Wielka Brytania	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem badanie MDX010-20	EORTC-8D, SF-6D	Wyniki analogiczne do Batty 2012	Nie uwzględniono w obliczeniach
NICE Ta268 [69] Wielka Brytania	Pacjenci wcześniej leczeni z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym) badanie MDX010-20	EORTC-8D, SF-6D	Wyniki analogiczne do Batty 2012	Nie uwzględniono w obliczeniach
Barzey 2013 [71] USA	Pacjenci wcześniej leczeni z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami)	Standard gamble, EORTC-8D, SF-6D	Analiza ekonomiczna oparta na użytecznościach z Beusterien 2009 oraz Batty 2011	Nie uwzględniono w obliczeniach
Beale 2013 [72]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) z mutacją genu BRAF V600E	Standard gamble	Analiza ekonomiczna oparta na użytecznościach z Beusterien 2009	Nie uwzględniono w obliczeniach
Curl 2014 [73]	Pacjenci wcześniej nieleczeni z czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) z mutacją genu BRAF	Standard gamble	Analiza ekonomiczna oparta na użytecznościach z Beusterien 2009	Nie uwzględniono w obliczeniach

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki	Zastosowanie w modelu
Li 2015 [74] USA	Pacjenci z zaawansowanym czerniakiem z przerzutami	Standard gamble	Analiza ekonomiczna oparta na użytecznościach z Beusterien 2009	Nie uwzględniono w obliczeniach
Shih 2015 [75] międzynarodowe	Pacjenci z czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) z mutacją genu BRAF V600E	Standard gamble	Analiza ekonomiczna oparta na użytecznościach z Beusterien 2009	Nie uwzględniono w obliczeniach

SG (*Standard gamble*) – metoda loterii,  
W nawiasach podano odchylenia standardowe (SD) lub błędy standardowe (SE)

Po przeanalizowaniu pełnych tekstów odnalezionych publikacji, odrzucono 50 z nich. W publikacjach przeważnie nie raportowano użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu, bądź nie było żadnych informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z powodem ich odrzucenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 129).

**Tabela 129.**  
Nieuwzględnione w analizie publikacje wraz z powodem ich odrzucenia - użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Powód odrzucenia
Askew 2011 [96]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów, tyko zależność między EQ-5D a FACT-M
Bendeck 2004 [97]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Bergenmar 2010 [98]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Beutel 2015 [99]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Bottomley 2009 [100]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Brandberg 2012 [101]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Brandberg 2013 [102]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Cohen 2002 [103]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, tyko wartości początkowe
Cormier 2005 [104]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Cormier 2008 [105]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Cormier 2011 [106]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Cornish 2009 [107]	Przegląd
Crott 2004 [108]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
de Vries 2009 [109]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Dixon 2006 [110]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Dubravcic 2014 [111]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Eggermont 1998 [112]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Fleeman 2015 [113]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Gibbons 2013 [114]	Przegląd
Grob 2014 [115]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Hirst 2011 [116]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Holterhues 2011 [117]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Hu 2015 [118]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Jiang 2014 [119]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Kent 2015 [120]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Kiebert 2003 [121]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Kilbridge 2001 [122]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
King 2011 [123]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, podano jedynie użyteczności ogółem dla poszczególnych stadiów choroby
Lafuma 2001 [124]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów



Publikacja	Powód odrzucenia
Loquai 2011 [125]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Losina 2007 [126]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, podano jedynie użyteczności ogółem dla poszczególnych stadiów choroby
Middleton 2000 [127]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Mooney 1997 [128]	W publikacji przyjęto użyteczności pacjentów z rakiem piersi z przerzutami oraz z zapaleniem wątroby typu B
Morton 2009 [129]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Rataj 2005 [130]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Reeve 2009 [131]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Revicki 2012 [132]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Schadendorf 2014 [133]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Schadendorf 2015 [37]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Schlesinger-Raab 2010 [134]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, podano jedynie liczebności populacji w danym stanie
Sigurdardottir 1993 [135]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Sigurdardottir 1996 [136]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Sigurdardottir 1996b [137]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu, podano jedynie liczebności populacji w danym stanie
Stubbendick 2003 [138]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Trask 2008 [139]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Tromme 2014 [140]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Waldmann 2011 [141]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Winstanley 2013 [142]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Winstanley 2015 [143]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Ziefle 2011 [144]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

## 14.2. Koszty

Tabela 130.  
Opakowania preparatów uwzględnione w analizie w ramach leczenia chemioterapią

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 05.2014-04.2015	Sprzedaż mg 05.2014-04.2015
DACARBAZIN TEVA	100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0 Dacarbazinum	206,57	158,76	0,1588	303	303 306
DACARBAZIN TEVA	200 mg	10 fiol.	5909990467020		325,57	317,52	0,1588	897	1 794 869
Delimedac 1000 mg	1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		158,76	158,76	0,1588	567	566 604
Delimedac 100 mg	100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		158,76	158,76	0,1588	1 293	1 292 975
Delimedac 200 mg	200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		317,52	317,52	0,1588	2 531	5 061 440
Delimedac 500 mg	500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		79,38	79,38	0,1588	1 972	986 105
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0 Carboplatinum	273,29	273,29	0,2733	55	55 068
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156		19,28	19,28	0,3856	1 521	76 059
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		42,53	42,53	0,2835	5 123	768 517
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		107,16	107,16	0,2381	6 866	3 089 810
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		183,71	183,71	0,3062	3 532	2 119 442
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		113,4	113,4	0,2520	10 100	4 544 989
Carboplatin	10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990851058		175,94	175,94	0,2932	1 024	614 556

