

Niwolumab (Opdivo[®])
w leczeniu dorosłych pacjentów
z czerniakiem skóry lub błon śluzo-
wych w stadium zaawansowania III
(nieoperacyjny) lub IV
– analiza ekonomiczna –

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2015 r.



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	6
Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel analizy	12
2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	13
2.1. Populacja	13
2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencją)	13
2.3. Technologie opcjonalne (komparatory)	13
2.4. Wyniki (punkty końcowe)	15
3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
4. Metodyka analizy ekonomicznej	19
4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej	19
4.2. Perspektywa	19
4.3. Horyzont czasowy	19
4.4. Dyskontowanie	20
4.5. Technika analityczna	20
4.6. Struktura modelu	21
4.7. Walidacja modelu	24
5. Parametry modelu – 1. linia leczenia (chorzy wcześniej nie leczeni)	25
5.1. Sekwencje schematów leczenia	25
5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej: 1. linia leczenia	25
5.2.1. <i>Niwolumab vs dakarbazyna; BRAF(-)</i>	25
5.2.2. <i>Niwolumab vs wemurafenib; BRAF(+)</i>	26
5.2.3. <i>Niwolumab vs dabrafenib; BRAF(+)</i>	28
5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu; BRAF(-) i BRAF(+)	28
5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu	28
5.4.1. <i>Niwolumab i dakarbazyna; BRAF(-)</i>	29
5.4.2. <i>Wemurafenib; BRAF(+)</i>	33
5.4.3. <i>Dabrafenib; BRAF(+)</i>	35
5.4.4. <i>Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu</i>	36
5.5. Bezpieczeństwo	38
5.5.1. <i>Zdarzenia niepożądane</i>	38
5.5.2. <i>Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności</i>	39
5.6. Koszty	41
5.6.1. <i>Koszt jednostkowy produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)</i>	41
5.6.2. <i>Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w Polsce</i>	42
5.6.3. <i>Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce</i>	42

5.6.4.	Koszty podania leków w ramach chemioterapii	43
5.6.5.	Koszty diagnostyki w ramach aktualnych programów lekowych	43
5.6.6.	Koszty diagnostyki w programie lekowym dla niwolumabu	44
5.6.7.	Koszty diagnostyki w ramach chemioterapii	48
5.6.8.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	48
5.7.	Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne	49
5.8.	Użyteczności	52
6.	Parametry modelu –2. linia leczenia (chorzy wcześniej leczeni)	54
6.1.	Sekwencje schematów leczenia	54
6.2.	Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej: 2. lub kolejna linia leczenia	54
6.2.1.	Niwolumab vs ipilimumab	54
6.3.	Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	55
6.4.	Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu	56
6.4.1.	Wyniki analizy klinicznej	57
6.4.2.	PFS i OS dla niwolumab	57
6.4.3.	PFS i OS dla ipilimumabu	58
6.4.4.	Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu	58
6.5.	Bezpieczeństwo	59
6.5.1.	Zdarzenia niepożądane	59
6.5.2.	Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności	60
6.6.	Koszty	60
6.6.1.	Koszt jednostkowe produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)	61
6.6.2.	Koszty jednostkowe (1 mg) ipilimumabu	61
6.6.3.	Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych	61
6.6.4.	Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach programów lekowych	61
6.6.5.	Koszty jednostkowe opieki paliatywnej	61
6.7.	Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne	61
6.8.	Użyteczności	61
7.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	64
8.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu; 1. linia leczenia	65
9.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu; 2. linia leczenia	68
10.	Wyniki analizy ekonomicznej – 1. linia leczenia (chorzy wcześniej nie leczeni)	71
10.1.	Analiza podstawowa – 1. linia leczenia	71
10.2.	Analiza dodatkowa I – 1. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	74
10.3.	Analiza dodatkowa II – 1. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne	76
10.4.	Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, 1. linia leczenia; analiza podstawowa	79
10.4.1.	Analiza wrażliwości: koszty oraz wyniki zdrowotne dla NIVO, 1. linia leczenia	81
10.4.2.	Analiza wrażliwości: NIVO vs DTIC, BRAF(-)	82
10.4.3.	Analiza wrażliwości: NIVO vs komparator uśredniony, BRAF(+) i BRAF(-)	90
10.4.4.	Analiza wrażliwości: NIVO vs WEM, BRAF(+)	98
10.4.5.	Analiza wrażliwości: NIVO vs DBF, BRAF(+)	107
11.	Wyniki analizy ekonomicznej – 2. linia leczenia	116
11.1.	Analiza podstawowa – 2. linia leczenia	116

11.2.	Analiza dodatkowa I – 2. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu	117
11.3.	Analiza dodatkowa II – 2. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne.....	118
11.4.	Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, 2. linia leczenia	119
11.4.1.	Analiza wrażliwości: koszty oraz wyniki zdrowotne dla NIVO, 2. linia leczenia	120
11.4.2.	Analiza wrażliwości: NIVO vs IPI, 2. linia leczenia.....	121
12.	Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego	129
13.	Dyskusja, ograniczenia analizy, wnioski	135
14.	Załączniki	141
14.1.	Badanie ankietowe (sekwencyjność)	141
14.2.	Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku	146
14.2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	146
14.2.2.	Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....	149
14.3.	Wyszukiwanie użyteczności	150
14.3.1.	Strategie wyszukiwania użyteczności	150
14.3.2.	Diagram wyszukiwania użyteczności.....	152
14.3.3.	Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	153
14.4.	Koszty	158
14.4.1.	Koszty dakarbazyny	158
14.4.2.	Koszty wemurafenibu	158
14.4.3.	Koszty dabrafenibu	159
14.4.4.	Koszty ipilimumabu.....	159
14.4.5.	Koszty karboplatyny.....	160
14.4.6.	Koszty paklitakselu	164
14.5.	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla 1. linii leczenia	167
14.6.	Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla 2+ linii leczenia	168
14.7.	Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera	169
14.7.1.	Kod w pakiecie statystycznym R (generowanie krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera).....	169
14.7.2.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dakarbazyny, 1. linia leczenia.....	170
14.7.3.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003, 1. linia leczenia	171
14.7.4.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066, 1. linia leczenia.....	173
14.7.5.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla wemurafenibu (porównanie pośrednie NIVO vs WEM), 1. linia leczenia.....	175
14.7.6.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla wemurafenibu (badanie BRIM-3), 1. linia leczenia	175
14.7.7.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dabrafenibu (porównanie pośrednie NIVO vs DBF), 1. linia leczenia	177
14.7.8.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dabrafenibu (badanie BREAK-3), 1 linia leczenia	178
14.7.9.	Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu (badanie 003), 2+ linia leczenia w modelu	179

14.7.10. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla ipilimumabu (badanie Hodi 2010), 2+ linia leczenia w modelu	180
14.8. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS): zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu w analizie wrażliwości, 1. linia leczenia	182
14.9. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego).....	184
14.10. Koszt oznaczenia mutacji BRAF	186
14.11. Analiza progowa według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji.....	187
14.12. Oszacowanie własne kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem	195
15. Spis tabel	203
16. Spis Wykresów i diagramów	207
17. Piśmiennictwo	209

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
art.	artykuł, jednostka redakcyjna aktów prawnych
BRAF(-)	brak mutacji w genie BRAF
BRAF(+)	obecność mutacji w genie BRAF
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CEA	Analiza koszty-efektywność (ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza koszty-żyteczność (ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik koszty-żyteczność (ang. <i>cost-utility ratio</i>); iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego związanych ze stosowaniem danej technologii medycznej
CZN	cena zbytu netto
d	dzień/doba
DBF	Dabrafenib
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DTIC	Dakarbazyne
Dz.U.	Dziennik Ustaw
ECOG	skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
Exp()	Funkcja wykładnicza (eksponencjalna)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
kg	kilogram
klp	klatka piersiowa
ln	logarytm o podstawie naturalnej
LY	lata życia (ang. <i>Life years</i>)
m.c.	masa ciała
m²	metr kwadratowy (miara powierzchni)
mg	miligram
MRI	Rezonans magnetyczny

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIVO	Niwolumab
NO	nie osiągnięto
Nr	numer
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall survival</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
pkt.	punkt
PLN, zł	Polski Nowy Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość, ang. <i>quality-adjusted life years</i>
r.	rok
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	badanie radiologiczne – rentgen
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
str.	strona
TK	Tomografia komputerowa
TOR	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to objective response</i>)
tys.	tysiąca, tysięcy
Ust.	ustęp, jednostka redakcyjna aktów prawnych
WEM	Wemurafenib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wymagania minimalne	Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na czerniaka skóry w ramach proponowanego programu lekowego leczenia niwolumabem.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

Metodyka i założenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ().

Ocenę opłacalności stosowania niwolumabu (NIVO) przeprowadzono w ramach analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność w dwóch wariantach, uwzględniających dwie populacje chorych. Rozróżnienie na dwie populacje wynikało z dostępności badań klinicznych uwzględniających rozróżnienie. Dodatkowo, w ramach 1. linii leczenia uwzględniono podział na status mutacji w genie BRAF.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono następujące porównania:

- 1. linia leczenia: NIVO vs DTIC (dakarbazylna), NIVO vs WEM (wemurafenib), NIVO vs DBF (dabrafenib), NIVO vs komparator uśredniony (łączne uwzględnienie WEM i DTIC);
- 2. linia leczenia: NIVO vs IPI (ipilimumab).

Schemat leczenia zastosowany w 1. linii leczenia determinuje wybór schematu w 2. linii leczenia, w związku z czym należy mieć na uwadze, że wybór technologii lekowej pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka w Polsce. Przyjęto następujące założenia dotyczące sekwencyjności:

- w populacji chorych BRAF (-) w 1. linii leczenia – chemioterapię opartą na dakarbazynie (DTIC), po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (+) w 1. linii leczenia – wemurafenib i dabrafenib, po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;
- w populacji chorych BRAF (-) i BRAF (+) w 2. linii leczenia – ipilimumab, po niepowodzeniu leczenia – brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna).

Analizę wykonano w 30-letnim horyzoncie czasowym (horyzont dożywności).

Polskie dane kosztowe oszacowano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) finansującego świadczenia w ramach programów lekowych i chemioterapii. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Uwzględniono alternatywne oszacowania kosztów badań diagnostycznych i monitorujących w programie lekowym dla niwolumabu.

Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model Markowa opracowany przez firmę ICON został wykonany w programie MS Excel 2013. W niniejszej analizie dokonano adaptacji przygotowanego modelu do warunków polskich. W modelu przyjęto miesięczne cykle z korektą do połowy cyklu.

Wynikiem są inkrementalne współczynniki koszty-efektywność (ICER) oraz koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające odpowiednio, koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez niwolumab.

Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS.

W celu zbadania wpływu zakresów wartości parametrów wejściowych do modelu na wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy ekonomicznej

1. linia leczenia

Największa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,776 lat życia zdyskontowanych; 57 miesięcy niezyskontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również najskuteczniej zapobiegać progresji choroby (23 miesiące bez progresji; wartość niezyskontowana) (wyniki w zakresie PFS są równe dla NIVO, WEM, DBF, co wynika ze stwierdzonego

w ramach analizy klinicznej braku różnic w PFS). Najkorzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikają z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie ze sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Najslabsze wyniki zdrowotne wynikają ze stosowania dakarbazyny: 0,958 lat życia oraz 0,715 lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

NIVO vs komparator uśredniony, BRAF(-) i BRAF(+)

Niwolumab pozwala na przedłużenie życia o 2,1 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 1,6 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████ w wariacie z RSS i wyższe o 167 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wyniósł ██████ w wariacie z RSS i 78 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od progu opłacalności 119 577 zł/QALY). **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wyniósł ██████ w wariacie z RSS oraz 103 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości progu opłacalności)**

NIVO vs WEM, analiza podstawowa dla subpopulacji z BRAF(+); NIVO vs DBF

Leczenie niwolumabem pozwala na generowanie większych wyników zdrowotnych (1,2-1,3 lat życia, 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość) oraz mniejszych kosztów w horyzoncie dożywoć, co wskazuje, że **wemurafenib oraz dabrafenib są schematami zdominowanymi przez niwolumab (czyli wemurafenib i dabrafenib są zarówno droższe jak i mniej efektywne)**.

NIVO vs DTIC, BRAF(-); analiza podstawowa dla subpopulacji z BRAF(-)

Zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,8 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 2,1 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████ w wariacie z RSS oraz o 447 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wyniósł ██████ w wariacie z RSS oraz 159 tys. zł w wariacie bez RSS. **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wyniósł ██████ w wariacie z RSS oraz 208 tys. zł w wariacie bez RSS.**

2. linia leczenia, NIVO vs IPI

Większa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,1 lat życia zdyskontowanych; 47 miesięcy niezdykontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również skuteczniej zapobiegać progresji choroby (12 miesięcy bez progresji; wartość niezdykontowana). Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów ipilimumabu (██████ w wariacie z RSS i 336 tys. zł w wariacie bez RSS dla niwolumabu vs 296 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe koszty refundacji wynikają z długiego okresu podawania niwolumabu (niwolumab podawany jest do wystąpienia progresji).

Stosowanie niwolumabu (w porównaniu z ipilimumabem) zwiększa liczbę lat życia o 1 rok oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,7 QALY. Stosowanie niwolumabu generowało większe koszty w horyzoncie dożywoć (o ██████ w wariacie z RSS i o 40 tys. zł. w wariacie bez RSS). **W wariacie z RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ██████ natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ██████; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności 119 577 zł/QALY.** W wariacie bez RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł 37 tys. zł/LY, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 55 tys. zł/QALY; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności.

Analizy dodatkowe (ocena wpływu alternatywnych oszacowań kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem)

Zarówno dla 1. jak i 2. linii leczenia analizy dodatkowe wykazały, że alternatywne założenia dotyczące kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym leczenia niwolumabem nie wpływają znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

Wyniki analizy wrażliwości

Dla każdego z porównań analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Wnioski z oceny według Algorytmu oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne opublikowały algorytm, który pozwoliłby zobiektywizować proces oceny opłacalności leków przeciwnowotworowych [81]. Algorytm uwzględnia szereg aspektów (skuteczność, bezpieczeństwo, koszty, jakość dowodów naukowych) ważnych przy ocenie wartości dodanej rozważanego leku.

W porównaniu z dakarbazyną, stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika przede wszystkim z różnic w skuteczności na

korzyść niwolumabu (znaczące wydłużenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego w ramach badania RCT - CA209-066) oraz z akceptowalnego kosztu stosowania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną.

Również w porównaniu z wemurafenibem oraz dabrafenibem, stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika z przewagi niwolumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (różnica w przeżyciu całkowitym została wykazana w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – dakarbazynę [6]). Koszty stosowania niwolumabu są niższe od kosztów stosowania WEM i DBF.

W porównaniu z ipilimumabem (IPI) stwierdzono umiarkowaną wartość dodaną, z którą wiąże się zalecenie aby zastosowany został instrument dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej. Wartość dodana wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego o ponad 6 miesięcy oraz porównywalnego czasu do progresji . **W sytuacji przyjęcia alternatywnych wyników w zakresie mediany PFS (z badania CA209-003: 9,7 miesiąca), wzrasta wartość dodana niwolumabu (finansowanie wysoce uzasadnione). Ważnym aspektem przemawiającym za niwolumabem jest również fakt, że przy zastąpieniu ipilimumabu przez niwolumab koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość mniejszy od proggu opłacalności.**

Wnioski końcowe

Niwolumab jest opłacalną opcją terapeutyczną w porównaniu z większością opcji terapeutycznych w ramach 1. linii leczenia u chorych na czerniaka skóry lub błony śluzowej – wemurafenibem, dabrafenibem oraz komparatorem uśrednionym uwzględniającym łącznie wemurafenib oraz dakarbazynę w populacji BRAF(+) i BRAF(-). W populacji chorych z BRAF(-), dla porównania z dakarbazyną koszt uzyskania dodatkowego roku życia przekroczył próg opłacalności, jednak należy zauważyć, że niwolumab pozwala przedłużyć przeżycie całkowite o niemal 3 lata, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać, za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia. W ramach 2. linii leczenia wykazano, że stosowanie niwolumabu jest opłacalne w porównaniu z aktualną praktyką - ipilimumabem.

1. CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na czerniaka w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe) opisanym w rozdziale 2 (str. 13.)

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb.

2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

2.1. Populacja

W analizie ekonomicznej uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach programu lekowego dla niwolumabu [9]:

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3 (str. 16.)

2.2. Oceniana technologia medyczna (interwencją)

Ocenianą technologią medyczną jest produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) dostępny w dwóch prezentacjach:

- Opdivo®, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 4 ml; kod EAN 5909991220501;
- Opdivo®, niwolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; dawka 0,01 g/ml; opakowanie handlowe 1 fiolka 10 ml; kod EAN 5909991220518.

Szczegółowe informacje o niwolumabie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5] oraz analizie klinicznej [6].

Składając wniosek refundacyjny, podmiot odpowiedzialny aplikuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w monoterapii czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jako leczenie pierwszego lub kolejnego rzutu.