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 05.2014-04.2015	Sprzedaż mg 05.2014-04.2015
Accord									
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990776726		16,44	16,44	0,3288	2 887	144 356
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		45,36	45,36	0,3024	9 201	1 380 133
Carboplatin Actavis	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990787371		131,99	131,99	0,2933	11 479	5 165 695
Carboplatin Actavis	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388		14,66	14,66	0,2932	3 617	180 871
Carboplatin Actavis	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395		44	44	0,2933	7 899	1 184 842
Carboplatin Actavis	10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401		175,99	175,99	0,2933	5 992	3 595 431
Carboplatin - Ebewe	50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990450015		22,68	22,68	0,4536	4	180
Carboplatin - Ebewe	150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022		48,76	48,76	0,3251	18	2 752
Carboplatin - Ebewe	450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039		147,42	147,42	0,3276	77	34 675
Carboplatin - Ebewe	600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753		197,32	197,32	0,3289	0	0
Carboplatin - Ebewe	1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760		283,5	283,5	0,2835	0	0
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432		107,4	107,4	0,2387	9 000	4 050 004
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425		44,01	44,01	0,2934	4 526	678 905
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418		26,08	26,08	0,5216	2 006	100 303

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 05.2014-04.2015	Sprzedaż mg 05.2014-04.2015
Paclitaxel-Ebewe	30 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990018383	1032.0 Paclitaxelum	45,36	45,36	1,5120	2 857	85 709
Paclitaxel-Ebewe	100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	5909990018390		150,82	150,82	1,5082	9 675	967 540
Paclitaxel-Ebewe	150 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990018406		226,80	226,80	1,5120	2 181	327 140
Paclitaxel-Ebewe	300 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990018420		453,60	453,60	1,5120	2 763	828 938
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml	5 ml	5909990874347		32,89	32,89	1,0963	823	24 704
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990874446		328,86	328,86	0,5481	413	248 001
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361		55,57	55,57	0,5546	6 274	628 697
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990874385		79,38	79,38	0,5292	559	83 783
PACLITAXEL KABI	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990874408		158,76	158,76	0,5292	9 323	2 796 758
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909991037086		92,99	92,99	0,6199	39	5 802
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		28,35	28,35	0,9450	1 055	31 650
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,57	55,57	0,5546	5 985	599 694
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		158,76	158,76	0,5292	4 846	1 453 781
Paclitaxelum Accord	6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909991037093		318,65	318,65	0,5311	145	87 186
Paclitaxelum TEVA	6 mg/ml	1 sz. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		476,28	476,28	1,5876	824	247 315

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 05.2014-04.2015	Sprzedaż mg 05.2014-04.2015
Pacitaxelum TEVA	6 mg/ml	1sz. - 1 fiol. a 100mg	5909991060633		170,10	170,10	1,7010	172	17 198
Pacitaxelum TEVA	6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30mg	5909991060619		56,70	56,70	1,8900	20	605
Sindaxel	6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		885,65	885,65	3,4066	3 549	922 540
Sindaxel	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		42,78	42,78	1,4260	4 958	148 755
Sindaxel	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		309,58	309,58	1,0319	16 472	4 941 632
Sindaxel	6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		104,78	104,78	1,0476	15 269	1 527 162

Tabela 131.

Opakowania preparatów lewotyroksyny uwzględnione w oszacowaniu kosztów leczenia zaburzeń endokrynologicznych

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 03.2014-02.2015	Sprzedaż mg 03.2014-02.2015
Eltroxin	50 mcg	100 tabl. (poj.)	5909990001613	83.0	13,16	7,68	0,82	62 570	312 849
Eltroxin	100 mcg	100 tabl. (poj.)	5909990001712	83.0	14,01	15,36	0,83	61 071	610 714
LETROX 100	100 mcg	50 tabl.	5909990168910	83.0	5,89	7,68	0,82	429 869	2 149 344
LETROX 50	50 mcg	50 tabl.	5909990374014	83.0	5,52	3,84	0,26	582 624	1 456 560
EUTHYROX N 88	88 mcg	50 tabl.	5909990718986	83.0	6,27	6,76	0,81	385 729	1 697 207
EUTHYROX N 112	112 mcg	50 tabl.	5909990719006	83.0	6,79	8,60	0,83	196 678	1 101 397
EUTHYROX N 137	137 mcg	50 tabl.	5909990719037	83.0	7,68	10,50	0,82	86 539	592 793

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 03.2014-02.2015	Sprzedaż mg 03.2014-02.2015
LETROX 150	0,15 mg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909990820610	83.0	8,48	11,52	0,83	177 097	1 328 226
EUTHYROX N 25	25 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051112	83.0	5,43	1,92	0,00	538 220	672 774
EUTHYROX N 25	25 mcg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909991051129	83.0	7,71	3,84	0,26	188 808	472 021
EUTHYROX N 50	50 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051211	83.0	5,79	3,84	0,26	819 247	2 048 117
EUTHYROX N 50	50 mcg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909991051228	83.0	10,32	7,68	0,82	285 246	1 426 229
EUTHYROX N 75	75 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051310	83.0	6,23	5,76	0,68	934 623	3 504 835
EUTHYROX N 75	75 mcg	100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	5909991051327	83.0	11,32	11,52	0,83	344 332	2 582 489
EUTHYROX N 100	100 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051419	83.0	6,34	7,68	0,82	674 177	3 370 884
EUTHYROX N 100	100 mcg	100 tabl. (4 blist. po 25 szt.)	5909991051426	83.0	12,08	15,36	0,83	292 065	2 920 651
EUTHYROX N 125	125 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051518	83.0	7,18	9,60	0,83	377 473	2 359 209
EUTHYROX N 125	125 mcg	100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	5909991051525	83.0	14,36	18,69	0,78	127 026	1 587 828
EUTHYROX N 150	150 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051617	83.0	8,27	11,31	0,80	171 464	1 285 982
EUTHYROX N 150	150 mcg	100 tabl. (10 blist. po 10 szt.)	5909991051624	83.0	15,16	20,05	0,63	53 221	798 308
EUTHYROX N 175	175 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051716	83.0	9,48	12,95	0,77	97 195	850 457
EUTHYROX N 200	200 mcg	50 tabl. (2 blist. po 25 szt.)	5909991051815	83.0	10,20	13,96	0,69	45 832	458 316
Wolarex	200 mcg	90 szt.	5909991044862	83.0	20,36	25,91	0,73	0	0
Wolarex	175 mcg	90 szt.	5909991044626	83.0	17,81	22,87	0,74	0	0
Wolarex	150 mcg	90 szt.	5909991044183	83.0	15,27	19,82	0,76	0	0

Nazwa	Dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena NFZ za mg	Sprzedaż opakowań 03.2014-02.2015	Sprzedaż mg 03.2014-02.2015
Wolarex	125 mcg	90 szt.	5909991043889	83.0	12,73	16,77	0,78	0	0
Wolarex	75 mcg	90 szt.	5909991043384	83.0	7,63	10,37	0,83	0	0
Wolarex	100 mcg	90 szt.	5909991042967	83.0	10,17	13,70	0,81	0	0
Wolarex	25 mcg	90 szt.	5909991042738	83.0	2,54	3,46	0,12	0	0
Wolarex	50 mcg	90 szt.	5909991042486	83.0	5,08	6,91	0,82	0	0
Letrox 125 mikrogramów	0,125 mg	50 tabl.	5909991107307	83.0	7,06	9,60	0,83	30 277	189 231
Letrox 75 mikrogramów	0,075 mg	50 tabl.	5909991107260	83.0	4,23	5,76	0,68	74 715	280 181

### 14.3. Parametry modelu

Zestawienie parametrów uwzględnionych w obliczeniach przy wybranych ustawieniach znajduje się na zakładkach *Parameters* w arkuszach kalkulacyjnych dla dostosowanych do warunków polskich modeli.



## 14.4. Walidacja wewnętrzna

Tabela 132.  
Walidacja wewnętrzna modelu IPI-N\*

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Horizont czasowy	Time horizon	40 lat	20 lata	PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	IPI Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 3,412	QALY ↓	PEMBR QALY: 3,292
				IPI QALY: 2,769	QALY ↓	IPI QALY: 2,677
				PEMBR PFS: 1,095	PFS ↓	PEMBR PFS: 1,086
				IPI PFS: 0,669	PFS ↓	IPI PFS: 0,656
				PEMBR OS: 3,952	OS ↓	PEMBR OS: 3,813
		IPI OS: 3,224	OS ↓	IPI OS: 3,117		
		40 lat	0 lat	PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	PEMBR Koszt całkowity: 0 zł
				IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	IPI Koszt całkowity: 0 zł
				PEMBR QALY: 3,412	QALY ↓↓	PEMBR QALY: 0
				IPI QALY: 2,769	QALY ↓↓	IPI QALY: 0
				PEMBR PFS: 1,095	PFS ↓↓	PEMBR PFS: 0
				IPI PFS: 0,669	PFS ↓↓	IPI PFS: 0
PEMBR OS: 3,952	OS ↓↓			PEMBR OS: 0		
IPI OS: 3,224	OS ↓↓	IPI OS: 0				

Koszty działań niepożądanych	Adverse events costs	Include costs	Not include costs (0)	PEMBR Koszt leczenia działań niepożądanych: 160 zł	Koszt leczenia działań niepożądanych ↓	PEMBR Koszt leczenia działań niepożądanych: 0 zł
				IPI Koszt leczenia działań niepożądanych: 67 zł	Koszt leczenia działań niepożądanych ↓	IPI Koszt leczenia działań niepożądanych: 0 zł
				PEMBR QALY: 3,412	QALY =	PEMBR QALY: 3,412
				IPI QALY: 2,769	QALY =	IPI QALY: 2,769
				PEMBR PFS: 1,095	PFS =	PEMBR PFS: 1,095
				IPI PFS: 0,669	PFS =	IPI PFS: 0,669
				PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł
				IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku =	IPI Koszt podania leku: 273 081 zł
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	IPI Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 3,412	QALY =	PEMBR QALY: 3,412
		5%	0%	IPI QALY: 2,769	QALY =	IPI QALY: 2,769
				PEMBR PFS: 1,095	PFS =	PEMBR PFS: 1,095
				IPI PFS: 0,669	PFS =	IPI PFS: 0,669
				PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku ↑	PEMBR Koszt podania leku: 282 604 zł
				IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku ↑	IPI Koszt podania leku: 274 068 zł
				PEMBR Koszt całkowity: 368 202 zł	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: 355 330 zł
		5%	7%	IPI Koszt całkowity: 355 994 zł	Koszt całkowity ↓	IPI Koszt całkowity: 347 903 zł
				PEMBR QALY: 3,412	QALY =	PEMBR QALY: 3,412