Schemat leczenia zastosowany w 1. linii leczenia determinuje wybór schematu w 2. linii leczenia, w związku z czym należy mieć na uwadze, że wybór technologii lekowej pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 polskich ekspertów klinicznych wskazują, że po niwolumabie zastosowanym w pierwszej linii leczenia największy odsetek pacjentów otrzyma dakarbazynę lub inną chemioterapię opartą na dakarbazynie ([REDACTED]) (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 14.1, str. 141.)

2.3. Technologie opcjonalne (komparatory)

Wybór technologii opcjonalnych został dokonany w oparciu o polskie wytyczne leczenia chorych na czerniaka (szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [5]) oraz w oparciu o badanie kwestionariuszowe przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych prowadzących leczenie chorych na czerniaka skóry i błon śluzowych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 14.1, str. 141.)

1 linia leczenia:

Jako technologię opcjonalną **w populacji chorych BRAF(-)** (z wykluczoną obecnością mutacji w genie BRAF V600) w 1. linii leczenia przyjęto:

- **chemioterapię opartą na dakarbazynie (DTIC), po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab.**

[REDACTED]

Jako technologię opcjonalną **w populacji chorych BRAF (+)** (z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF V600) w 1. linii leczenia przyjęto:

- **analiza podstawowa: wemurafenib (WEM) w ramach programu lekowego [11], po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;**

[REDACTED]

- **wariant dodatkowy: dabrafenib (DBF) w ramach programu lekowego [12], po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab;** Program lekowy dla dabrafenibu obowiązuje od 01.07.2015 r.; w trakcie przeprowadzania badania ankietowego [7] dabrafenib nie był jeszcze stosowany w ramach programu lekowego, jednak prognozowane jest¹, że udział wemurafenibu w grupie pacjentów kwalifikujących się do stosowania wemurafenibu lub dabrafenibu wynosić będzie [REDACTED] natomiast analogiczny udział dabrafenibu wynosić będzie [REDACTED] (szczegóły obliczeń przedstawia [REDACTED] [7]). W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej dabrafenib uwzględniono jako potencjalną przyszłą aktualną praktykę kliniczną (komparator). W analizie ekonomicznej przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia dabrafenibem pacjentom najczęściej podawany będzie ipilimumab (wartość przyjęto jak dla wemurafenibu: [REDACTED] pacjentów według badania ankietowego);

W analizie ekonomicznej uwzględniono również **komparator „uśredniony”**, przyjmując, że niwolumab przejmie część udziałów w liczbie leczonych pacjentów zarówno dakarbazynie jak i wemurafenibowi.² Przeprowadzenie analizy ekonomicznej dla 1. linii leczenia z rozróżnieniem na populacje BRAF(+) i BRAF(-) wynikało z dwóch aspektów: badania kliniczne dotyczyły albo populacji BRAF(-) albo BRAF(+), w rzeczonych populacjach w polskiej praktyce klinicznej stosowane są odmienne technologie medyczne. W sytuacji wnioskowanego wprowadzenia finansowania niwolumabu zarówno w populacji BRAF(-), jak i BRAF(+), należy uznać, że obligatoryjne jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej dla populacji łącznej, uwzględniającej populację pacjentów z BRAF(-), jak i BRAF(+). Porównanie z komparatorem uśrednionym należy traktować jako wariant dodatkowy analizy ekonomicznej.

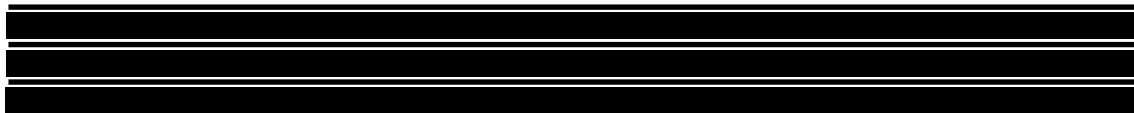
¹ Prognoza przedstawiona przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego [7].

² W analizie wpływu na budżet oszacowano, że w 2015 roku 281 pacjentów leczonych będzie wemurafenibem, natomiast 413 pacjentów leczonych będzie dakarbazyną [7]. Z powyższych danych wynika, że nowi pacjenci leczeni niwolumabem, to w 40,5% (281/(281+413)) pacjenci leczeni aktualnie wemurafenibem oraz w 59,5% (413/(281+413)) pacjenci leczeni aktualnie dakarbazyną.

2. linia leczenia:

Jako technologię opcjonalną **w populacji chorych BRAF(-) i BRAF(+)** w 2. linii leczenia przyjęto:

- **ipilimumab, po niepowodzeniu leczenia – brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna);**



W modelu przyjęto, że w ramach 3. lub kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii niwolumabem/ipilimumabem stosowana będzie opieka paliatywna (jako najlepsze leczenie podtrzymujące).

2.4. Wyniki (punkty końcowe)

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie, którego celem była symulacja przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach modelowania oszacowano przypadające na dożywotni horyzont czasowy z uwzględnieniem dyskontowania, następujące wyniki:

- koszty;
- wyniki zdrowotne: lata życia (LY, ang. *life years*) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*).

Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dyskontowania.

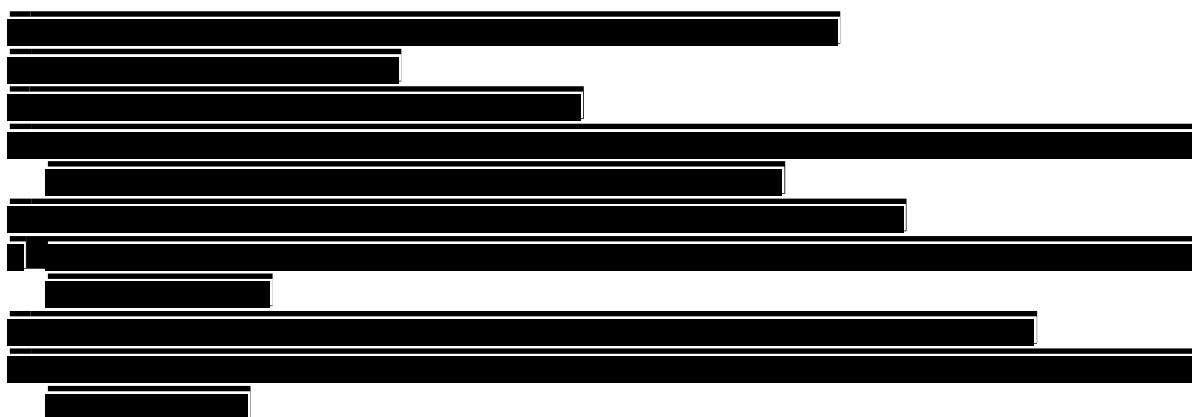
Na podstawie kosztów oraz wyników zdrowotnych wyznaczono koszty inkrementalne oraz współczynniki ICUR (inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność, ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz ICER (inkrementalny współczynnik koszty-efektywność, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

3. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ

Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).

Produkt leczniczy	Opdivo®
Substancja czynna	Niwolumab
Postać	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Prezentacje produktu leczniczego (dawka; opakowanie handlowe; kod EAN)	Prezentacja Opdivo® 40MG (1VLX4ML): 0,01 g/ml; 1 fiol. a 4 ml; kod EAN: 5909991220501 Prezentacja Opdivo® 100MG (1VLX10ML): 0,01 g/ml; 1 fiol. a 10 ml; kod EAN: 5909991220518
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
Kryteria włączenia do programu lekowego	Zgodnie z projektowym programem lekowym [9] Kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem: [REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	Zgodnie z projektowym programem lekowym [9]
Cena zbytu netto	Opdivo® 40MG (1VLX4ML): [REDACTED] Opdivo® 100MG (1VLX10ML): [REDACTED]
Instrument podziału ryzyka	[REDACTED]
Grupa limitowa	Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla niwolumabu
Kryterium utworzenia odrębnej grupy limitowej	Aktualnie w Polsce nie jest finansowana ze środków publicznych technologia lekowa o zbliżonym do niwolumabu mechanizmie działania przy wskazaniach klinicznych do stosowania zgodnych z projektowym programem lekowym i podobnej skuteczności, w związku z czym nie jest spełnione kryterium włączenia do już istniejącej grupy limitowej na podstawie art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji [2]. W analizie klinicznej wykazano, że niwolumab cechuje wyższa skuteczność w porównaniu



4. METODYKA ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o Wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego ([6]).

4.2. Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Porównywane technologie lekowe są finansowane ze środków publicznych w ramach programów lekowych albo chemioterapii, w związku z czym świadczeniobiorca (pacjent) nie ponosi kosztów leczenia porównywanymi technologiami lekowymi. W pozostałych kategoriach kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej pacjent również nie partycypuje. W związku z powyższym w niniejszej analizie ekonomicznej perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna płatnika (NFZ+pacjent) są tożsame.

Przyjęcie powyższej perspektywy analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3], zwanym dalej Wymaganiami minimalnymi.

4.3. Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

W ramach modelowania odsetek pacjentów, którzy przeżyli do 30. roku jest bliski zeru, mianowicie:

- mniejszy niż 3% dla niwolumabu w 1. linii leczenia,
- mniejszy niż 2% dla niwolumabu w 2. linii leczenia,
- mniejszy niż 2% dla wemurafenibu i dabrafenibu,
- mniejszy niż 0,01% dla dakarbazyny,
- mniejszy niż 2% dla ipilimumabu w 2. linii leczenia,

co oznacza, że 30-letni horyzont jest horyzontem pozwalającym uwzględnić wszystkie istotne różnice w zakresie kosztów oraz wyników zdrowotnych, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami.

W analizie wrażliwości rozważano horyzont 51-miesięczny, tj. horyzont obserwacji z badania CA209-003 [49,50, 51], z którego zaczerpnięto dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*).

W związku z powyższym horyzont jest zgodny z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz Wytycznymi HTA [1].

4.4. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,3]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

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

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz z Wytycznymi HTA [1].

4.5. Technika analityczna

Jako końcowy rezultat modelowania przedstawiono zestawienie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz technologii opcjonalnych.

Na podstawie oszacowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono:

- Analizę koszty-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną;
- Analizę koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej przez technologię wnioskowaną.

Analiza koszty-żyteczność jest analizą wymaganą przez Wymagania Minimalne [3]. Przeprowadzenie analizy koszty-efektywność zalecane jest, jeśli w przypadku stwierdzenia istotnych różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi nie jest możliwe oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość [3]. W przypadku niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono zarówno analizę koszty-żyteczność jak i koszty-efektywność, gdyż analiza koszty-efektywność dostarcza istotnych informacji w zakresie samej tylko analizy przeżycia, bez uwzględniania jakości życia.

Ponadto, przeprowadzona została analiza wrażliwości, w ramach której:

- określono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- uzasadniono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- przeprowadzono oszacowania (właściwe dla analiz koszty-żyteczność i koszty-efektywność), przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności.

Przeprowadzona została również analiza progowa, w ramach której:

- wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Opdivo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest wysokości progu kosztu zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca (119 577 zł/QALY; szczegóły wyznaczenia progu opłacalności przedstawiono w rozdziale 7, str. 64.);
- wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Opdivo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia równy jest wysokości progu kosztu zyskania dodatkowego roku życia, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca (119 577 zł/QALY).

Przeprowadzono również analizę progową przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł/QALY; jest to aktualny próg opłacalności, który wszedł w życie po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo® (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064>; data dostępu 11.12.2015 r.)

Program lekowy leczenia niwolumabem nie różnicował pacjentów ze względu na obecność mutacji BRAF ani linię leczenia. W związku z powyższym autorzy analizy ekonomicznej uznali, że badanie RCT (randomizowane badanie kliniczne) dla porównania niwolumab vs dakarbazyna w populacji pacjentów z BRAF(+) jest badaniem RCT dla wskazania zgodnego z zapisami programu lekowego, co znalazło przełożenie w braku zastosowania art. 13. Ustawy o refundacji.

Jednocześnie, wobec przedstawienia przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji odmiennej interpretacji (w związku z poczynioną przez AOTMiT weryfikacją zgodności z wymaganiami minimalnymi) zapisów art. 13. Ustawy o refundacji, w niniejszej analizie ekonomicznej, załączonej do odpowiedzi w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, przedstawione zostały wszystkie obliczenia wymagane okolicznościami, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji (wyniki przedstawiono w rozdziale 14.11, str. 187).

4.6. Struktura modelu

W celu oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych (lata życia skorygowane o jakość, QALY; lata życia, LY) związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych przeprowadzono modelowanie służące symulacji przebiegu życia u chorego kwalifikującego się do stosowania niwolumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego. Oszacowane koszty oraz wyniki zdrowotne przedstawiają wartości w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta w horyzoncie dożywotnym.

Model został udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego ICON (<http://www.iconplc.com/>) i uwzględniał perspektywę Stanów Zjednoczonych. Przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej model został dostosowany do polskich warunków (wprowadzenie polskich danych kosztowych, wykorzystanie wyników analizy klinicznej [6], uwzględnienie wyników badania ankietowego dotyczącego aktualnej praktyki klinicznej w Polsce [7]).

Modelowanie obejmowało okres 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia, co zapewniło uwzględnienie wszystkich istotnych kosztów i wyników zdrowotnych. Okres 30 lat odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany klinicznie istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji*, *Progresja*, *Zgon*. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami pomiędzy stanami przedstawia Wykres 1 (str. 23.)

W modelu symulacja przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się od stanu *Przeżycie bez progresji*. W stanie *Przeżycie bez progresji* uwzględnione zostały koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w trakcie leczenia pacjenta w tym stanie (tj. w trakcie 1. linii leczenia). Pacjent pozostaje w stanie *Przeżycie bez progresji* do chwili progresji lub wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności (co oznacza przejście do stanu *Progresja*)

albo zgonu (co oznacza przejście do stanu *Zgon*). Prawdopodobieństwa zgonu oraz progresji zostały obliczone w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) (szczegółowe informacje o krzywych przeżycia przedstawiono w rozdziale 5.4, str. 28.); prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności przyjęto w oparciu o wyniki raportowane w badaniach klinicznych.

U pacjenta, który przeszedł do stanu *Progresja* następuje zmiana leczenia (zastosowanie kolejnej linii leczenia). W stanie *Progresja* znajdują się pacjenci z progresją choroby (której prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia bez progresji oraz krzywe przeżycia całkowitego) lub pacjenci, u których nastąpiło wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności przyjęto w oparciu o wyniki raportowane w badaniach klinicznych, i nie nastąpił zgon (którego prawdopodobieństwo wyznaczono w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego). Stan *Progresja* odpowiada zatem przebiegowi choroby po progresji mającej miejsce w trakcie 1. linii leczenia. W stanie *Progresja* możliwe jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie 2. linii, co w modelu nie zostało zaznaczone odrębnym stanem modelu. Przeżycie ogólne w modelu odpowiada przeżyciu pacjentów w ramach 1. linii oraz w liniach następnych, w związku z czym całość przebiegu choroby po progresji w ramach 1. linii leczenia ujęta w jednym stanie modelu (*Progresja*) pozwala na odzwierciedlenie wyników zdrowotnych oraz kosztów w horyzoncie dożywotnym. W trakcie przebywania w stanie *Progresja* możliwe jest pozostanie w tym stanie albo zgon (co oznacza przejście do stanu *Zgon*).

W ramach analizy dla 2. linii leczenia stanowi „*Przeżycie bez progresji*” odpowiada leczenie w ramach 2. linii leczenia (tj. uwzględniając w tej linii rozpoczęcie leczenia niwolumabem/ komparatorem), które to leczenie trwa aż do zgonu (przejście do stanu „*Zgon*”) albo do progresji lub wyłączenia z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności (przejście do stanu „*Progresja*”, w którym pacjent poddany jest opiece paliatywnej).

W modelu każda zmiana stanu (ewentualnie pozostanie w tym samym stanie) może mieć miejsce co miesiąc (tj. długość cyklu modelu = 1 miesiąc). W rzeczywistym przebiegu leczenia progresja albo zgon mogą mieć miejsce „praktycznie w każdej chwili”. W ramach modelowania progresja albo zgon mogłyby wystąpić wraz z końcem cyklu modelu, w związku z czym zastosowano korektę do połowy cyklu. Korekta do połowy cyklu sprawia, że w modelu progresja albo zgon następują „średnio” w połowie cyklu modelu, uwzględniając w ten sposób prawdopodobieństwo, że zdarzenie może wystąpić np. na początku albo pod koniec cyklu modelu.

Cykl modelu wynosi 1 miesiąc, co odpowiada faktowi, że prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu są znaczące w skali miesiąca (co jest widoczne w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej [6], w zakresie oceny przeżycia bez progresji oraz przeżycia ogólnego). Zgodnie z opisami programów lekowych obecnie finansowanych ze środków publicznych w ramach 1. linii leczenia (leki: wemurafenib, dabrafenib) monitorowanie leczenia należy przeprowadzać co 6-10 tygodni lub w „*zależności od sytuacji klinicznej*” [11,12], natomiast w ramach wnioskowanego programu lekowego (niwolumab) monitorowanie powinno być przeprowadzane co 3 miesiące lub „*przy klinicznym podejrzeniu progresji*”. Należy zauważyć, że w ramach chemioterapii ocena skuteczności leczenia jest realizowana „*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące*”. W związku z warunkami okresowej oceny skuteczności leczenia długość cyklu modelu wynosząca 1 miesiąc może odpowiadać rzeczywistym (obserwowanym w praktyce klinicznej) zmianom w przebiegu choroby (w szczególności w zakresie klinicznego podejrzenia progresji).