			IPI QALY: 2,769	QALY =	IPI QALY: 2,769
			PEMBR PFS: 1,095	PFS =	PEMBR PFS: 1,095
			IPI PFS: 0,669	PFS =	IPI PFS: 0,669
			PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku ↓	PEMBR Koszt podania leku: 270 021 zł
			IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku ↓	IPI Koszt podania leku: 272 701 zł
			PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł
			IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku =	IPI Koszt podania leku: 273 081 zł
			PEMBR QALY: 3,412	QALY ↑	PEMBR QALY: 4,348
			IPI QALY: 2,769	QALY ↑	IPI QALY: 3,494
			PEMBR PFS: 1,095	PFS ↑	PEMBR PFS: 1,224
			IPI PFS: 0,669	PFS ↑	IPI PFS: 0,747
			PEMBR OS: 3,952	OS ↑	PEMBR OS: 5,023
			IPI OS: 3,224	OS ↑	IPI OS: 4,055
			PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł
			IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku =	IPI Koszt podania leku: 273 081 zł
			PEMBR QALY: 3,412	QALY ↓	PEMBR QALY: 2,812
			IPI QALY: 2,769	QALY ↓	IPI QALY: 2,302
			PEMBR PFS: 1,095	PFS ↓	PEMBR PFS: 1,000
			IPI PFS: 0,669	PFS ↓	IPI PFS: 0,619
			PEMBR OS: 3,952	OS ↓	PEMBR OS: 3,265
			IPI OS: 3,224	OS ↓	IPI OS: 2,690
<b>Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych</b>	<b>Outcomes discount rate</b>	<b>3,50%</b>	<b>0%</b>		
		<b>3,50%</b>	<b>7%</b>		

				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	IPI Koszt całkowity: ██████████
		60,1	50	PEMBR QALY: 3,412	QALY ↑	PEMBR QALY: 3,701
				IPI QALY: 2,769	QALY ↑	IPI QALY: 2,991
				IPI PFS: 0,669	PFS ↑	IPI PFS: 0,670
				PEMBR OS: 3,952	OS ↑	PEMBR OS: 4,275
				IPI OS: 3,224	OS ↑	IPI OS: 3,472
Średni wiek	Mean age			PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				██████████	Koszt całkowity ↓	IPI Koszt całkowity: ██████████
		60,1	70	PEMBR QALY: 3,412	QALY ↓	PEMBR QALY: 2,996
				IPI QALY: 2,769	QALY ↓	IPI QALY: 2,449
				PEMBR PFS: 1,095	PFS ↓	PEMBR PFS: 1,094
				IPI PFS: 0,669	PFS ↓	IPI PFS: 0,666
				PEMBR OS: 3,952	OS ↓	PEMBR OS: 3,486
				IPI OS: 3,224	OS ↓	IPI OS: 2,867
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	IPI Koszt całkowity: ██████████
		72,09	60	PEMBR QALY: 3,412	QALY =	PEMBR QALY: 3,412
				IPI QALY: 2,769	QALY =	IPI QALY: 2,769
				PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku ↓	PEMBR Koszt podania leku: 227 573 zł
				IPI Koszt podania leku:	Koszt podania leku ↓	IPI Koszt podania leku:

			273 081 zł		227 283 zł
			PEMBR OS: 3,952	OS =	PEMBR OS: 3,952
			IPI OS: 3,224	OS =	IPI OS: 3,224
			PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
			IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	IPI Koszt całkowity: ██████████
			PEMBR QALY: 3,412	QALY =	PEMBR QALY: 3,412
			IPI QALY: 2,769	QALY =	IPI QALY: 2,769
	<b>72,09</b>	<b>85</b>	PEMBR Koszt podania leku: 273 429 zł	Koszt podania leku ↑	PEMBR Koszt podania leku: 322 395 zł
			IPI Koszt podania leku: 273 081 zł	Koszt podania leku ↑	IPI Koszt podania leku: 321 985 zł
			PEMBR OS: 3,952	OS =	PEMBR OS: 3,952
			IPI OS: 3,224	OS =	IPI OS: 3,224
			PEMBR LY: 3,952	LY =	PEMBR LY: 3,952
			IPI LY : 3,224	LY =	IPI LY : 3,224
			PEMBR QALY: 3,412	QALY ↓↓	PEMBR QALY: 0
			IPI QALY: 2,769	QALY ↓↓	IPI QALY: 0
	<b>Default</b>	<b>0</b>	PEMBR PFS: 1,095	PFS =	PEMBR PFS: 1,095
			IPI PFS: 0,669	PFS =	IPI PFS: 0,669
			PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
			IPI Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	IPI Koszt całkowity: ██████████
			PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
	<b>Default</b>	<b>1</b>	IPI Koszt całkowity:	Koszt całkowity =	IPI Koszt całkowity:

Wartości użyteczności

Utilities

PEMBR QALY: 3,412	QALY ↑	PEMBR QALY: 3,952
IPI QALY: 2,769	QALY ↑	IPI QALY: 3,224
PEMBR PFS: 1,095	PFS =	PEMBR PFS: 1,095
IPI PFS: 0,669	PFS =	IPI PFS: 0,669
PEMBR OS: 3,952	OS =	PEMBR OS: 3,952
IPI OS: 3,224	OS =	IPI OS: 3,224

\* w tabeli zaprezentowano wyniki walidacji w porównaniu pembrolizumabu względem ipilimumabu w wariacie z uwzględnieniem RSS

↑,↓ nieznaczna zmiana wartości (wzrost, spadek)

↑↑,↓↓ duża zmiana wartości (wzrost, spadek)

= brak zmiany

Tabela 133.  
Walidacja wewnętrzna modelu IPI-R\*

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy				
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe			
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany		
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████		
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	CTH Koszt całkowity: ██████████		
Horyzont czasowy	Time horizon	40 lat	20 lata	PEMBR QALY: 2,498	QALY ↓	PEMBR QALY: 2,407		
				CTH QALY: 0,815	QALY ↓	CTH QALY: 0,807		
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↓	PEMBR PFS: 0,710		
				PEMBR OS: 2,980	OS ↓	PEMBR OS: 2,873		
						CTH OS: 1,027	OS ↓	CTH OS: 1,018
		40 lat	0 lat	PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	PEMBR Koszt całkowity: 0 zł		
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓↓	CTH Koszt całkowity: 0 zł		

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				PEMBR QALY: 2,498	QALY ↓↓	PEMBR QALY: 0
				CTH QALY: 0,815	QALY ↓↓	CTH QALY: 0
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↓↓	PEMBR PFS: 0
				CTH PFS: 0,319	PFS ↓↓	CTH PFS: 0
				PEMBR OS: 2,980	OS ↓↓	PEMBR OS: 0
				CTH OS: 1,027	OS ↓↓	CTH OS: 0
				PEMBR Koszt leczenia działań niepożądanych: 224zł	Koszt leczenia działań niepożądanych ↓	PEMBR Koszt leczenia działań niepożądanych: 0 zł
				CTH Koszt leczenia działań niepożądanych: 673 zł	Koszt leczenia działań niepożądanych ↓	CTH Koszt leczenia działań niepożądanych: 0 zł
Koszty działań niepożądanych	Adverse events costs	Include costs	Not include costs (0)	PEMBR QALY: 2,498	QALY =	PEMBR QALY: 2,498
				CTH QALY: 0,815	QALY =	CTH QALY: 0,815
				PEMBR PFS: 0,743	PFS =	PEMBR PFS: 0,743
				CTH PFS: 0,319	PFS =	CTH PFS: 0,319
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku =	CTH Koszt podania leku: 2 792 zł
Stopa dyskontowa dla kosztów	Costs discount rate	5%	0%	PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	CTH Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 2,498	QALY =	PEMBR QALY: 2,498
				CTH QALY: 0,815	QALY =	CTH QALY: 0,815
				PEMBR PFS: 0,743	PFS =	PEMBR PFS: 0,743



Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				CTH PFS:0,319	PFS =	CTH PFS:0,319
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku ↑	PEMBR Koszt podania leku: 247 110 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku ↑	CTH Koszt podania leku: 2 835 zł
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	CTH Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 2,498	QALY =	PEMBR QALY: 2,498
				CTH QALY: 0,815	QALY =	CTH QALY: 0,815
		5%	7%	PEMBR PFS: 0,743	PFS =	PEMBR PFS: 0,743
				CTH PFS:0,319	PFS =	CTH PFS:0,319
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku ↓	PEMBR Koszt podania leku: 238 315 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku ↓	CTH Koszt podania leku: 2 777 zł
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku =	CTH Koszt podania leku: 2 792 zł
Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych	Outcomes discount rate	3,50%	0%	PEMBR QALY: 2,498	QALY ↑	PEMBR QALY: 3,173
				CTH QALY: 0,815	QALY ↑	CTH QALY: 0,892
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↑	PEMBR PFS: 0,850
				CTH PFS:0,319	PFS ↑	CTH PFS:0,323
				PEMBR OS: 2,980	OS ↑	PEMBR OS:3,774

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
				CTH OS: 1,027	OS ↑	CTH OS:1,119
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku =	PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku =	CTH Koszt podania leku: 2 792 zł
		3,50%	7%	PEMBR QALY: 2,498	QALY ↓	PEMBR QALY: 2,069
				CTH QALY: 0,815	QALY ↓	CTH QALY: 0,760
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↓	PEMBR PFS: 0,682
				CTH PFS:0,319	PFS ↓	CTH PFS: 0,315
				PEMBR OS: 2,980	OS ↓	PEMBR OS: 2,475
				CTH OS: 1,027	OS ↓	CTH OS: 0,961
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	CTH Koszt całkowity: ██████████
		60,1	50	PEMBR QALY: 2,498	QALY ↑	PEMBR QALY: 2,598
				CTH QALY: 0,815	QALY ↑	CTH QALY: 0,828
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↑	PEMBR PFS: 0,752
				PEMBR OS: 2,980	OS ↑	PEMBR OS:3,096
				CTH OS: 1,027	OS ↑	CTH OS: 1,042
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
		60,1	70	CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	CTH Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 2,498	QALY ↓	PEMBR QALY: 2,348

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Waga	Body weight (kg)	72,09	60	CTH QALY: 0,815	QALY ↓	CTH QALY: 0,794
				PEMBR PFS: 0,743	PFS ↓	PEMBR PFS: 0,729
				PEMBR OS: 2,980	OS ↓	PEMBR OS: 2,806
				CTH OS: 1,027	OS ↓	CTH OS: 1,003
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↓	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	CTH Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR QALY: 2,498	QALY =	PEMBR QALY: 2,498
				CTH QALY: 0,815	QALY =	CTH QALY: 0,815
				PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku ↓	PEMBR Koszt podania leku: 200 337 zł
				CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku =	CTH Koszt podania leku: 2 792 zł
		PEMBR OS: 2,980	OS =	PEMBR OS: 2,988		
		CTH OS: 1,027	OS =	CTH OS: 1,027		
		PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity ↑	PEMBR Koszt całkowity: ██████████		
		CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	CTH Koszt całkowity: ██████████		
		PEMBR QALY: 2,498	QALY =	PEMBR QALY: 2,498		
		CTH QALY: 0,815	QALY =	CTH QALY: 0,815		
		PEMBR Koszt podania leku: 240 705 zł	Koszt podania leku ↑	PEMBR Koszt podania leku: 283 811 zł		
		CTH Koszt podania leku: 2 792 zł	Koszt podania leku =	CTH Koszt podania leku: 2 792 zł		