Każdemu ze stanów zostały przypisane pewne koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiąc życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia).

Charakterystykę wyjściową „uśrednionego” pacjenta wyznaczono w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (zobacz rozdziały: 1. linia - 5.3, str. 28., 2. linia - 6.3, str. 55.) Całkowite koszty oraz wyniki zdrowotne (stanowiące wynik modelowania) zostały oszacowane w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” chorego dla każdej technologii medycznej ujętej w analizie ekono-

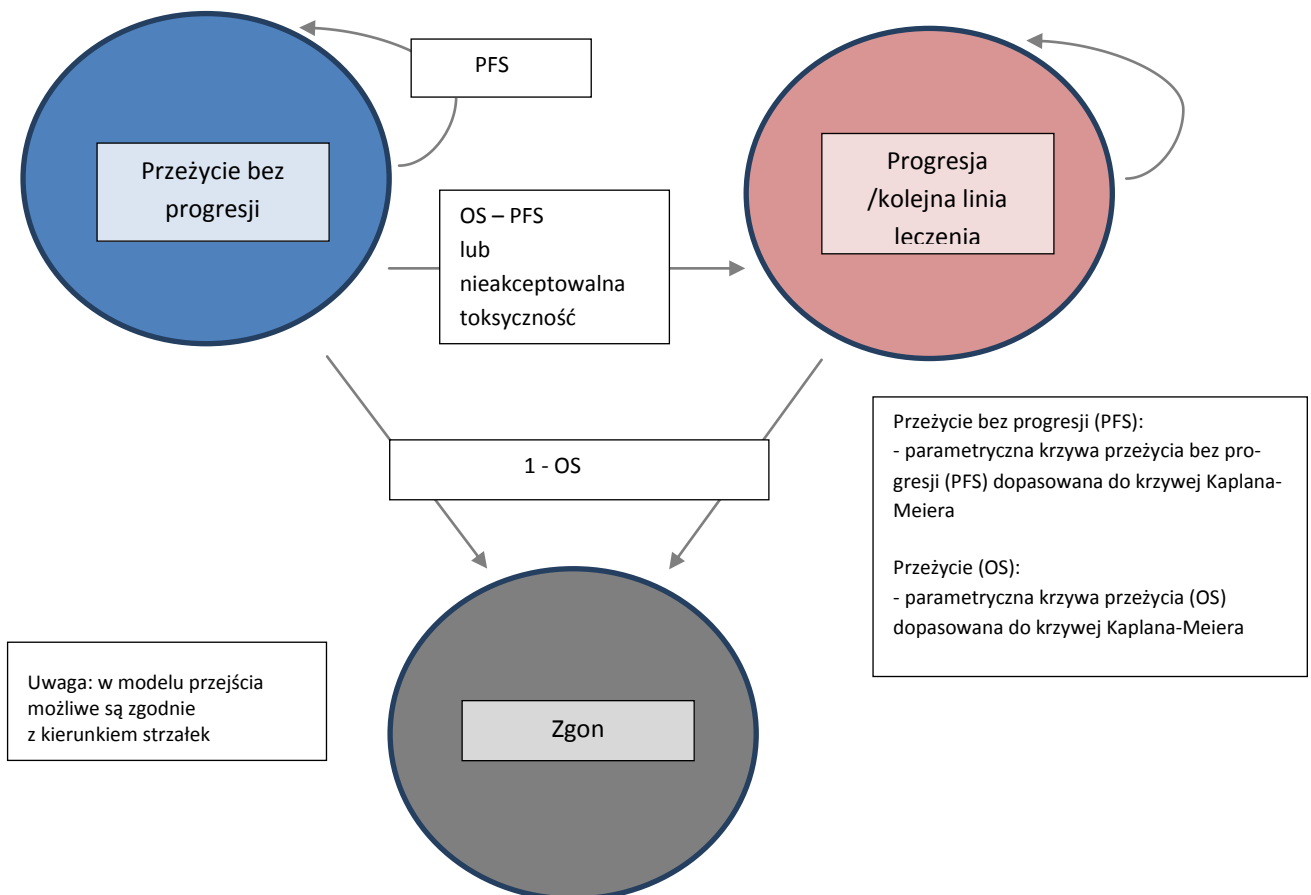
micznej. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu mogły różnić się dla poszczególnych technologii medycznych, co wynikało z krzywych przeżycia (PFS, OS) odpowiadających tym technologiom medycznym; np. przy zastosowaniu technologii medycznej charakteryzującej się dłuższym czasem do progresji miesięczne prawdopodobieństwo progresji jest mniejsze, co przekłada się na dłuższe przebywanie w stanie modelu *Przeżycie bez progresji*.

Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (wyznaczany w ramach analizy kosztu-użyteczność CUA) oraz ICER (wyznaczany w ramach analizy kosztu-efektywność CEA):

$$ICUR = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} - \text{(łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej)}}{\text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} - \text{(łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej)}}$$

$$ICER = \frac{\text{(łączny koszt związany z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} - \text{(łączny koszt związany z zastosowaniem technologii opcjonalnej)}}{\text{(łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej)} - \text{(łączna liczba lat życia związana z zastosowaniem technologii opcjonalnej)}}$$

Wykres 1.
Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem



4.7. Walidacja modelu

W celu ujawnienia i korekty ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- weryfikację poprawności wprowadzonych formuł matematycznych;
- wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wraz z oceną czy uzyskane w ten sposób wyniki są prawidłowe;
- testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (zobacz 14.2, str. 146.) nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność niwolumabu, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [6].

5. PARAMETRY MODELU – 1. LINIA LECZENIA (CHORZY WCZEŚNIEJ NIE LECZENI)

5.1. Sekwencje schematów leczenia

Schemat leczenia zastosowany w 1. linii leczenia determinuje wybór schematu w 2. linii leczenia, co oznacza, że wybór początkowej technologii lekowej pociąga za sobą pewną, określoną warunkami klinicznymi, sekwencyjność leczenia. Sekwencyjność cechującą polską praktykę kliniczną przyjęto w oparciu o badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu czerniaka (wyniki badania ankietowego przedstawiono w rozdziale 14.1, str. 141.) Tabela 2 przedstawia przyjęte w modelu sekwencje schematów leczenia w polskiej praktyce klinicznej.

Tabela 2. Sekwencje schematów leczenia w polskiej praktyce klinicznej: 1. i 2. linia leczenia

Populacja chorych według statusu BRAF	Technologia lekowa w 1. linii leczenia	Technologia lekowa w 2. linii leczenia	% pacjentów w 2. linii leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela sporządzona na podstawie wyników badania ankietowego (zobacz rozdział 14.1, str. 141.);
W modelu przyjęto, że chemioterapii opartej na dakarbazynie odpowiada stosowanie jedynie dakarbazyny.

5.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej: 1. linia leczenia

5.2.1. Niwolumab vs dakarbazyna; BRAF(-)

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej ([REDACTED] [6]). Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej:

- **Badanie kliniczne CA209-066** (Robert 2014 [16], CSR 2014 [17]);

randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy, w ramach którego oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo niwolumabu oraz dakarbazyny w populacji 418 wcześniej nie leczonych chorych na czerniaka bez mutacji w genie BRAF (210 pacjentów było leczonych niwolumabem, 208 pacjentów było leczonych dakarbazyną); horyzont obserwacji dla przeżycia całkowitego wyniósł 8,9 miesiąca (dane dla 77% pacjentów były ocenzone w horyzoncie obserwacji);

- **Badanie kliniczne CA209-003** (*Topalian 2013* [49], *Topalian 2012* [50], *Hodi 2014* [51]);

badanie I fazy, w ramach którego oceniano związane z leczeniem niwolumabem przeżycie całkowite, długookresowe bezpieczeństwo oraz czas utrzymywania się odpowiedzi po zakończeniu leczenia. Do badania włączono 107 chorych na czerniaka wcześniej leczonych (66% pacjentów przyjmowało wcześniej co najmniej dwie linie leczenia). Dawka niwolumabu wynosząca 3 mg/kg masy ciała podawana była u 17 pacjentów (u innych pacjentów podawano dawki 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg albo 10 mg/kg). W dostępnych publikacjach krzywą przeżycia bez progresji wyznaczono dla horyzontu obserwacji wynoszącego 51 miesięcy (*Topalian 2013* [49]), natomiast krzywą przeżycia całkowitego wyznaczono w horyzoncie obserwacji wynoszącym 57 miesięcy (*Hodi 2014* [51]). Niwolumab stosowany był przez maksimum 96 tygodni. Badanie CA209-003 nie było randomizowanym badaniem klinicznym w związku z czym nie zostało włączone do głównej części analizy klinicznej, zostało natomiast uwzględnione jako jedno z opracowań wtórnych *Larkin 2015* [54] włączonych do analizy klinicznej.

Zestawienie badań CA209-066 i CA209-003 (OS i PFS dla niwolumabu)

W niniejszej analizie ekonomicznej krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji dla niwolumabu z badania CA209-066 zostały wyznaczone dla krótkiego okresu obserwacji (16 miesięcy) z dużą liczbą danych ocenianych (dane dla 77% pacjentów były ocenzone w horyzoncie 16 miesięcy), w związku z czym wyznaczanie prognozy OS i PFS na podstawie krzywych przeżycia z badania CA209-066 w dożywotnym horyzoncie czasowym byłoby obciążone dużą dozą niepewności. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto, że w horyzoncie 16 miesięcy krzywe przeżycia OS i PFS odpowiadać będą krzywym Kaplana-Meiera z badania CA209-066, natomiast w horyzoncie wykraczającym poza 16 miesięcy krzywe przeżycia OS i PFS odpowiadać będą krzywym Kaplana-Meiera z badania CA209-003. „Doklejenie” fragmentów krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003 jest założeniem konserwatywnym, tj. najprawdopodobniej zaniżającym wyniki zdrowotne dla niwolumabu, co wynika z faktu, że w badaniu CA209-003 uczestniczyli pacjenci leczeni wcześniej, a więc pacjenci o bardziej zaawansowanym stanie choroby.

W analizie klinicznej wykazano wyższość niwolumabu nad dakarbazyną w ocenie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS), w związku z czym w ramach modelowania zasadne było przyjęcie różnic pomiędzy OS i PFS dla niwolumabu i dakarbazyny [6].

Dla dakarbazyny nie odnaleziono danych pozwalających „dokleić” analogiczne krzywe przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-066, w związku z czym dla dakarbazyny rozważano jedynie krzywe Kaplana-Meiera z badania CA209-066.

5.2.2. Niwolumab vs wemurafenib; BRAF(+)

W analizie klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących niwolumab z technologią opcjonalną w populacji chorych z BRAF(+) [6]. Autorzy analizy klinicznej rozważając możliwość metodologiczną przeprowadzenia pośredniego porównania pomiędzy niwolumabem a wemurafenibem u chorych BRAF(+), doszli do wniosku, co do konieczności wcześniejszego:

- wykluczenia wpływu mutacji w genie BRAF na odpowiedź na leczenie niwolumabem (**wartość predykcyjna**) tak aby móc wykorzystać w analizie pośredniej u chorych BRAF(+) wyniki leczenia niwolumabem z badania CA209-066 [16] u chorych BRAF(-);

- określenia wpływu mutacji w genie BRAF na rokowanie i naturalny przebieg choroby w jej zaawansowanym stadium (**wartość prognostyczna**) tak aby móc wykorzystać dakarbazynę jako wspólny komparator z badania CA209-066 [16] i BRIM-3 [47,48].

Niniejsze podejście stanowiło jedyną potencjalną możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej niwolumabu z inną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem u chorych BRAF(+).

W analizie klinicznej przeprowadzono szerokie wyszukiwanie publikacji w bazie PubMed w celu identyfikacji istotnych czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono:

- 3 próby kliniczne oceniające czynniki prognostyczne wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF (*Ugurel 2007* [58], *Long 2011* [60], *Saint-Jean 2014* [59]);
- 5 publikacji, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność leczenia immunologicznego NIVO, NIVO w skojarzeniu z IPI, IPI lub pembrolizumabu w monoterapii (*CheckMate 067/ Larkin 2015*, *Larkin 2015* [64], *Shahabi 2012* [65], *Postow 2015* [66], *Robert 2015* [67]);
- 2 publikacje, w których analizowano wpływ mutacji BRAF na skuteczność kliniczną chemioterapii dakarbazyną (*Meckbach 2014* [69], *Birkeland 2013* [68]);
- dodatkowo w celu potwierdzenia poprawności wykorzystania do porównania pośredniego badań dla populacji różnych pod względem statusu BRAF porównano krzywe przeżycia całkowitego dla dakarbazyny z badania *Robert 2014* (pacjenci BRAF(-)) [16], z analogicznymi danymi pochodzącymi z badania *BRIM-3* (chorzy BRAF(+)) [47,48].

Z przeprowadzonej analizy wartości prognostycznej i predykcyjnej mutacji w genie BRAF w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wynikało, że obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowiła kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (**ograniczona wartość prognostyczna**).

Ponadto, analiza krzywych przeżycia dla dakarbazyny w badaniach *Robert 2014* i *BRIM-3*, odpowiednio u chorych BRAF(-) i BRAF(+) wskazała na ograniczoną wartość prognostyczną mutacji BRAF i uzasadniała wykorzystanie dakarbazyny jako wspólnego komparatora.

Wyniki przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej leków immuno-onkologicznych (NIVO, NIVO+IPI, IPI) pozwalały wnioskować, iż wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

Opinie polskich ekspertów klinicznych [74,75] również wyrażały stanowisko, że:

- obecność mutacji w genie BRAF wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nie stanowiła kluczowego czynnika prognostycznego, bezpośrednio wpływającego na przeżycie całkowite pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (**ograniczona wartość prognostyczna**);
- wystąpienie odpowiedzi na leczenie nie jest zależne od obecności mutacji w genie BRAF (**brak wartości predykcyjnej**).

W związku z powyższym możliwe było wnioskowanie o zasadności metodologii porównania pośredniego NIVO vs WEM przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF.

Należy zauważyć, że niniejsza metodologia przyjęta dla porównania pośredniego została już zastosowana w submisji niemieckiej oraz zaakceptowana przez IQWiG (dane nie publikowane; oczekiwany termin publikacji: jesień 2015 r.)

W analizie klinicznej do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące badania kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-); badanie CA209-066 [16,17,52,53];
- WEM vs DTIC w populacji BRAF(+); badanie BRIM-3 [47,48]; w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki odpowiadające dłuższemu okresowi obserwacji w badaniu BRIM-3 [47,48], jako wyniki o wyższej wiarygodności w zakresie modelowania przebiegu choroby (uwzględniono wyniki badania BRIM-3 z datą odcięcia 01.02.2012, nie uwzględniając wyników z datą odcięcia 30.12.2010 [6]).

5.2.3. Niwolumab vs dabrafenib; BRAF(+)

W związku z wykazaną w analizie klinicznej ograniczoną wartością prognostyczną oraz brakiem wartości predykcyjnej w zakresie występowania mutacji w genie BRAF, możliwe było wnioskowanie o zasadności metodologii porównania pośredniego NIVO vs DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC), w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF [6].

W analizie klinicznej do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące badania kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-); badanie CA209-066 [16,17,52,53];
- DBF vs DTIC w populacji BRAF(+); badanie BREAK-3 [71,72].

5.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu; BRAF(-) i BRAF(+)

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania klinicznego CA209066 [17]. Uwzględniono charakterystykę populacji w 1. dniu leczenia. Uwzględnienie charakterystyki polskich pacjentów pozwoliło na modelowanie przebiegu choroby w populacji odpowiadającej warunkom polskim. Tabela 3 przedstawia charakterystykę pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu. Poniższą charakterystykę przyjęto dla populacji BRAF(-) i BRAF(+).

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; 1. linia leczenia

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	58 lata (25%/75%: 50/66)	Na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209066 [17]
Odsetek kobiet	48%	
Średnia masa ciała	72,9 kg (25%/75%: 57/84)	
Średnia powierzchnia ciała	1,833 m ² (25%/75%: 1,59/2,00)	

25%/75% oznacza wartość kwartyle 1. i 3.

5.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu

5.4.1. Niwolumab i dakarbazyna; BRAF(-)

Na potrzeby modelowania krzywym Kaplana-Meiera OS i PFS w badaniu CA209-066 dla dakarbazyny zostały przyporządkowane parametryczne (tj. określone matematycznymi wzorami) funkcje przeżycia. Wartości OS i PFS zostały sczytane z wykresów krzywych Kaplana-Meiera, następnie z wykorzystaniem pakietu statystycznego R, do sczytanych wartości dopasowano następujące krzywe parametryczne: wykładniczą, Weibulla, log-logistyczną, log-normalną. Wzory matematyczne odpowiadające poszczególnym krzywym przedstawiono w załączniku (zobacz rozdział 14.7.1, str. 169.) Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, natomiast ocena wizualna dopasowania dopuszczała przyjęcie danej krzywej. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dakarbazyny przedstawiono w rozdziale 14.7.2 (str. 170.)