Parametr testowy		Wartość parametru		Oceniany wynik analizy		
Opis	Nazwa	Ustawienia domyślne	Ustawienia testowe	Wyniki przy ustawieniach domyślnych	Ustawienia testowe	
					Oczekiwany wynik	Wynik uzyskany
Wartości użyteczności	Utilities	Default	0	PEMBR OS: 2,980	OS =	PEMBR OS: 2,980
				CTH OS: 1,027	OS =	CTH OS: 1,027
				PEMBR LY: 2,980	LY =	PEMBR LY: 2,980
				CTH LY: 1,027	LY =	CTH LY: 1,027
				PEMBR QALY: 2,498	QALY ↓	PEMBR QALY: 0
				CTH QALY: 0,815	QALY ↓	CTH QALY: 0
				PEMBR PFS: 0,743	PFS =	PEMBR PFS: 0,743
				CTH PFS: 0,319	PFS =	CTH PFS: 0,319
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	CTH Koszt całkowity: ██████████
				PEMBR Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	PEMBR Koszt całkowity: ██████████
				CTH Koszt całkowity: ██████████	Koszt całkowity =	CTH Koszt całkowity: 43 424 zł
				PEMBR QALY: 2,498	QALY ↑	PEMBR QALY: 2,980
				CTH QALY: 0,815	QALY ↑	CTH QALY: 1,027
				PEMBR PFS: 0,743	PFS =	PEMBR PFS: 0,743
				CTH PFS: 0,319	PFS =	CTH PFS: 0,319
				PEMBR OS: 2,980	OS =	PEMBR OS: 2,980
				CTH OS: 1,027	OS =	CTH OS: 1,027

\* w tabeli zaprezentowano wyniki walidacji w wariancie z uwzględnieniem RSS

↑, ↓ nieznaczna zmiana wartości (wzrost, spadek)

↑↑, ↓↓ duża zmiana wartości (wzrost, spadek)

= brak zmiany



## 14.5. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 134.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja rok	Kraj	Model	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne	
							Średnia	95% przedział ufności
							IPI	
							Średnie przeżycie [lata]	2,88 (2,63-3,19)
							QALY	1,76 (1,62-1,96)
							BSC	
							Średnie przeżycie [lata]	1,0 (0,98-1,03)
							QALY	0,62 (0,59-0,65)
							Wyniki inkrementalne	
							Średnie przeżycie [lata]	1,88 (1,62-2,20)
							QALY	1,14 (1,01-1,34)
							ICER [\$]	78 218/zyskany rok życia -
							ICUR [\$]	128 656/zyskane QALY -
							Interwencja	QALY zyskane ICER [\$]
							Wyniki w horyzoncie dożywnym	
							DTIC	0,3 -
							WEM	0,72 353 993 <sup>p</sup>
							WEM -> IPI	1,34 158 139 <sup>p</sup>

Publikacja rok	Kraj	Model	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne				
		drzewo dla leczenia IPI)					Wyniki tylko dla pierwszego roku po rozpoczęciu leczenia				
							DTIC	0,26	-		
							WEM	0,46	471 702		
							DAB	DTIC	WEM – z efektem klasy	WEM – bez efektu klasy	
							Lata życia bez progresji	0,9230	0,4513	0,9230	0,9008
							Lata życia po progresji	1,2074	1,4492	1,2074	1,1608
							Lata życia	2,1305	1,9005	2,1305	2,0616
							QALY	1,5256	1,3201	1,5256	1,4770
							Wyniki inkrementalne (vs dabrafenib)				
						DAB vs DTIC i WEM	DTIC	WEM – z efektem klasy		WEM – bez efektu klasy	
							Koszt [CAD]/ zyskany rok życia bez progresji	158 175	DAB – terapia dominująca	DAB – terapia dominująca	
							Koszt [CAD]/ zyskany rok życia	324 459	DAB – terapia dominująca	DAB – terapia dominująca	
							Koszt [CAD]/ zyskane QALY	363 136	DAB – terapia dominująca	DAB – terapia dominująca	
Delea 2015 [70]	Kanada	Partitioned-survival analysis model <sup>a</sup>	Płatnika publicznego / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 5%	5-letni	Pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAF V600, uprzednio nieleczeni, z czerniakiem przerzutowym lub nieoperacyjnym.	DAB vs DTIC i WEM					