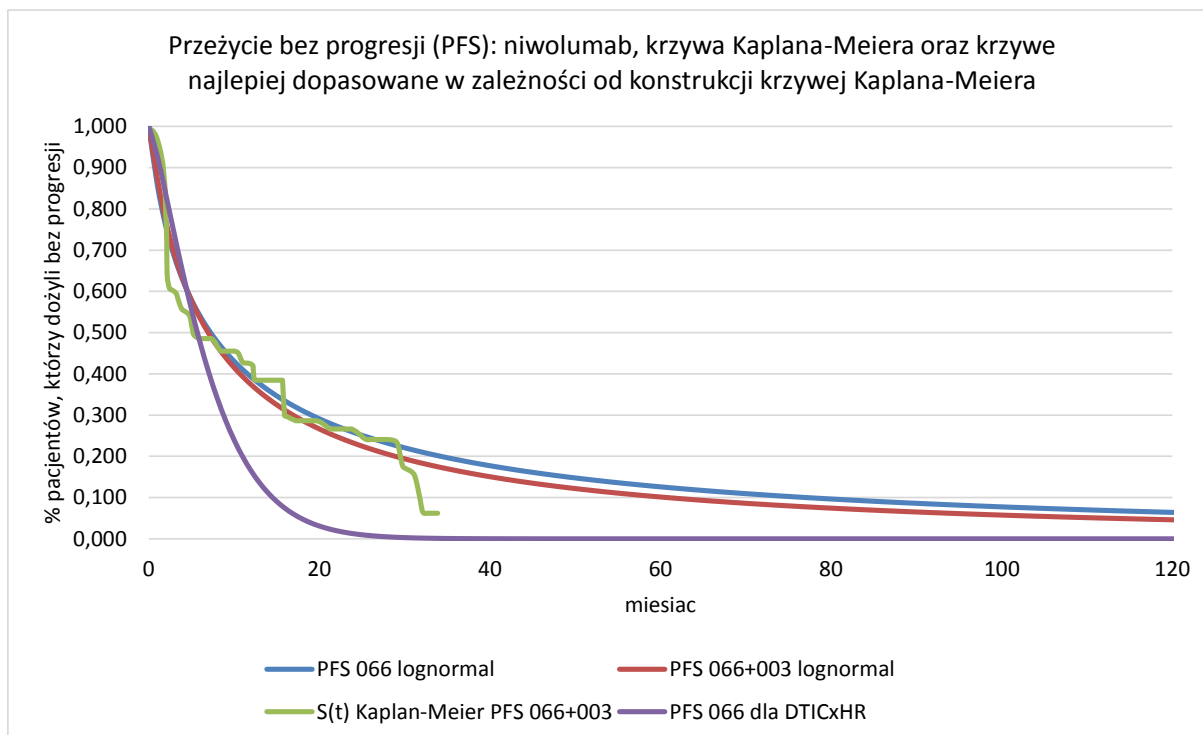
Analogicznie wyznaczono krzywe parametryczne dla niwolumabu w wariancie uwzględniającym wyniki badań CA209-066 i CA209-003 (wartości parametrów dla krzywych parametrycznych przedstawiono w rozdziale 14.7.3, str. 171.) oraz w wariancie uwzględniającym jedynie wyniki badania CA209-066 (wartości parametrów dla krzywych parametrycznych przedstawiono w rozdziale 14.7.4, str. 173.)

Wykres 2 przedstawia zestawienie krzywej Kaplana-Meiera PFS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera. Uwzględniono:

- wariant 1., w którym krzywą parametryczną dopasowano do krzywej Kaplana-Meiera stworzonej jedynie na bazie badania CA209-066;
- wariant 2., w którym krzywą parametryczną dopasowano do krzywej Kaplana-Meiera stworzonej na bazie badań CA209-066 i CA209-003 („doklejenie” wyników z badania CA209-003 do wyników z badania CA209-066; „doklejono” fragment krzywej Kaplana-Meiera z badania CA209-003 odpowiadający horyzontowi obserwacji wykraczającemu poza horyzont obserwacji z badania CA209-066);
- wariant 3., w którym krzywe parametryczne dla niwolumabu są krzywymi parametrycznymi dla dakarbazyny skorygowanymi o hazardy względne z badania CA209-066 (HR dla PFS = 0,43; HR dla OS = 0,42 [16]).

Wykres 2.

Zestawienie krzywej Kaplana-Meiera PFS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera; niwolumab, 1. linia leczenia

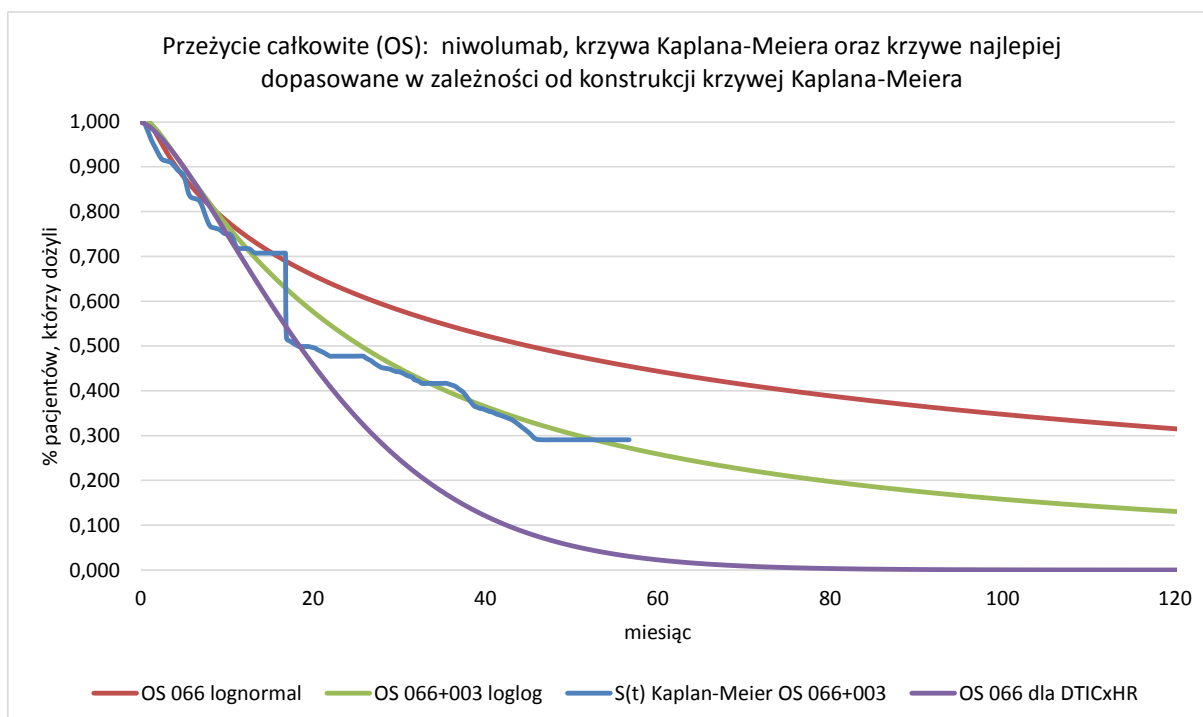


Analiza wizualna pozwala stwierdzić, że dla PFS wariant w którym krzywa parametryczna dla niwolumabu jest krzywą parametryczną dla dakarbazyny skorygowaną o hazard względny z badania CA209-066, jest wariantem zdecydowanie odstającym od krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209-066 i CA209-003. Natomiast krzywa parametryczna dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera z badania CA209-066 jest bardzo zbliżona do krzywej parametrycznej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera stworzonej w oparciu o wyniki badań CA209-066 i CA209-003.

Wykres 3 przedstawia zestawienie krzywej Kaplana-Meiera OS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera.

Wykres 3.

Zestawienie krzywej Kaplana-Meiera OS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera; niwolumab, 1. linia leczenia

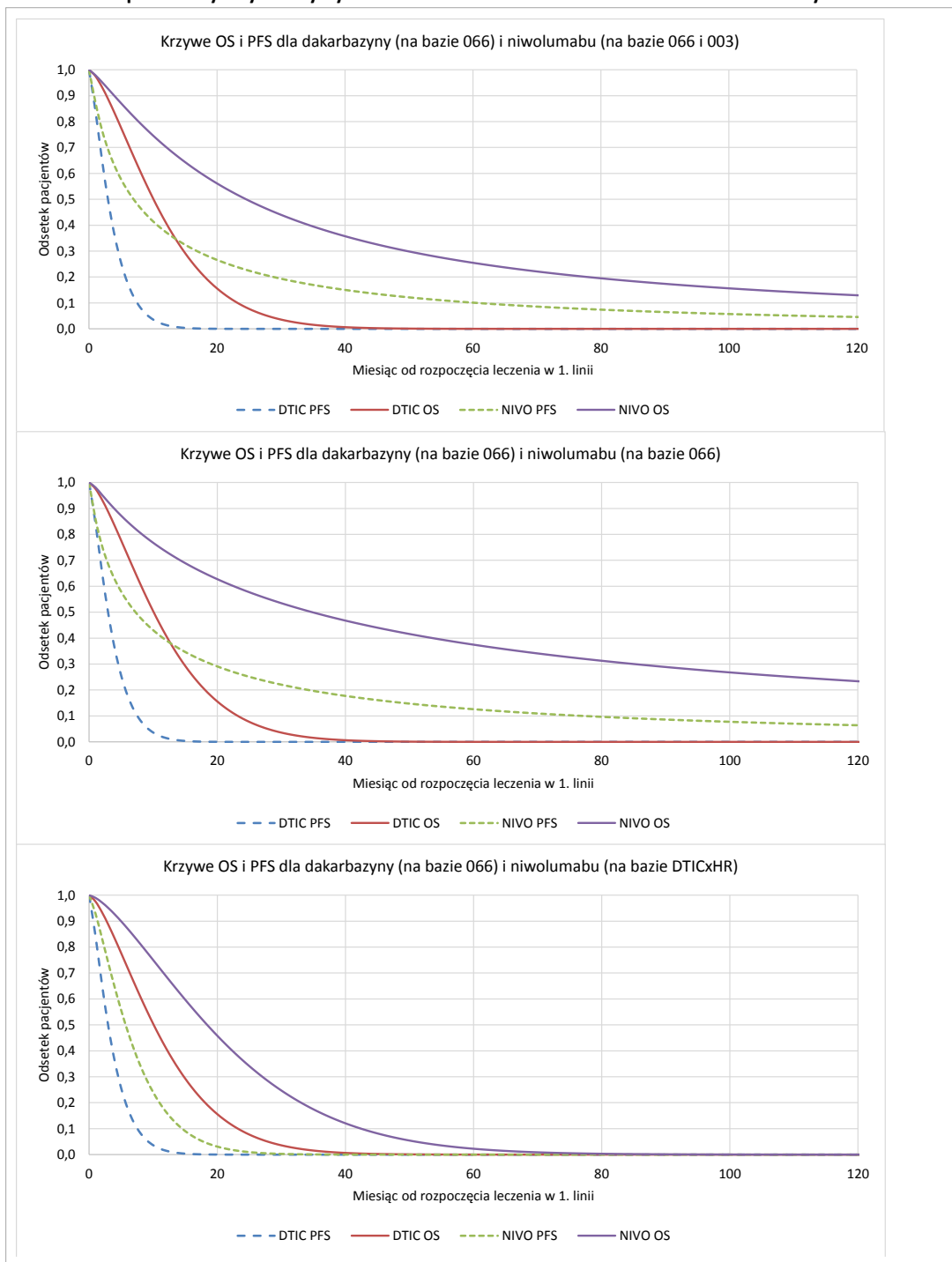


Analiza wizualna pozwala stwierdzić, że dla OS wariant w którym krzywa parametryczna dla niwolumabu jest krzywą parametryczną dla dakarbazyny skorygowaną o hazard względny z badania CA209-066, jest wariantem zdecydowanie odstającym od krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209-066 i CA209-003. Krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera stworzonej w oparciu o wyniki badań CA209-066 i CA209-003 w horyzoncie obserwacji z badania CA209-066 jest zbieżna z krzywą parametryczną najlepiej dopasowaną do krzywej Kaplana-Meiera z badania CA209-066. Warto jednak zauważyć, że krzywa parametryczna dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera z badania CA209-066 odstaje od krzywej Kaplana-Meiera stworzonej w oparciu o wyniki badań CA209-066 i CA209-003.

Wykres 4 przedstawia zestawienie parametrycznych krzywych PFS i OS: niwolumab vs dakarbazyna.

Wykres 4.

Zestawienie parametrycznych krzywych PFS i OS w 1. linii leczenia: niwolumab vs dakarbazyna



Na powyższym wykresie widoczne jest, że w przypadku wariantu, w którym krzywe parametryczne dla niwolumabu stworzono jako krzywe parametryczne dla dakarbazyny skorygowane o hazard względny z badania CA209-066, progresja i zgon następują stosunkowo szybko w porównaniu do pozostałych dwóch wariantów. W związku z dużym niedopasowaniem rzeczonoego wariantu do krzywych Kaplana-Meiera zarówno z badania CA209-066 jak i CA209-003, wariant ten nie został uwzględniony w analizie. Należy podkreślić, że wariant ten nie uwzględnia faktu, że przy zastosowaniu immunoterapii uzyskana odpowiedź utrzymuje się przez pewien dłuższy czas [51]. Analiza dwóch pozostałych wariantów pozwala na wybór – jako wariantu wykorzystanego w

analizie ekonomicznej – wariantu, w którym krzywą parametryczną dopasowano do krzywej Kaplana-Meiera stworzonej na bazie badań CA209-066 i CA209-003 („doklejenie” wyników z badania CA209-003 do wyników z badania CA209-066). W wariancie 2. widoczna jest duża różnica pomiędzy OS i PFS, co oznaczałoby, że przeżycie pacjentów, u których nastąpiła progresja jest stosunkowo duże pomimo, że stan zaawansowania choroby jest już poważny. W wariancie 2. przedstawiona różnica pomiędzy oczekiwanym czasem do zgonu (wynoszącym 72 miesiące) i oczekiwanym czasem bez progresji (wynoszącym 30 miesięcy) jest znacząca, tj. po progresji pacjent przeżywa „średnio” jeszcze 42 miesiące (wartości odczytane z modelu). W wariancie 1. różnica pomiędzy oczekiwanym czasem do zgonu (wynoszącym 44 miesiące) i oczekiwanym czasem bez progresji (wynoszącym 25 miesięcy) jest mniejsza, tj. po progresji pacjent przeżywa „średnio” jeszcze 19 miesięcy (wartości odczytane z modelu). Długość przeżycia na poziomie 19 miesięcy koresponduje z danymi z badania CA209-003 (pacjenci w 2. linii leczenia), w którym mediana OS wyniosła 20,3 miesiąca dla dawki 3 mg/kg (17,3 miesiąca dla wszystkich dawek [51]).

5.4.2. Wemurafenib; BRAF(+)

W analizie klinicznej do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące badania kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-); badania CA209-066 [16,52,53];
- WEM vs DTIC w populacji BRAF(+); badanie BRIM-3 [47,48]; w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki odpowiadające dłuższemu okresowi obserwacji w badaniu BRIM-3 [47,48], jako wyniki o wyższej wiarygodności w zakresie modelowania przebiegu choroby (uwzględniono wyniki badania BRIM-3 z datą odcięcia 01.02.2012, nie uwzględniając wyników z datą odcięcia 30.12.2010 [6]).

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia progresji choroby (PFS): obliczony hazard względny wyniósł 1,13 (95% CI: 0,83; 1,54), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia progresji choroby stanowi 113% analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, nie różniąc wartości niwolumabu i wemurafenibu w zakresie ryzyka progresji czerniaka.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic zasadne było przyjęcie, że w ramach modelowania parametryczne krzywe PFS dla wemurafenibu będą równe parametrycznym krzywym PFS dla niwolumabu.

Pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów (NIVO vs WEM) odnotowano istotne statystycznie różnice w ryzyku wystąpienia zgonu: obliczony hazard względny wyniósł 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 40% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych wemurafenibem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem. Powyższe wyniki w zakresie przeżycia całkowitego potwierdzają prezentowaną w literaturze opinię popartą danymi klinicznymi, że w przypadku inhibitorów BRAF (np. wemurafenib) dochodzi często do szybkich odpowiedzi ale mających charakter krótkotrwały, co przekłada się na opisywane powyżej pogorszenie efektywności klinicznej wemurafenibu wobec niwolumabu w dłuższej obserwacji. Inhibitory BRAF charakteryzują się bardzo szybką remisją kliniczną guza (mediana 1,45 mies. w przypadku zastosowania wemurafenibu), którą obserwuje się u większości chorych, jednak z powodu głównie nabytej oporności mediana czasu do progresji wynosi poniżej 7 miesięcy [47, 48].

W związku ze stwierdzeniem istotnych statystycznie różnic zasadne było przyjęcie, że w ramach modelowania parametryczne krzywe OS dla wemurafenibu będą różne od parametrycznych krzywych OS dla niwolumabu. W modelu przyjęto, że krzywa parametryczna OS dla wemurafenibu zostanie wyznaczona w oparciu o wybraną w analizie podstawowej krzywą parametryczną OS dla niwolumabu. Krzywa parametryczna OS dla niwolumabu została tak zmodyfikowana aby mediana przeżycia całkowitego dla krzywej parametrycznej OS dla wemurafenibu była równa medianie dla wemurafenibu wyznaczonej w oparciu o porównanie pośrednie – zobacz rozdział

14.7.5 (str. 175.) Parametry krzywej parametrycznej OS dla wemurafenibu zostały wyznaczone z wykorzystaniem narzędzia „Szukaj wyniku”, dostępnego w skoroszybie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel®, szczegóły obliczeń wykonanych z wykorzystaniem narzędzia Solver przedstawiono w modelu, w arkuszu „Tx surv WEM”.

Tabela 4. Obliczenie różnicy median w przeżyciu całkowitym pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem w oparciu o wyniki analizy klinicznej

Badania	Interwencje	Mediana (miesiące)	Wyniki analizy pośredniej	Różnica median (miesiące)	Mediana dla WEM (miesiące)
Przeżycie całkowite (OS)					
CA209-066 [16,52,53]	NIVO vs DTIC	NIVO w badaniu klinicznym: nie osiągnięto w modelu: 24,5 DTIC: 10,8	HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89) wynik istotny statystycznie na korzyść niwolumabu	13,7 (24,5-10,8)	14,7 (obliczone jako różnica pomiędzy medianą dla NIVO (24,5) i różnicą różnicy median (13,7- 3,9), tj.: 24,5-(13,7-3,9)
BRIM-3 (data odcięcia 01.02.2012) [47,48]	WEM vs DTIC	WEM: 13,6 DTIC: 9,7		3,9 (13,6-9,7)	

Na uwagę zasługuje fakt, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu bez progresji przy jednoczesnym zaobserwowaniu istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym. Poprawa w zakresie przeżycia całkowitego bez poprawy w zakresie przeżycia bez progresji mogłaby wynikać z następujących aspektów:

- po niepowodzeniu terapii niwolumabem zastosowano leczenie wydłużające przeżycie w porównaniu z leczeniem zastosowanym po niepowodzeniu terapii wemurafenibem;
- liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych była zbyt mała lub okres obserwacji w badaniach był zbyt krótki aby wykazać istotną statystycznie poprawę w zakresie przeżycia bez progresji pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem.

Spośród dwóch powyższych możliwości znacznie bardziej prawdopodobne wydają się być zbyt mała liczba pacjentów lub zbyt krótki okres obserwacji. Wyniki analizy klinicznej w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania pośredniego NIVO vs WEM z datą odcięcia 30.12.2010 w badaniu BRIM-3 wykazały, że HR = 1,65 (95% CI: 1,16; 2,36), natomiast z datą odcięcia 01.02.2012 wykazały, że HR: 1,13 (95% CI: 0,83; 1,54) [6]. Pomimo, że oba hazardy względne (HR) wskazują - pomimo nieznacznej przewagi wemurafenibu - na brak istotnych statystycznie różnic, to tendencja wskazuje, że im późniejsza data odcięcia w badaniu BRIM-3, tym hazard względny (HR) zmienia wartość w kierunku korzystnym dla niwolumabu. Zastosowanie immunoterapii pozwala u pewnej grupy pacjentów utrzymać odpowiedź przez pewien dłuższy czas [16,51,52,53], w związku z czym możliwa jest sytuacja w której wyniki w dłuższym okresie obserwacji (badania CA209-066 i BRIM-3; w badaniu CA209-066 dane dla 77% pacjentów były ocenzone w okresie obserwacji wynoszącym 8,9 miesiąca) prowadziłyby do wniosku o wyższości niwolumabu. W związku z powyższym w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym PFS i OS dla wemurafenibu przyjęto na poziomie parametrycznych krzywych przeżycia z badania BRIM-3 (szczegóły dotyczące parametrycznych krzywych przeżycia przedstawiono w załączniku, rozdział 14.7.6, str. 175.)

Krzywe parametryczne przyjęte w analizie podstawowej przedstawiają Wykres 5 (str. 37.) oraz Wykres 6 (str. 37.) Krzywe parametryczne przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (Wykres 45, str. 182., Wykres 46, str. 183).

5.4.3. Dabrafenib; BRAF(+)

W analizie klinicznej do pośredniej analizy efektywności klinicznej włączono następujące badania kliniczne:

- NIVO vs DTIC w populacji BRAF(-); badania CA209-066 [16,52,53];
- DBF vs DTIC w populacji BRAF(+); badanie BREAK-3 [71,72].

W analizie klinicznej wykazano, że hazard względny wystąpienia progresji choroby z uwzględnieniem wyników z badania *BREAK-3* dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 25.06.2012) wyniósł 1,23 (95% CI: 0,69; 2,19), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby stanowi 123% analogicznego prawdopodobieństwa w grupie leczonej dabrafenibem, jednak uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, co oznacza, że nie ma statystycznych podstaw do różnicowania wartości niwolumabu i dabrafenibu w zakresie ryzyka progresji czerniaka.

W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic zasadne było przyjęcie, że w ramach modelowania parametryczne krzywe PFS dla dabrafenibu będą równe parametrycznym krzywym PFS dla niwolumabu.

Hazard względny w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia 18.12.2012) wynosi 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98) co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych niwolumabem ryzyko wystąpienia zgonu jest o 45% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych dabrafenibem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść niwolumabu.

W związku ze stwierdzeniem istotnych statystycznie różnic zasadne było przyjęcie, że w ramach modelowania parametryczne krzywe OS dla dabrafenibu będą różne od parametrycznych krzywych OS dla niwolumabu. W modelu przyjęto, że krzywa parametryczna OS dla dabrafenibu zostanie wyznaczona w oparciu o wybraną w analizie podstawowej krzywą parametryczną OS dla niwolumabu. Krzywa parametryczna OS dla niwolumabu została tak zmodyfikowana aby mediana OS dla krzywej parametrycznej OS dla dabrafenibu była równa medianie dla dabrafenibu wyznaczonej w oparciu o porównanie pośrednie – zobacz rozdział 14.7.7 (str. 177.) Parametry krzywej parametrycznej OS dla dabrafenibu zostały wyznaczone z wykorzystaniem narzędzia „Szukaj wyniku”, dostępnego w skrószycie kalkulacyjnym Microsoft® Office Excel®; szczegóły obliczeń wykonanych z wykorzystaniem narzędzia Solver przedstawiono w modelu, w arkuszu „Tx surv DAB”.

Tabela 5. Obliczenie różnicy median w przeżyciu całkowitym pomiędzy niwolumabem i dabrafenibu w oparciu o wyniki analizy klinicznej

Badania	Interwencje	Mediana (miesiące)	Wyniki analizy pośredniej	Różnica median (miesiące)	Mediana dla DBF (miesiące)
Przeżycie całkowite (OS)					
CA209-066 [16,52,53]	NIVO vs DTIC	NIVO: w badaniu klinicznych nie osiągnięto (w modelu: 24,5) DTIC: 10,8	HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98) wynik istotny statystycznie na korzyść niwolumabu	13,7 (24,5-10,8)	13,4 (obliczone jako różnica pomiędzy medianą dla NIVO (24,5) i różnicą różnicy median (13,7-2,6), tj.: 24,5-(13,7-2,6)
BREAK-3 [71,72]	DBF vs DTIC	DBF: 18,2 DTIC: 15,6		2,6 (18,2-15,6)	

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku porównania NIVO vs WEM, na uwagę zasługuje fakt, że przy porównaniu NIVO vs DBF nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu bez progresji przy jednoczesnym zaobserwowaniu istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym. Poprawa w zakresie przeżycia całkowitego bez poprawy w zakresie przeżycia bez progresji mogłaby wynikać z następujących aspektów:

- po niepowodzeniu terapii niwolumabem zastosowano leczenie wydłużające przeżycie w porównaniu z leczeniem zastosowanym po niepowodzeniu terapii dabrafenibem;
- liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych była zbyt mała lub okres obserwacji w badaniach był zbyt krótki aby wykazać istotną statystycznie poprawę w zakresie przeżycia bez progresji pomiędzy niwolumabem i dabrafenibem.

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku porównania NIVO vs WEM, spośród dwóch powyższych możliwości znacznie bardziej prawdopodobne wydają się być zbyt mała liczba pacjentów lub zbyt krótki okres obserwacji. Na uwagę zasługuje znacząco wyższa mediana przeżycia całkowitego dla DTIC w badaniu *BREAK-3* (15,6 miesiąca) w porównaniu z wynikami badań *CA209-066* (10,8 miesiąca) oraz *BRIM-3* (9,7 miesiąca; zobacz Tabela 4, str. 34.)

Zestawienie krzywych PFS dla DBF i WEM wskazuje na bardzo zbliżony przebieg PFS (Wykres 28, str. 167). Analiza wizualna krzywych OS wskazuje na wyraźnie wyższe przeżycie w grupie leczonej DBF w porównaniu z grupą leczoną WEM (Wykres 29, str. 167.) W wynikach badania *BREAK-3* nie uwzględniono faktu występowania *cross-over* (zmiana leczenia na schemat stosowany w porównywanej grupie leczonej w badaniu *BREAK-3*), bez względu na oceniany okres obserwacji, co stanowi pewne ograniczenie oraz utrudnia wnioskowanie na temat uzyskanych efektów terapeutycznych, i co potencjalnie może mieć duży wpływ na krzywe przeżycia całkowitego. Uwzględnienie *cross-over* nie wpływa znacząco na PFS, gdyż zmiana leczenia wynika przede wszystkim z progresji choroby. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości przyjęto dla DBF parametryczne krzywe przeżycia dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera z badania *BRAC-3*, natomiast dla OS przyjęto krzywe parametryczne wyznaczone dla wemurafenibu (zobacz rozdział 14.7.8, str. 178.)

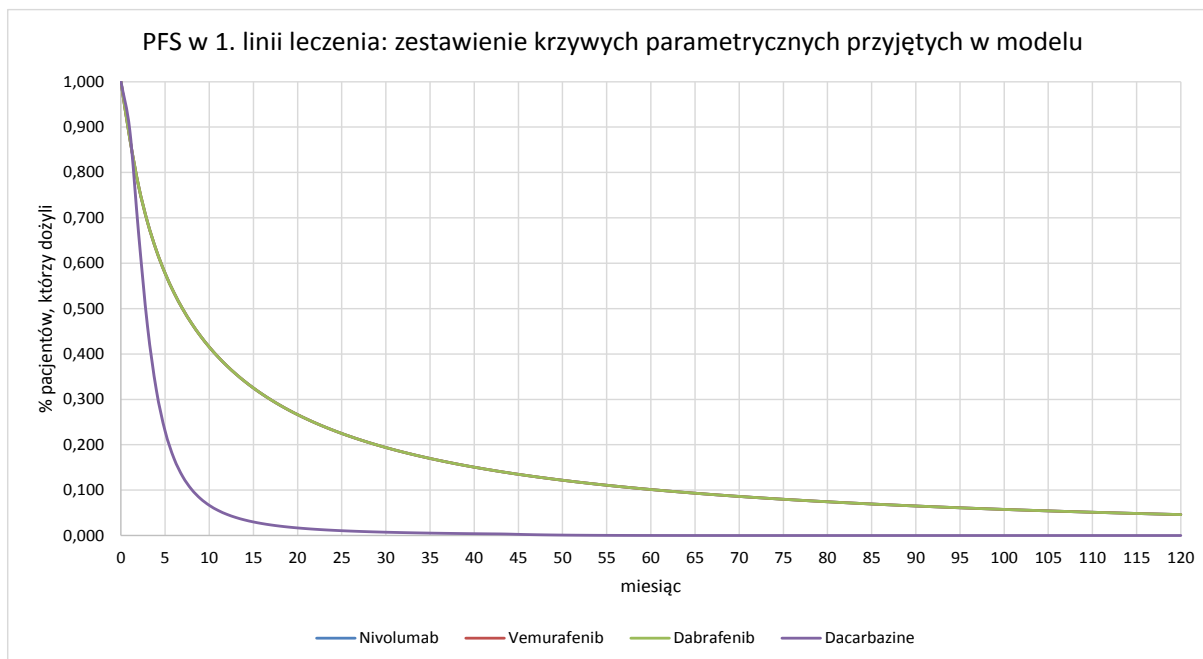
Krzywe parametryczne przyjęte w analizie podstawowej przedstawiają Wykres 5 (str. 37) Wykres 6 (str. 37.)
Krzywe parametryczne przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (Wykres 45, str. 182., Wykres 46, str. 183.)

5.4.4. Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu

Wykres 5 przedstawia zestawienie parametrycznych krzywych PFS w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF) dla 1. linii leczenia.

Wykres 5.

1. linia leczenia: PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF)

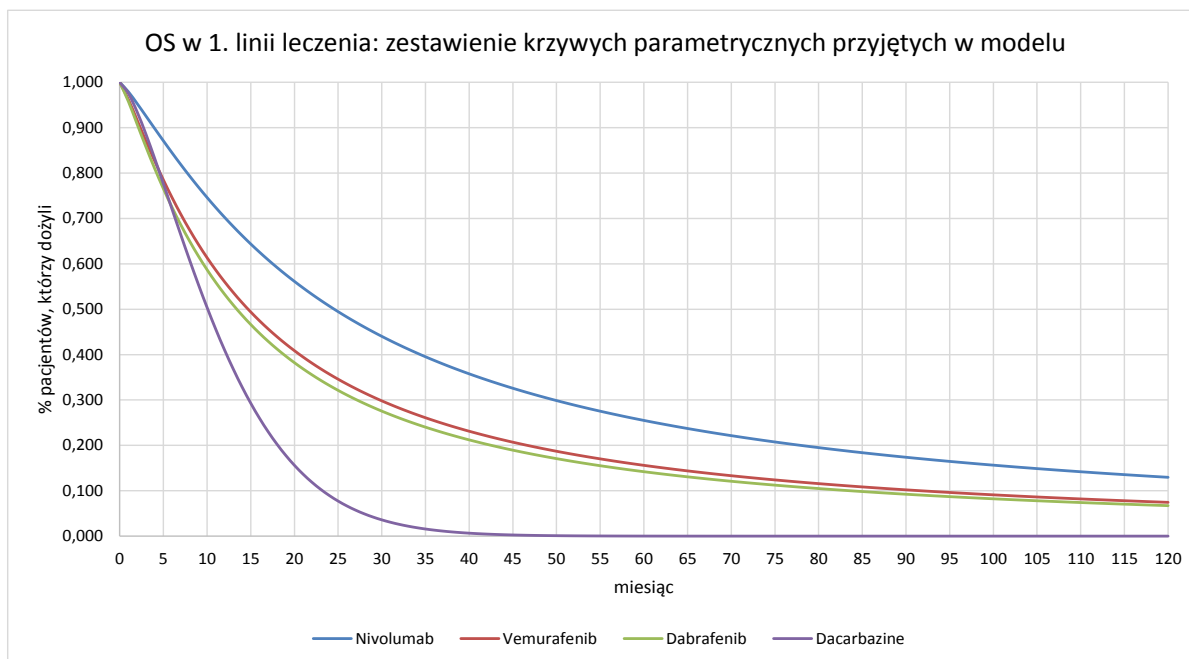


W oparciu o wyniki analizy klinicznej przyjęto, że przeżycie bez progresji (PFS) dla NIVO, WEM i DBF nie różni się.

Wykres 6 przedstawia zestawienie parametrycznych krzywych OS w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF) dla 1. linii leczenia.

Wykres 6.

1. linia leczenia: OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF)



W przypadku, gdy w danym cyklu modelu odsetek pacjentów, którzy przeżyli był w modelu mniejszy od odsetka pacjentów, którzy przeżyli bez progresji (tj. gdy $OS < PFS$, co z matematycznego punktu widzenia nie powinno mieć miejsca), w modelu przyjęto, że $OS = PFS$.

5.5. Bezpieczeństwo

5.5.1. Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w stopniu III-IV. Zdarzenia niepożądane występujące w III-IV stopniu charakteryzują się przebiegiem wymagającym leczenia, podczas gdy w przypadku niższych stopni nasilenia leczenie nie zawsze jest wymagane [18]. W związku z powyższym w modelu uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień III lub IV) zdarzeń niepożądanych.

Tabela 6. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥10% pacjentów; NIVO vs DTIC (Robert 2014)

Populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zmęczenie	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,134 (0,008; 2,15)*	-	Wysoka
		DTIC	205	2 (1)			
Świąd	Stopień III-IV	NIVO	206	1 (0,5)	7,35 (0,15; 370,59)*	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Nudności	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Biegunka	Stopień III-IV	NIVO	206	2 (1,0)	1,94 (0,20; 18,80)*	-	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
Wysypka	Stopień III-IV	NIVO	206	1 (0,5)	7,35 (0,15; 370,59)*	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Bielactwo	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Zaparcia	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	-	-	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			
Astenia	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,135 (0,003; 6,787)	-	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
Wymioty	Stopień III-IV	NIVO	206	1 (0,5)	1,00 (0,06; 15,96)*	-	Wysoka
		DTIC	205	1 (0,5)			
Neutropenia	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,05 (0,003; 0,87)^	25 (14; 50)	Wysoka
		DTIC	205	9 (4,4)			
Trombocytopenia	Stopień III-IV	NIVO	206	0 (0)	0,045 (0,003; 0,77)^	20 (13; 50)	Wysoka
		DTIC	205	0 (0)			

Populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	DTIC	205	10 (4,9)			

* Dane w oparciu o analizę kliniczną [6]; ^ Obliczono metodą Mantela-Haenszela z korektą [6].