Publikacja rok	Kraj	Model	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne		
Fleeman 2015 [113]	Wielka Brytania	Model Markowa (długość cyklu: 1 tydzień)	Płatnika publicznego / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	Dożywni (30 lat)	Pacjenci uprzednio nieleczeni z nieoperacyjnym, zaawansowanym czerniakiem lub czerniakiem przerzutowym z mutacją BRAF V600.	DAB vs DTIC	ICER: 112 727 £ / zyskane QALY		
Beale 2013 [72]	Wielka Brytania	Model Markowa (długość cyklu: 1 tydzień)	Płatnika publicznego / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	30 lat	Pacjenci uprzednio nieleczeni z czerniakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym z mutacją BRAF V600; 90% pacjentów miało zdiagnozowany 4 stopień w skali AJCC	WEM jako 1 linia leczenia vs DTIC	ICER: 129 962 £ / zyskane QALY		
Giannopoulos 2015 [145]	Wielka Brytania	Model semi Markowa (długość cyklu: 1 tydzień)	Płatnika publicznego / Brak danych o dyskontowaniu	Brak danych o długości horyzontu czasowego	Pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym, uprzednio nieleczeni. Dwie grupy: 1. Pacjenci z mutacją BRAF V600, możliwość leczenia IPI, DTIC lub WEM jako 1. linią leczenia, 2. Pacjenci bez mutacji BRAF V600, możliwość leczenia IPI lub DTIC jako 1. linią leczenia.	IPI vs DTIC oraz IPI vs WEM	ICER [£] / QALY zyskane (IPI vs DTIC; model z leczeniem sekwencyjnym)		41 016
							ICER [£] / QALY zyskane (IPI vs DTIC; model z trzema stanami)		47 899
							ICER [£] / QALY zyskane (IPI vs WEM; populacja z mutacją BRAF V600; model z trzema stanami)		28 642
Lee 2012	Wielka	Model semi-	Brak danych o	Brak	Pacjenci z	IPI vs BSC <sup>a</sup>	IPI	BSC	

Publikacja rok	Kraj	Model	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne		
abstrakt [86]	Brytania	Markowa	perspektywie i dyskontowaniu	danych o długości horyzontu czasowego	czerniakiem przerzutowym, wcześniej leczeni		Zyskane lata życia	2,77	1,07
							QALY	2,06	0,82
							ICER [£]	-	65 303
NICE 2012 (TA 268) [69]	Wielka Brytania	Model Markowa (długość cyklu: 1 dzień przez pierwsze 5 lat; 1 tydzień przez kolejne 25 lat)	Płatnika publicznego / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	Dożywności (30 lat)	Pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym, uprzednio leczeni	IPI vs BSC <sup>a</sup> (gp100)	ICER = 46 739 £/ zyskane QALY		
NICE 2014 (TA 319) [59]	Wielka Brytania	Model semi-Markowa	Płatnika publicznego, społeczna / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	Dożywności (40 lat)	Pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub przerzutowym, uprzednio nieleczeni. Dwie grupy: 1. Pacjenci z mutacją BRAF V600, możliwość leczenia IPI, DTIC lub WEM jako 1. linią leczenia, 2. Pacjenci bez mutacji BRAF V600, możliwość leczenia IPI lub DTIC jako 1. linią leczenia.	IPI vs DTIC lub WEM	ICER [£] / zyskane QALY	DTIC 47 899	WEM 28 642

- a) BSC – (Best Supportive Care) leczenie bez użycia aktywnej chemioterapii  
b) Wemurafenib vs dakarbazyna  
c) Wemurafenib vs wemurafenib + ipilimumab  
d) Model oparty na krzywych przeżycia

## 14.6. Opis obowiązujących programów lekowych

## LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY (ICD-10 C43)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia (w tym- immunoterapii);</p> <p>5) wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>7) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>8) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG <math>\leq 500</math> ms;</p> <p>9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <p>a) liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>,</p> <p>b) liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>,</p> <p>c) liczba płytek <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math>,</p> <p>d) stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),</p>	<p>1. Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (cztery tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach-wieczorem.</p> <p>2. Każdy cykl leczenia obejmuje 28 dni – 224 tabletki. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP1A2 lub CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p>Postępowanie w przypadku objawowych reakcji niepożądanych na lek lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki wemurafenibu, czasowego przerwania leczenia lub jego zakończenia. Nie zaleca się zmieniać dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Kryteria i sposób modyfikacji dawkowania są określone w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <p>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu);</p> <p>10) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>11) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>12) badanie tomografii komputerowej głowy;</p> <p>13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</p> <p>14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>15) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją</p>

<p>e) stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (górną granicą normy),</p> <p>f) aktywność AST/ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,</p> <p>g) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl);</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>11) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie;</p> <p>12) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>13) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry;</p> <p>14) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do programu przed dniem 1 marca 2015 r. nie wymagają ponownej kwalifikacji i są z niego wyłączani jedynie w przypadku spełnienia któregośkolwiek kryterium, opisanego w ust. 3 niniejszego programu tj. kryteria wyłączenia z programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <p>1) progresja choroby;</p>		<p>fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>16) ocena przedmiotowa całej skóry;</p> <p>17) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych;</p> <p>18) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni;</p> <p>2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>3) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);</p> <p>4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni;</p> <p>5) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni;</p> <p>6) badania obrazowe umożliwiające ocenę</p>
--	--	---

<p>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>4) utrzymująca się/ nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów WHO;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;</p> <p>8) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na udział w programie.</p>		<p>odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST ( co dwa 28-dniowe cykle leczenia, tj. co 56 dni - ważność badania 14 dni, czyli przedział czasowy co 6-10 tygodni).</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

## LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH IPILIMUMABEM (ICD-10 C43)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</li> <li>2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu);</li> <li>3) rozpoczynanie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie);</li> <li>4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</li> <li>5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</li> <li>6) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu;</li> <li>8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia)</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.</li> </ul> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawka całkowita w mg ÷ 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.</li> </ul> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objętość wlewu w ml ÷ 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.</li> </ul>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka;</li> <li>2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórce);</li> <li>3) pomiar masy ciała;</li> <li>4) pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>5) ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>6) badania laboratoryjne:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</li> <li>b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, mocznik, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, kwas moczowy, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</li> <li>c) badanie ogólne moczu.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia;</li> </ol>