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z leczonych grup; w modelu uwzględniono zatem neutropenię i trombocytopenię. Nieuwzględnienie innych zdarzeń niepożądanych nie wpłynie na wyniki analizy ekonomicznej, co wynika z dwóch aspektów: braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy leczonymi grupami oraz z bardzo sporadycznego (jednostkowe przypadki) występowania tych zdarzeń niepożądanych.

Leczenie choroby nowotworowej za pomocą różnych schematów chemioterapii wiąże się z występowaniem efektów ubocznych zastosowanych leków. W sytuacji, gdy nasilenie objawów niepożądanych osiągnie stopień III lub IV według skali WHO konieczne jest zastosowanie leczenia. W przypadku niższych stopni nasilenia, leczenie nie zawsze jest wymagane, zatem w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie koszty leczenia poważnych (stopień \geq III) działań niepożądanych. [7, 18] Założenia dotyczące uwzględnienia działań niepożądanych stopnia III-IV przyjęto w oparciu o analizę wpływu na budżet [18], w której koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano w oparciu o opinię eksperta klinicznego.

Porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem wykazało, że niwolumab charakteryzuje się mniejszym odsetkiem pacjentów, u których występują ciężkie zdarzenia niepożądane: OR (iloraz szans) = 0,29 (95% CI: 0,16; 0,52) na korzyść niwolumabu [6]. W związku z brakiem w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej informacji o występowaniu uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia) wśród pacjentów przyjmujących wemurafenib, w modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań będzie takie jak dla niwolumabu. Założenie to jest założeniem konserwatywnym, gdyż potencjalnie zaniża koszty leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia wemurafenibem.

Porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem i dabrafenibem wykazało, że niwolumab charakteryzuje się mniejszym odsetkiem pacjentów, u których występują ciężkie zdarzenia niepożądane: OR (iloraz szans) = 0,53 (0,24; 1,17) na korzyść niwolumabu, jednak różnica nie jest istotna statystycznie [6]. W związku z powyższym przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia dabrafenibem będzie takie jak dla niwolumabu.

5.5.2. Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności

W kryteriach wyłączenia z leczenia w ramach programu zapisano warunek dotyczący nieakceptowalnej toksyczności (w przypadku nieakceptowalnej toksyczności pacjent zostaje wyłączony z leczenia). W związku z powyższym w ramach modelowania przyjęto, że część pacjentów będzie wymagało zmiany leczenia w związku z nieakceptowalną toksycznością. W modelu przyjęto wyniki analizy klinicznej dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, uznając, że utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych w największym stopniu odpowiada kryteriom wyłączenia z leczenia w programie lekowym.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania dla porównania NIVO vs DTIC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC

Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Stopień I-IV	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	-
	DTIC	205	24 (11,7)		
Stopień III-IV	NIVO	206	12 (5,8)	0,61 (0,26; 1,36)	-
	DTIC	205	19 (9,3)		

Tabela sporządzona w oparciu o analizę kliniczną [6].

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem odnotowano niższą niż w grupie leczonej dakarbazyną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania. Obliczone dla powyższych zdarzeń niepożądanych ilorazy szans nie wykazują jednak istotności statystycznej. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w ramach modelowania przyjęto, że odsetek pacjentów wyłączonych z badania będzie taki sam dla NIVO i DTIC (wyniesie 9,25%; obliczone jako $(14+24)/(206+205)$).

Wyniki pośredniej analizy bezpieczeństwa (w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania) dla porównania NIVO vs WEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs WEM

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs WEM) OR (95% CI)
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	0,48 (0,14; 1,67)
	DTIC	205	24 (11,7)		
Chapman 2011/BRIM-3* (cut off 30.12.2010)	WEM	336	12 (3,6)	1,15 (0,44; 3,15)	
	DTIC	289	9 (3,2)		

Tabela sporządzona w oparciu o analizę kliniczną [6].

Wśród pacjentów leczonych niwolumabem obserwowano niższe niż wśród osób stosujących wemurafenib odsetki pacjentów utraconych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,48 (95% CI: 0,14; 1,67), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych NIVO jest niższa i stanowi 48% analogicznej szansy w grupie osób stosujących wemurafenib. Uzyskany wynik nie jest istotny statystycznie, w związku z czym dla WEM przyjęto odsetek pacjentów wyłączonych z leczenia, na poziomie odsetka dla NIVO (9,25%).

Wyniki pośredniej analizy bezpieczeństwa (w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania) dla porównania NIVO vs DAB przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Utrata pacjentów z badania ogółem; NIVO vs DAB

Badania	Interwencje	N	n (%)	OR (95% CI)	Analiza pośrednia (NIVO vs DBF) OR (95% CI)
Robert 2014/CheckMate 066	NIVO	206	14 (6,8)	0,55 (0,25; 1,15)	1,96 (0,73; 5,26)
	DTIC	205	24 (11,7)		
Hauschild 2012/BREAK-3 (cut off data 19.12.2011)	DBF	187	80 (43)	0,28 (0,15; 0,52)	
	DTIC	59	46 (73)		

Tabela sporządzona w oparciu o analizę kliniczną [6].

Dla porównania NIVO vs DBF dostępne były jedynie dane dotyczące utraty pacjentów z badania ogółem. Po między porównywanymi grupami pacjentów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem. W związku z powyższym dla DBF przyjęto odsetek pacjentów wyłączonych z leczenia, na poziomie odsetka dla NIVO (9,25%).

5.6. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty niwolumabu;
- koszty leków aktualnie stosowanych w ramach programów lekowych: dabrafenib, ipilimumab, wemurafenib;
- koszty leków aktualnie stosowanych w ramach chemioterapii: dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel;
- koszty podania leków;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W związku z brakiem danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, tj. założono, iż pacjentowi podane zostanie 100% zalecanych dawek.

Koszty leków przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [4]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od dnia 1 września 2015 r. (opublikowane 26 sierpnia 2015 r.) nie wprowadza zmian [80].

5.6.1. Koszt jednostkowy produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Tabela 10 przedstawia wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Opdivo® oraz kalkulacje: urzędowej ceny zbytu, ceny hurtowej brutto, limitu refundacji, kwoty zwrotu RSS za opakowanie jednostkowe oraz rzeczywistej (uwzględniającej RSS) kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe.

Tabela 10. Wyznaczenie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Opdivo®

Prezentacja produktu leczniczego Opdivo®	Cena zbytu netto ¹ [PLN]	Urzędowa cena zbytu ² [PLN]	Cena hurtowa ³ [PLN]	Limit refundacji ⁴ [PLN]	Kwota refundacji / mg [PLN]	Poziom odpłatności		
Opdivo® 40MG (1VLX4ML)						bezpłatnie		
Opdivo® 100MG (1VLX10ML)								

¹ cena zbytu netto udostępniona przez Wnioskodawcę;

² cena zbytu netto powiększona o podatek od towarów i usług (VAT) [2];

³ urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5%) [2];

⁴ w związku z faktem, że wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Opdivo®, limit finansowania ustalony zostanie na poziomie ceny hurtowej; uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 3, str. 16;

⁵ iloraz limitu refundacji oraz liczby miligramów niwolumabu w opakowaniu jednostkowym;

Dla opakowania jednostkowego zawierającego 40 mg niwolumabu wnioskowana cena zbytu netto wynosi

5.6.2. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w Polsce

Tabela 11 przedstawia koszty jednostkowe (za 1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu chorych na czerniaka. Koszty zostały obliczone w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4] oraz w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w okresie od 04.2014 do 03.2015 [26,27,28].

Tabela 11. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych albo chemioterapii

Substancja czynna/lek	Kategoria dostępności	Limit refundacji / 1 mg ¹	Poziom odpłatności
dabrafenib	program lekowy	3,8475 zł	bezpłatnie
dakarbazyne	chemioterapia	0,159 zł	bezpłatnie
ipilimumab	chemioterapia	387,306 zł	bezpłatnie
karboplatyna	chemioterapia	0,275 zł	bezpłatnie
paklitaksel	chemioterapia	1,060 zł	bezpłatnie
wemurafenib	program lekowy	0,700 zł	bezpłatnie

Szczegóły oszacowań kosztu refundacji przedstawiono w Aneksie w rozdziałach od 14.4.1 (str. 158) do 14.4.6 (str. 164).

5.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka w Polsce

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* [20]. W zależności od ośrodka klinicznego, niwolumab/ipilimumab może być podawany w ramach hospitalizacji albo w trybie ambulatoryjnym. Przyjęto, że niwolumab będzie podawany w trybie ambulatoryjnym (przyjęto, że w związku z wykazaniem w analizie klinicznej dobrym profilem bezpieczeństwa niwolumabu, podanie nie będzie wymagało hospitalizacji, w ramach której monitorowane mogłoby być wystąpienie poważnych działań niepożądanych). W analizie wrażliwości przyjęto, że niwolumab podawany będzie w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Tabela 12. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt	Lek podawany w ramach programu lekowego
5.08.07.00000 01	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	468 zł / osobodzień (= 9 pkt × 52 zł/pkt ²)	-
5.08.07.00000 03	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	468 zł / osobodzień (= 9 pkt × 52 zł/pkt ²)	(analiza wrażliwości: niwolumab, ipilimumab)
5.08.07.00000 04	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104 zł / przyjęcie (= 2 pkt × 52 zł/pkt ²)	wemurafenib, dabrafenib niwolumab, ipilimumab

¹ na podstawie załącznika nr 1 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ [20];

² na podstawie *Informatora o zawartych umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* [19].

5.6.4. Koszty podania leków w ramach chemioterapii

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia* [24]. Przyjęto, że chemioterapia podawana jest w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”, w związku z faktem, że leki uwzględnione w schematach chemioterapii są wymienione w katalogu 1n część A (*Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A*) [22].

Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt	Lek podawany w ramach chemioterapii
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	364 zł (= 7 pkt × 52 zł/pkt ²)	dakarbazyne, karboplatyna, paklitaksel

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne - chemioterapia* [24];

² na podstawie *Informatora o zawartych umowach Narodowego Funduszu Zdrowia* [19].

5.6.5. Koszty diagnostyki w ramach aktualnych programów lekowych

Koszty miesięczne badań diagnostycznych w programach lekowych dedykowanych leczeniu czerniaka przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych* [21].

Tabela 14. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Kod ¹	Nazwa świadczenia ¹	Ryczałt roczny (punkty) ¹	Koszt roczny	Koszt miesięczny	Lek podawany w ramach programu lekowego
5.08.08.0000055 ¹	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	101,44	5 274,88 zł (= 101,44 pkt × 52 zł/pkt ²)	440 zł (= 5 274,88 zł / 12 miesięcy)	wemurafenib, dabrafenib
5.08.08.0000066 ¹	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	27,04	1 406,08 zł (= 27,04 pkt × 52 zł/pkt ²)	117 zł (= 1 406,08 zł / 12 miesięcy)	ipilimumab
5.08.08.0000080 ³	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	116,60	6 063,20 zł (= 116,60 pkt × 52 zł/pkt ²)	6 063,20 zł (= 5 274,88 zł / 12 miesięcy)	dabrafenib

¹ na podstawie załącznika nr 2 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ [21];

² na podstawie Informatora o zawartych umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [19];

³ na podstawie załącznika nr 2 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. (Zarządzenie zostało opublikowane po złożeniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Opdivo®).

W kalkulacjach w modelu uwzględniono miesięczny koszt monitorowania (koszt roczny podzielony przez 12 miesięcy).

5.6.6. Koszty diagnostyki w programie lekowym dla niwolumabu

Zapisy projektu programu lekowego dla niwolumabu [9] w zakresie badań przy kwalifikacji do programu lekowego są generalnie zbliżone do zapisów aktualnego programu lekowego dla wemurafenibu (przy czym wymagane są jeszcze dodatkowe badania: badanie elektrokardiogramem oraz ocena mutacji BRAF) oraz ipilimumabu [13] (zobacz Tabela 15, str. 45.)

Tabela 15. Zestawienie zapisów programów lekowych dedykowanych chorym na czerniaka

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla niwolumabu ¹	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla wemurafenibu ²	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla dabrafenibu ²	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla ipilimumabu ²
<p>[Redacted text]</p>	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu); 10) elektrokardiogram (EKG); 11) test ciężowy u kobiet w wieku rozrodczym; 12) badanie tomografii komputerowej głowy; 13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy; 15) 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; 16) ocena przedmiotowa całej skóry; 17) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych; 18) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). 	<p>Badania przed włączeniem leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka zgodnie z kryteriami włączenia; 2) ocena obecności mutacji BRAF V600; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu); 10) elektrokardiogram (EKG); 11) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia; 12) test ciężowy u kobiet w wieku rozrodczym; 13) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej; 14) badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy; 15) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego; 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; 17) ocena przedmiotowa całej skóry; 18) badanie głowy i szyi obejmujące przynajmniej wzrokową ocenę błon śluzowych jamy ustnej oraz palpacyjną ocenę węzłów chłonnych; 19) badanie odbytu (u obu płci) i narządów miednicy mniejszej (u kobiet); 20) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku). 	<p>Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, 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, c) badanie ogólne moczu.

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla niwolumabu ¹	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla wemurafenibu ²	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla dabrafenibu ²	Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki dla ipilimumabu ²
<p>[Redacted text]</p>	<p>Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni; 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; 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); 4) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie poziomu elektrolitów (w tym magnezu) według aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni; 5) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni; 6) badania obrazowe umożliwiające ocenę 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>Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy co 6-10 tygodni; 2) badanie tomografii komputerowej lub rezonans magnetyczny mózgu u chorych z przerzutami do OUN co 6-10 tygodni; 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; 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); 5) elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczenie stężenia elektrolitów (w tym magnezu) według Charakterystyki Produktu Leczniczego, co 6-10 tygodni; 6) badania morfologii i biochemii krwi co 6-10 tygodni; 7) pomiar temperatury ciała; 8) badania obrazowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST (co 6-10 tygodni); 9) badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości i pola widzenia (w uzasadnionych przypadkach). 	<p>Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia; 2) pomiar masy ciała; 3) pełne badanie przedmiotowe; 4) ocena sprawności w skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> • badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, • 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, • badanie ogólne moczu; 6) ocena zdarzeń niepożądanych. <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>

¹ na podstawie projektu programu lekowego [9];

² na podstawie na podstawie załącznika nr 2 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r.

W programie dla dabrafenibu wymagane są dodatkowo badania okulistyczne. Ponadto w programach lekowych dla wemurafenibu oraz dabrafenibu umieszczony został m.in. zapis dotyczący oznaczenia mutacji BRAF V600.

W zakresie monitorowania leczenia wykaz badań przeprowadzanych podczas leczenia niwolumabem jest zbliżony do wykazu badań wykonywanych podczas leczenia ipilimumabem, z tym zastrzeżeniem, że czas leczenia w programie leczenia ipilimumabem wynosi 10 tygodni (do 10 tygodni doliczyć należy ewentualne przerwy w leczeniu spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych).

Programy lekowe dla niwolumabu oraz wemurafenibu są generalnie najbardziej zbliżone pod względem badań przeprowadzanych w ramach leczenia (dodatkowo podczas leczenia wemurafenibem wymagane jest badanie elektrokardiogramem oraz oznaczenie mutacji BRAF). W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla niwolumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie lekowym dla wemurafenibu, pomniejszonemu o koszt oznaczenia mutacji BRAF. Od kosztu diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem nie odjęto kosztu badania elektrokardiogramem (EKG), co wynikało z zasad rozliczania badania (EKG). Aktualnie badanie EKG jest badaniem finansowanym przez płatnika publicznego, jednak badanie to nie posiada odrębnej wyceny, a koszt tego badania może wchodzić w koszt różnych świadczeń ambulatoryjnych (zgodnie z załącznikiem nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.)

Należy również zauważyć, że zapisy wskazują, iż częstotliwość przeprowadzania badań w programie lekowym leczenia wemurafenibem jest nieznacznie większa (co 6-10 tygodni lub w zależności od sytuacji klinicznej) niż w programie lekowym leczenia niwolumabem (po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji). W związku z powyższym należy uznać, że przyjęty roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla niwolumabu na poziomie rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF, może być potencjalnie nieznacznie zawyżony.

W celu zweryfikowania wpływu kosztu badań diagnostycznych na koszt uzyskania wyniku zdrowotnego (QALY/LY), przeprowadzono analizy dodatkowe:

- I. analiza dodatkowa I: przyjęto, że roczny koszt badań diagnostycznych w programie lekowym leczenia niwolumabem będzie równy rocznemu kosztowi diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem; założenie konserwatywne, najprawdopodobniej zawyżające koszty (z perspektywy NFZ) diagnostyki w programie lekowym dla niwolumabu; w porównaniu do kosztu z analizy podstawowej, gdy przyjęty w analizie podstawowej koszt diagnostyki w programie lekowym leczenia niwolumabem jest potencjalnie zawyżony, należy stwierdzić, że koszt przyjęty w analizie dodatkowej I, jest również potencjalnie zawyżony (gdyż nie uwzględnia odjęcia kosztu oznaczenia mutacji BRAF);
- II. analiza dodatkowa II: roczny koszt badań diagnostycznych w programie lekowym leczenia niwolumabem, przyjęto w oparciu o wyliczenia własne autorów niniejszej analizy (oszacowanie własne przedstawione szczegółowo w rozdziale 14.12, str. 195).

Analizy dodatkowe uwzględniają zmiany programu w zakresie badań diagnostycznych i nową propozycję programu. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w ramach weryfikacji wymagań minimalnych, stwierdził, że zapisy wnioskowanego programu lekowego m.in. w zakresie badań diagnostycznych wymagają korekty (należałoby usunąć zapisy dotyczące wymaganego oznaczenia mutacji BRAF), w związku z czym opracowany został nowy projekt programu [9].

Tabela 16. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Nazwa świadczenia	Wariant analizy ekonomicznej	Koszt roczny	Koszt miesięczny	Komentarz
Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry niwolumabem	Analiza podstawowa	4 906,55 zł (= 5 274,88 zł - 368,33 zł)	408,88 zł (= 4 906,55 zł / 12 miesięcy)	Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem (Tabela 14, str. 44.) pomniejszony o koszt oznaczenia mutacji BRAF (Tabela 101, str. 186.); roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla niwolumabu na poziomie rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla wemurafenibu, pomniejszonego o koszt oznaczenia mutacji BRAF, może być potencjalnie nieznacznie zawyżony.
	Analiza dodatkowa I	5 274,88 zł	440 zł (= 5 274,88 zł / 12 miesięcy)	Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem (Tabela 14, str. 44.); założenie konserwatywne, najprawdopodobniej zawyżające koszty (z perspektywy NFZ) diagnostyki w programie lekowym dla niwolumabu.
	Analiza dodatkowa II	4 911,07 zł	409,26 zł (= 4 911,07 zł / 12 miesięcy)	Oszacowanie własne przedstawione szczegółowo w rozdziale 14.12, str. 195.

5.6.7. Koszty diagnostyki w ramach chemioterapii

Miesięczny koszt świadczeń rozliczanych w ramach badań diagnostycznych w chemioterapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [25].

Tabela 17. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii

Kod świadczenia ¹	Nazwa świadczenia ¹	Wartość punktowa [pkt] ¹	Koszt ²
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	260 zł /miesiąc

¹ na podstawie *Katalogu świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia* [25];

² nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; na podstawie [25].

5.6.8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Jednostkowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto w oparciu o analizę wpływu na budżet [18] dotyczącą leczenia chorych na czerniaka ipilimumabem. Koszty zostały wyznaczone w oparciu o konsultacje z ekspertami klinicznymi.

Tabela 18. Jednostkowe koszty leczenia trombocytopenii i neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia	
Trombocytopenia: stopień III-IV	336,60 zł	
Neutropenia: stopień III	201,47 zł	1 350,24 zł (stopień III / stopień IV = 50% / 50%)
Neutropenia: stopień IV	2 499,00 zł	

Tabela sporządzona na podstawie [18].

Jednostkowe koszty leczenia trombocytopenii (III-IV stopień) przyjęto na poziomie 336,60 zł, natomiast koszty leczenia neutropenii wyznaczono na 1 350,24 zł.

5.7. Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o następujące dane:

- dawkowanie niwolumabu oraz ipilimumabu: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych [9,10,13,31] oraz w oparciu o średnią masę ciała pacjentów z Polski włączonych do badania CA209-066 [17];
- dawkowanie wemurafenibu i dabrafenibu: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych [11,12,29];
- dawkowanie dakarbazyny, karboplatyny i paklitakselu: na podstawie badań klinicznych [16,17,56] oraz w oparciu o średnią powierzchnię ciała pacjentów z Polski włączonych do badania CA209-066 [17].

Tabela 19 (str. 50) przedstawia kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.

Tabela 19. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki / monitorowania
Niwolumab										
Niwolumab	3 mg/kg /cykl [9,10]	2 tygodnie	████████	219 mg (= 72,9 kg × 3 mg/kg)	████████ ████████ ████████	2,17 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (2 tygodnie/cykl)	████████ ████████ ████████	468 zł	1 014,00 zł (= 2,17 podań × 468 zł)	408,88 zł
Ipilimumab										
Ipilimumab	3 mg/kg /cykl [13,31]	3 tygodnie (leczenie obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie)	387,31 zł	219 mg (= 72,9 kg × 3 mg/kg)	84 703,91 zł (= 387,31 zł × 219 mg)	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	122 350,09 zł (= 84 703,91 zł × 1,44 podań)	468 zł	676,00 zł (= 1,44 podań × 468 zł)	117 zł
Wemurafenib										
Wemurafenib	1 920 mg /doba [11]	(podawanie codzienne)	0,70 zł	1 920 mg	1 344,60 zł (= 0,70 zł × 1 920 mg)	30,42 podań (365 dni / 12 miesięcy)	40 898,25 zł (= 1 344,60 zł × 30,42 podań)	104 zł	112,67 zł (= (1 podanie /28 dni) × 104 zł)	440 zł
Dabrafenib										
Dabrafenib	150 mg BID /doba [12,29]	(podawanie codzienne)	3,85 zł	300 mg (= 150 mg × 2/dobę)	1 154,24 zł (= 3,85 zł × 300 mg)	30,42 podań (365 dni / 12 miesięcy)	35 108,00 zł (= 1 154,24 zł × 30,42 podań)	104 zł	112,67 zł (= (1 podanie /28 dni) × 104 zł)	440 zł
Dakarbazyne										
Dakarbazyne	1 000 mg/m ² /cykl [16,17]	3 tygodnie	0,16 zł	1 833 mg (= 1 000 mg/m ²)	290,98 zł (= 0,16 zł × 1 833 mg)	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy)	420,30 zł (= 290,98 zł × 1,44 podań)	364 zł	525,78 zł (= 1,44 podań × 364 zł)	260 zł

Schemat leczenia	Dawka jednostkowa ¹	Długość cyklu ²	Kwota refundacji / mg ³	Dawka podana jednorazowo (mg) ⁴	Kwota refundacji dawki jednorazowej ⁵	Liczba podań w miesiącu ⁶	Miesięczna kwota refundacji ⁷	Jednostkowy koszt podania ⁸	Miesięczny koszt podań ⁹	Miesięczny koszt diagnostyki /monitorowania
------------------	--------------------------------	----------------------------	------------------------------------	--	--	--------------------------------------	--	--	-------------------------------------	---

× 1,8328 m2) / (3 tygodnie/cykl)

Karboplatyna + paklitaksel

Paklitaksel	225 mg/m2 /cykl [56]	3 tygodnie	1,06 zł	412 mg (= 225 mg/m2 × 1,8328 m2)	437,02 zł (= 1,06 zł × 412 mg)	1,44 podań (52 tygodnie /12 miesięcy) / (3 tygodnie/cykl)	1 141,58 zł (= (437,02 zł + 353,30 zł) × 1,44 podań)	364 zł	525,78 zł (= 1,44 podań × 364 zł)	260 zł
Karboplatyna	700 mg/m2 /cykl [56]	3 tygodnie	0,28 zł	1 283 mg (= 700 mg/m2 × 1,8328 m2)	353,30 zł (= 0,28 zł × 1 283 mg)					

¹ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;

² niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib: na podstawie programów lekowych i charakterystyk produktów leczniczych; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie badań klinicznych;

³ na podstawie aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (zobacz Tabela 11, str. 42; rozdział 14.4, str. 158);

⁴ niwolumab, ipilimumab: iloczyn masy ciała (zobacz Tabela 3, str. 28.) oraz dawki jednostkowej; wemurafenib, dabrafenib: dawka dzienna; dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: iloczyn powierzchni ciała i dawki jednostkowej;

⁵ iloczyn kwoty refundacji za 1 mg oraz dawki podawanej jednorazowo;

⁶ liczba podań przypadająca na miesiąc;

⁷ iloczyn kwoty refundacji dawki jednorazowej i liczby podań w miesiącu;

⁸ niwolumab, ipilimumab: (podanie dożylnie w ciągu 60 minut) hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (zobacz rozdział 5.6.3, str. 42);

wemurafenib, dabrafenib: (podanie doustne) przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (przyjęto, że dawki zapewniające 28-dniową terapię wydawane są pacjentowi co 28 dni; zobacz rozdział 5.6.3, str. 42);

dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: (podanie dożylnie) hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku (zobacz rozdział 5.6.4, str. 43);

⁹ iloczyn liczby podań w miesiącu i jednostkowego kosztu podania;

¹⁰ niwolumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib: na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych (zobacz rozdział 5.6.5, str. 43); dakarbazyna, karboplatyna, paklitaksel: na podstawie wyceny świadczeń w chemioterapii (zobacz rozdział 5.6.7, str.48).

5.8. Użyteczności

Jedną z jednostek wyniku zdrowotnego analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [1].

Wraz z modelem pierwotnym (przygotowanym przez firmę ICON) udostępnione zostały dane dotyczące użyteczności wyznaczone w trakcie badania CA209-066 (w oparciu o dane z poziomu pacjenta) [16,17]; dane dotyczące użyteczności nie zostały opublikowane. Użyteczności zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (liczba pomiarów użyteczności = 1 125; liczba pacjentów, u których dokonano pomiaru użyteczności = 288). W oparciu o dane z poziomu pacjenta w ramach modelu wieloczynnikowego wyznaczono elementy przebiegu choroby wpływające na użyteczności stanów zdrowia; badano potencjalny wpływ następujących elementów: czas do zgonu, status odpowiedzi na leczenie, wystąpienie progresji choroby, stosowany schemat leczenia. Analiza modelu wieloczynnikowego wykazała, że użyteczność zależała od następujących czynników:

- wystąpienie progresji; wpływ wystąpienia progresji został również wykazany w publikacjach analizujących użyteczność u chorych na czerniaka (zobacz Tabela 75, str. 153);
- zastosowany schemat leczenia; różnica w jakości życia pomiędzy zastosowanymi schematami leczenia mogła wynikać z różnic w częstości występowania działań niepożądanych (toksyczność); zależność użyteczności od zastosowanego schematu leczenia została również wykazana w publikacjach, w których porównano wemurafenib, dabrafenib i dakarbazynę, *Delea 2015* [40] oraz *Shih 2015* [45] (zobacz Tabela 75, str. 153);
- czasu do zgonu; zależność użyteczności od czasu do zgonu została wykazana również w dwóch badaniach jakości życia *Batty 2012* [33] oraz *Hatswell 2014* [41] (zobacz Tabela 75, str. 153.)

Tabela 20 przedstawia wyznaczone parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności.

Tabela 20. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-066)

Składowa modelu wieloczynnikowego	Parametr modelu	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model wyznaczony w oparciu o niepublikowane dane z badania CA209-066 (liczba pomiarów użyteczności 1 125; liczba pacjentów, u których dokonano pomiaru użyteczności: 288).

* liczba pozostałych dni życia większa od 29 nie była badana w modelu;

** wartość EQ-5D wyznaczona w trakcie 1 cyklu leczenia.

W oparciu o wyznaczony model wieloczynnikowy:

[REDACTED]

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu [3]. Strategię wyszukiwania, kryteria wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdziały 14.3.1 od str. 150, 14.3.2 od str. 152, 14.3.3 od str. 153). Tabela 21 przedstawia wartości minimalne oraz maksymalne użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 21. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego

	Stan choroby przed progresją		Stan choroby po progresji		Pozostała liczba dni życia: 29 lub mniej	
	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna
Użyteczność (źródło danych)	0,642 (Hatswell 2014 [41])	0,91 (Beusterien 2009 [34])	0,45 (Shih 2015; wartość dla dakarbazyny [45])	0,763 (Batty 2012 [33])	0,505 (Batty 2012 [33])	0,651 (Hatswell 2014 [41])

Opis publikacji włączonych do przeglądu użyteczności przedstawia Tabela 75, str. 153.

Użyteczności wyznaczone w oparciu o model wieloczynnikowy dla stanów choroby przed i po progresji zawierają się w zakresach użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego:

- użyteczności w stanie przed progresją w trakcie leczenia niwolumabem 0,802 oraz w trakcie leczenia dakarbazyną 0,733, zawierają się w przedziale 0,642 - 0,91;
- użyteczność w stanie po progresji 0,728 zawiera się w przedziale 0,45 - 0,763.

Użyteczności uwzględniające wpływ redukcji użyteczności w ciągu ostatnich 29 dni życia w modelu (-0,0223) w stanie przed progresją (0,779 w trakcie leczenia niwolumabem; 0,711 w trakcie leczenia dakarbazyną; wartości obliczone poprzez pomniejszenie o 0,022 wartości podstawowych) oraz w stanie po progresji (0,705; obliczone jako 0,728 pomniejszone o 0,022) są wyższe od zakresu użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego (0,505 - 0,651). Różnica może wynikać z faktu, że w publikacjach Batty 2012 [33] i Hatswell 2014 [41] odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, użyteczności wyznaczono w grupie chorych o cięższym stanie (z co najmniej jedną wcześniejszą linią leczenia).

W modelu wykorzystano użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowego bazującego na populacji z badania CA209-066 (Robert 2014 [16]). W analizie wrażliwości przyjęto zakresy odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności.

6. PARAMETRY MODELU –2. LINIA LECZENIA (CHORZY WCZEŚNIEJ LE- CZENI)

6.1. Sekwencje schematów leczenia

W analizie ekonomicznej przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia niwolumabem/ipilimumabem wyczerpany został zakres możliwych schematów leczenia aktywnego. W modelu przyjęto zatem, że w ramach 3. lub kolejnej linii leczenia stosowana będzie opieka paliatywna, która jest jedną z opcji zalecanych w zaawansowanych stadiach czerniaka [15].

Tabela 22. Sekwencje schematów leczenia w praktyce klinicznej; 2. linia leczenia

Populacja chorych według statusu BRAF	Technologia lekowa w 2+ linii leczenia	Technologia lekowa w 3+ linii leczenia	% pacjentów w 3+ linii leczenia
BRAF(-) i BRAF(+)	Niwolumab	Brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna)	100%
	Ipilimumab	Brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna)	100%

6.2. Badania kliniczne włączone do analizy klinicznej: 2 linia leczenia

6.2.1. Niwolumab vs ipilimumab

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej [6]. Analizę kliniczną wykonano w formie przeglądu systematycznego dowodów naukowych. Modelowanie wyników zdrowotnych (lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość) przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

W analizie klinicznej w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych bezpośrednio porównujących niwolumab (NIVO) z ipilimumabem (IPI) w 2. linii leczenia; ponadto stwierdzono, że nie ma możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej poprzez wspólny komparator.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo NIVO:

- badanie CA209-003 (*Topalian 2013* [49], *Topalian 2012* [50], *Hodi 2014* [51]);
badanie I fazy, do którego włączono dorosłych (≥ 18 roku życia) z różnymi nowotworami w tym zaawansowanym czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-2; NIVO w dawce 3 mg/kg masy ciała podawano u 17 pacjentów z czerniakiem; badanie w toku;
w badaniu oceniano następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie potwierdzona całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie,
 - bezpieczeństwo,
 - czas utrzymywania się odpowiedzi po zakończeniu leczenia trwającego 96. tygodni.

- badanie CA209-037 (Weber 2015 [52], CSR 037 [53], EMA 2015 [83]);
badanie RCT, III fazy, do którego włączono dorosłych (≥ 18 roku życia) z nieoperacyjnym (IIIC) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1; NIVO w dawce 3 mg/kg masy ciała podawano u 272 pacjentów, chemioterapię (według wyboru lekarza: DTIC dawce 1 000 mg/m² lub CBDCA w dawce AUC6) podawano u 133 pacjentów; badanie w toku;
w badaniu oceniano następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie bez progresji,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie potwierdzona całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie,
 - bezpieczeństwo.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo IPI:

- badanie CA184-002 (Hodi 2010 [77]);
badanie RCT, III fazy, do którego włączono dorosłych (≥ 18 roku życia) z nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1; IPI (+placebo) w dawce 3 mg/kg masy ciała podawano u 137 pacjentów; badanie zakończone;
w badaniu oceniano następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie bez progresji,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie potwierdzona całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie,
 - bezpieczeństwo.