<p>o wartościach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba płytek <math>\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}</math>,</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math> (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych),</li> <li>stężenie kreatyniny <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math> (górną granicą normy),</li> <li>aktywność aminotransferaz AST/ALT <math>\leq 2,5 \times \text{GGN}</math> u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times \text{GGN}</math> u pacjentów z przerzutami do wątroby,</li> <li>stężenie bilirubiny <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math> (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż <math>3,0 \text{ mg/dl}</math>).</li> </ol> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie:</b></p> <p>Leczenie – w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści – może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10.). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby według kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerywane.</p> <p>Kryteria immunologicznej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>irCR – całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórny oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji;</li> </ul>	<p>Nie zaleca się zmniejszania dawki ani modyfikacji dawkowania ipilimumabu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) pomiar masy ciała;</li> <li>3) pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>4) ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>5) badania laboratoryjne:       <ol style="list-style-type: none"> <li>badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek,</li> <li>parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu), TSH i wolna T4,</li> <li>badanie ogólne moczu;</li> </ol> </li> <li>6) ocena zdarzeń niepożądanych.</li> </ol> <p>Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane przed każdym podaniem leku. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych w fazie indukcji były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki ipilimumabu.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> </ol>
--	--	--



<ul style="list-style-type: none"> <li>- irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu <math>\geq 50\%</math> względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;</li> <li>- irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD;</li> <li>- irPD – zwiększenie zaawansowania guza o <math>\geq 25\%</math> względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórą oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji.</li> </ul> <p>Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.</p> <p>W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 2</math> niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</li> <li>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu <math>\geq 3</math>;</li> <li>3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 3</math> dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.</li> </ol> <p>Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia <math>\leq 1</math> a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania</p>		<ol style="list-style-type: none"> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	--	---

<p>wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.</p> <p>Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu <math>\geq 3</math> niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</li> <li>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia <math>\geq 4</math> z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;</li> <li>3) aktywność AST lub ALT <math>&gt;8</math> GGN;</li> <li>4) stężenie bilirubiny całkowitej <math>&gt; 5</math> GGN;</li> <li>5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia <math>\geq 4</math>;</li> <li>6) jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia <math>\geq 2</math>, które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia <math>\leq 1</math> w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;</li> <li>2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;</li> <li>4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek</li> </ol>		
---	--	--

<p>leczenie eksperymentalne);</p> <p>5) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami – potwierdzoną chorobą zapalną jelit w wywiadzie (w tym – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), objawową chorobą układową w wywiadzie (np. reumatoidalne zapalenie stawów, postępująca twardzina uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie naczyń), zaburzenia neuropatyczne pochodzenia autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo lub miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</p> <p>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy in situ);</p> <p>8) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);</p> <p>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów;</p> <p>10) chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		
---	--	--

## LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY DABRAFENIBEM (ICD-10 C43)

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) rozpoznanie nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry;</p> <p>2) potwierdzenie mutacji <i>BRAF V600</i> w komórkach nowotworowych za pomocą zwalidowanego testu;</p> <p>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</p> <p>4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry z wyjątkiem uzupełniającego leczenia (w tym - immunoterapii);</p> <p>4) wiek <math>\geq 18</math> lat;</p> <p>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO;</p> <p>6) wielkość odstępu QTc w badaniu EKG <math>\leq 500</math> ms;</p> <p>7) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające rozpoczęcie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>liczba białych krwinek <math>\geq 2000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>,</li> <li>liczba płytek <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math>,</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl (możliwe przetoczenie KKCz),</li> <li>stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN,</li> <li>aktywność AST/ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i <math>\leq 5 \times</math> GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby,</li> </ol>	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania prowadzone są zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przed włączeniem leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia;</li> <li>2) ocena obecności mutacji <i>BRAF V600</i>;</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</li> <li>9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu);</li> <li>10) elektrokardiogram (EKG);</li> <li>11) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia;</li> <li>12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej;</li> <li>14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy;</li> <li>15) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>16) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, z ewentualną dokumentacją fotograficzną zmian nowotworowych na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>17) ocena przedmiotowa całej skóry;</li> <li>18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową</li> </ol>

<p>g) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl);</p> <p>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>9) niestosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>10) wykluczenie współistniejącego innego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworów złośliwych skóry innych niż czerniak;</p> <p>11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek;</p> <p>12) brak schorzeń towarzyszących lub zaburzeń uniemożliwiających leczenie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby;</li> <li>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</li> <li>4) utrzymująca się lub nawracająca nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria) z wyjątkiem wtórnych nowotworów skóry;</li> </ol>		<p>ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych,</p> <p>19) badanie odbytu (u obu płci) i narządów miednicy mniejszej (u kobiet);</p> <p>20) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku).</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni;</li> <li>2) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych z przerzutami do OUN co 6-10 tygodni;</li> <li>3) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, dokumentacja fotograficzna zmian na skórze, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej;</li> <li>4) ocena skóry w kierunku występowania raków płaskonabłonkowych według opisu w Charakterystyce Produktu Leczniczego wykonywana przez specjalistę onkologii klinicznej lub chirurgii onkologicznej (w przypadkach wątpliwych – konsultacja dermatologiczna);</li> <li>5) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) według Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni;</li> <li>6) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni;</li> <li>7) pomiar temperatury ciała;</li> <li>8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 6-10 tygodni);</li> <li>9) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia (w uzasadnionych przypadkach).</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p>
--	--	---

<p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancje pomocnicze;  6) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO;  7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;  8) rezygnacja pacjenta – wycofanie zgody na leczenie.</p>		<p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;  2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
---	--	---