Badanie CA184-002 stanowiło podstawę przeprowadzenia analizy ekonomicznej [78], oceniającej opłacalność stosowania ipilimumabu w leczeniu chorych na czerniaka;

- badanie CA184-022 (Wolchok 2010 [82]);
badanie RCT, III fazy, do którego włączono dorosłych (≥ 16 roku życia) z nieoperacyjnym (III) lub przerzutowym (IV) czerniakiem skóry, wcześniej leczonym; ECOG 0-1; IPI w dawce 3 mg/kg masy ciała podawano u 72 pacjentów; badanie zakończone;
w badaniu oceniano następujące punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie bez progresji,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpiła najlepsza odpowiedź na leczenie potwierdzona całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie,
 - bezpieczeństwo.

Szczegółowy opis wymienionych powyżej badań przedstawiono w analizie klinicznej [6]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki analizy klinicznej w zakresie oceny NIVO i IPI w leczeniu chorych na czerniaka w 2. linii leczenia.

6.3. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W zakresie średniego wieku oraz odsetka kobiet uwzględniono charakterystykę wyjściową populacji włączonej do badania CA184-002 (badanie dla IPI), jako badania do którego włączono największą liczbę pacjentów (łącznie

676 pacjentów w ramieniu interwencji i komparatorów [77]; do badania CA209-037 [53] włączono łącznie 405 pacjentów w ramieniu interwencji i komparatora; do badania CA209-003 włączono 107 pacjentów [51]; do badania CA184-022 włączono łącznie 217 pacjentów w ramieniu interwencji i komparatora [82]).

W ramach 1. linii leczenia przyjęto masę ciała na podstawie charakterystyki grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17] (72,9 kg). W ramach 2. linii leczenia wśród badań włączonych do analizy klinicznej odnaleziono informację o średniej masie ciała w badaniu CA209-037 [53] (79,01 kg) (w pozostałych publikacjach nie podano wartości średnich). Wartość odnaleziona dla 2. linii leczenia (79 kg) jest znacząco wyższa od wartości z 1. linii leczenia (72 kg). W związku z faktem, że do 2. linii leczenia kwalifikują się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby (zatem mógł nastąpić wzrost stopnia zaawansowania choroby) lub nietolerancja wcześniejszego leczenia, należy oczekiwać, że masa ciała nie powinna wzrastać wraz z kolejnymi liniami leczenia. W związku z powyższym przyjęto, że w ramach 2. linii leczenia średnia masa ciała będzie równa średniej masie ciała uwzględnionej w ramach 1. linii leczenia. W analizie wrażliwości testowano zakres zmienności z badania CA209-037 (Tabela 23).

Wśród badań włączonych do analizy klinicznej dla porównania NIVO vs IPI nie odnaleziono informacji o średniej powierzchni ciała, w związku z czym przyjęto wartości jak dla 1. linii leczenia (na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17]).

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; 2+. linia leczenia

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	59 lat (zakres 23-88)	Na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania CA184-002 [77] (badanie dla IPI);
Odsetek kobiet	35,6%	w związku z brakiem danych w badaniu CA184-002, zakres zmienności dla wieku przyjęto z badania CA209-037 [53] (badanie dla NIVO).
Średnia masa ciała	72,9 kg (25%/75%: 57/84)	Przyjęto wartości jak dla 1. linii leczenia (na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17]). Wartość odnaleziona dla 2. linii leczenia (79 kg) jest znacząco wyższa od wartości z 1. linii leczenia (72 kg). W związku z faktem, że do 2. linii leczenia kwalifikują się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby (mógł nastąpić wzrost stopnia zaawansowania choroby) lub nietolerancja wcześniejszego leczenia, należy oczekiwać, że masa ciała nie powinna wzrastać wraz z kolejnymi liniami leczenia.
Średnia powierzchnia ciała	1,833 m ² (25%/75%: 1,59/2,00)	W związku z brakiem danych w badaniach włączonych do porównania NIVO vs IPI przyjęto wartości jak dla 1. linii leczenia (na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17])

25%/75% oznacza wartość kwartyli 1. i 3.

6.4. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS) w modelu

Modelowanie przebiegu choroby, opierającego się na przeżyciu bez progresji oraz przeżyciu ogólnym, przeprowadzono w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia PFS i OS najlepiej dopasowane do krzywych Kapłana-Meiera z badań klinicznych. W poniższych podrozdziałach (6.4.2, 6.4.3) przedstawiono założenia dotyczące przyjętych krzywych przeżycia PFS i OS.

6.4.1. Wyniki analizy klinicznej

W analizie klinicznej w ramach porównania NIVO i IPI w zakresie punktów końcowych takich jak „czas do wystąpienia zdarzenia” analizowano:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TOR, ang. *time to objective response*);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*).

W tabeli poniżej przedstawiono analizę punktów końcowych wykorzystanych w modelu – przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS) [6].

Tabela 24. Zestawienie wyników analizy klinicznej: skuteczność kliniczna (zdarzenia typu „czas do wystąpienia”): NIVO vs IPI (2. linia leczenia)

Badanie	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Wynik metaanalizy Mediana (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS) – główny punkt końcowy badań				
Weber 2015 /CA209-037 [83]	NIVO 3 mg/kg	272	15,47 (12,39; NO)	
Hodi 2010 /CA184-002 [77]	IPI 3 mg/kg	137	10,1 (8,0; 13,8)	9,52 (8,23; 10,81)
Wolchok 2010 /CA184-022 [82]		72	8,7 (6,9; 12,1)	
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)				
Weber 2015 /CA209-037 [83]	NIVO 3 mg/kg	122	4,67 (2,33; 6,51)	
Topalian 2012_2014 /CA209-003				
Hodi 2010 /CA184-002 [77]	IPI 3 mg/kg	137	2,86 (2,76; 3,02)	Nie dotyczy
Wolchok 2010 /CA184-022 [82]		72	brak danych	

Tabela sporządzona na podstawie wyników analizy klinicznej [6]. Skrót: NO – nie osiągnięto.

6.4.2. PFS i OS dla niwolumab

Wśród badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo NIVO włączonych do analizy klinicznej, jedynie w publikacjach do badania CA209-003 przedstawiono krzywe przeżycia PFS i OS [49,50,51]. W wynikach badania CA209-037 podano informację o medianie OS i PFS oraz przedstawiono krzywe przeżycia OS i PFS, jednak krzywą OS przedstawiono jako „*interim analyses*” (analiza okresowa przeprowadzona przed zakończeniem badania), natomiast krzywą PFS przedstawiono dla subpopulacji złożonej z pacjentów, dla których czas pomiędzy randomizacją i zakończeniem analizy danych (*cutoff date*) nie był krótszy niż 6 miesięcy [83]. W związku z powyższym, na potrzeby modelowania, parametryczne krzywe przeżycia PFS i OS wyznaczono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CA209-003.

W analizie efektywności klinicznej przeprowadzono metaanalizę wartości median OS z badań CA209-003 i CA209-037 [6]. Metaanaliza median PFS z badań CA209-003 i CA209-037 nie była możliwa [6], co wynikało z

faktu, że badanie CA209-037 przedstawiało wyniki z subpopulacji złożonej z pacjentów, dla których czas pomiędzy randomizacją i zakończeniem analizy danych (*cutoff date*) nie był krótszy niż 6 miesięcy (co oznaczało, że PFS dla CA209-003 i CA209-037 wyznaczono dla różniących się populacji).

Wyznaczoną parametryczną krzywą przeżycia OS zmodyfikowano (przeskalowano) w taki sposób aby zmodyfikowana parametryczna krzywa przeżycia przechodziła przez punkt wyznaczony przez medianę OS będąca rezultatem metaanalizy.

Wyznaczoną krzywą parametryczną PFS nie modyfikowano, gdyż mediana PFS dla NIVO nie była przedmiotem metaanalizy w analizie klinicznej [6].

W rozdziale 14.7.9 (str. 179.) przedstawiono wartości parametrów wyznaczonych dla parametrycznych krzywych przeżycia PFS i OS dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003. Przedstawiono również wartości parametrów dla przeskalowanej krzywej parametrycznej OS.

6.4.3. PFS i OS dla ipilimumabu

W publikacjach przedstawiających wyniki badania CA184-002 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera PFS (w horyzoncie 48 miesięcy) i OS (w horyzoncie 56 miesięcy) (wyniki w grupie 137 pacjentów) [77]. W wynikach badania CA184-022 podano krzywą Kaplana-Meiera dla OS w horyzoncie 32 miesięcy, natomiast nie przedstawiono krzywej Kaplana-Meiera dla PFS (wyniki w grupie 72 pacjentów) [82]. W związku z powyższym parametryczne krzywe przeżycia PFS i OS dla IPI zostały wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CA184-002 (dłuższy okres obserwacji ujęty w krzywych Kaplana-Meiera oraz większa liczba pacjentów).

W analizie efektywności klinicznej przeprowadzono metaanalizę wartości median OS z badań CA184-002 i CA184-022 [6]. Metaanaliza median PFS z badań CA184-002 i CA184-022 nie była możliwa [6], w związku z brakiem danych w wynikach badania CA184-022.

Wyznaczoną parametryczną krzywą przeżycia OS zmodyfikowano (przeskalowano) w taki sposób aby zmodyfikowana parametryczna krzywa przeżycia przechodziła przez punkt wyznaczony przez medianę OS będąca rezultatem metaanalizy.

Wyznaczoną krzywą parametryczną PFS nie modyfikowano, gdyż mediana PFS dla IPI nie była przedmiotem metaanalizy w analizie klinicznej [6].

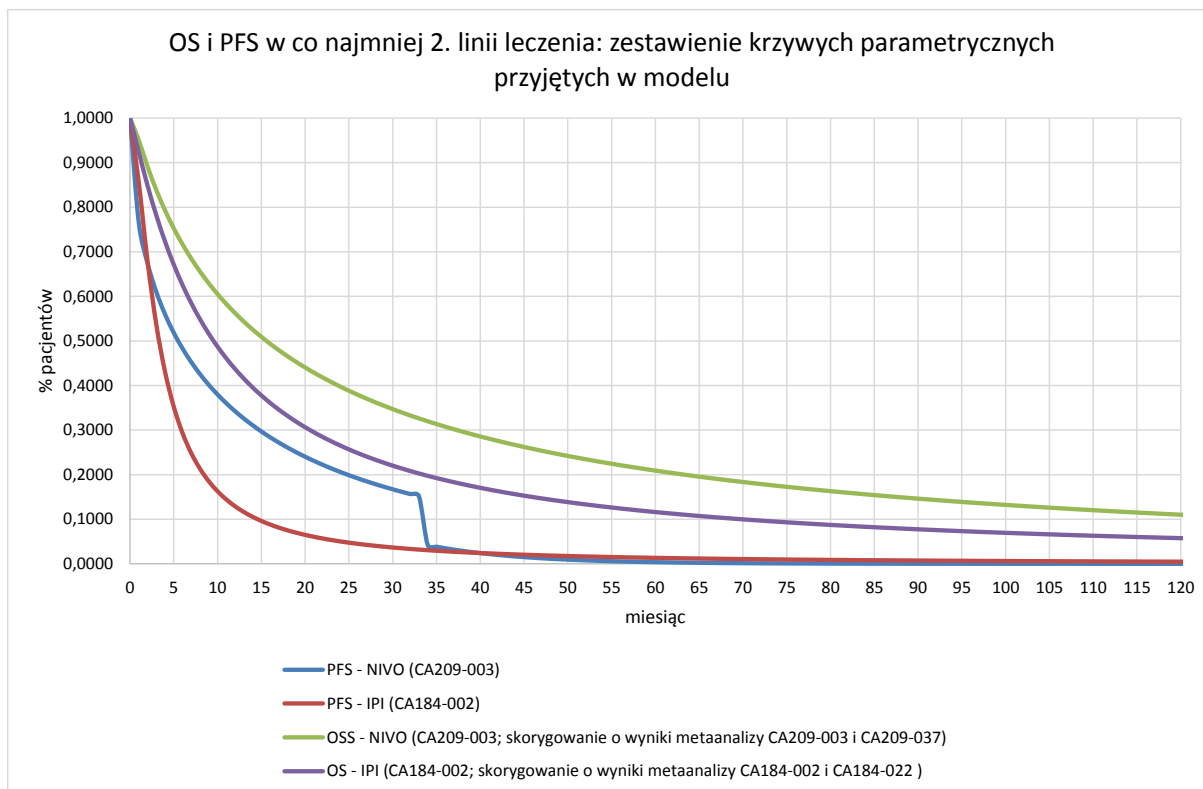
W rozdziale 14.7.10 (str. 180.) przedstawiono wartości parametrów wyznaczonych dla parametrycznych krzywych przeżycia PFS i OS dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera z badania *Hodi 2010*.

6.4.4. Zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu

Wykres 7 przedstawia zestawienie parametrycznych krzywych OS i PFS w modelu (NIVO, IPI) dla 2. linii leczenia.

Wykres 7.

2. linia leczenia: OS, PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, IPI)

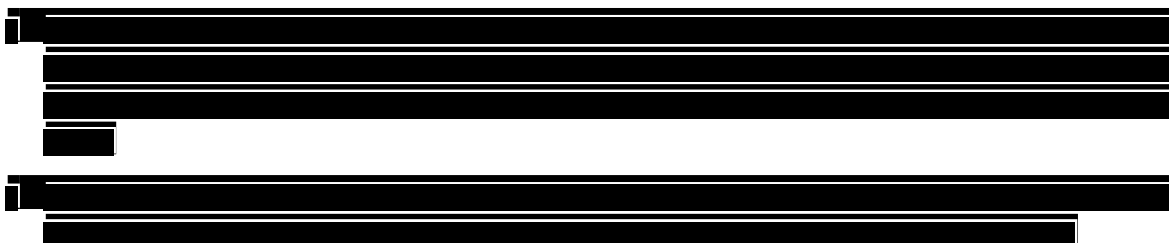


W przypadku, gdy w danym cyklu modelu odsetek pacjentów, którzy przeżyli był w modelu mniejszy od odsetka pacjentów, którzy przeżyli bez progresji (tj. gdy $OS < PFS$, co z matematycznego punktu widzenia nie powinno mieć miejsca), w modelu przyjęto, że $OS = PFS$.

6.5. Bezpieczeństwo

6.5.1. Zdarzenia niepożądane

W analizie klinicznej przedstawiono następujące rezultaty w zakresie zdarzeń niepożądanych [6]:



Generalnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych jest zbliżona pomiędzy NIVO i IPI, z zastrzeżeniem, że stosowanie NIVO wiąże się z potencjalnie mniejszym odsetkiem pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w stopniu III lub IV.

W związku ze zbliżonym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych, jako zdarzeń nie różnicujących porównywane technologie medyczne. Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych można też traktować jako założenie konserwatywne, tj. założenie na niekorzyść ocenianej interwencji (NIVO), gdyż większy odsetek pacjentów leczonych IPI, u

których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu III lub IV generowałyby wyższe koszty związane ze stosowaniem IPI.

6.5.2. Wyłączenie z leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności

Wyniki porównania bezpieczeństwa (w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania pacjentów z badania) dla porównania NIVO vs IPI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania): NIVO vs IPI

Badanie	Populacja	Interwencja	N	n(%)	Wynik metaanalizy Proporcja (95% CI)*	GRADE	
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych ogółem							
<i>Weber 2015/ Check Ma- te037^A</i>	Pacjenci, którzy przyjęli co naj- mniej 1 dawkę leku	NIVO 3 mg/kg				Wysoka	
<i>Topalian 2012_2014/ CA 209-003</i>						-	
<i>Hodi 2010/ CA184-002^C</i>		IPI	131	17 (13,0*)	Suma* [N/n (%)]: 208/ 24 (11,5)	Fixed effects Cochran Q = 0,36 (df = 1) P = 0,5465 0,12 (0,08; 0,17)	Wysoka
<i>Wolchok 2010/ CA184-022^D</i>		3 mg/kg	71	7 (9,9*)			

Dane w oparciu o analizę kliniczną [6].

6.6. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty niwolumabu;
- koszty leków aktualnie stosowego w ramach programu lekowego: ipilimumab;
- koszty podania leków w ramach programów lekowych;
- koszty badań diagnostycznych i monitorowania leczenia;
- koszty opieki paliatywnej (stan po progresji choroby).

W związku z brakiem danych w badaniach włączonych do analizy klinicznej przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, tj. założono, iż pacjentowi podane zostanie 100% zalecanych dawek.

Koszty leków przyjęto w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych [4]. W zakresie leków ujętych w niniejszej analizie projekt (opublikowany 19 sierpnia 2015 r.) nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia nie wprowadza zmian [80].

6.6.1. Koszt jednostkowe produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab)

Szczegóły dotyczące kosztu produktu leczniczego Opdivo® przedstawiono w rozdziale 5.6.1 (str. 41.)

6.6.2. Koszty jednostkowe (1 mg) ipilimumabu

Koszt jednostkowy ipilimumabu przedstawiono w rozdziale 5.6.2 (str. 42.)

6.6.3. Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych

Koszty jednostkowe podania leków w ramach programów lekowych przedstawiono w rozdziale 5.6.3 (str. 42.)

6.6.4. Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach programów lekowych

Koszty jednostkowe diagnostyki w ramach programów lekowych przedstawiono w rozdziale 5.6.5 (str. 43.)

6.6.5. Koszty jednostkowe opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej przyjęto na poziomie kosztów opieki paliatywnej oszacowanych w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania ipilimumabu [78]. Miesięczny koszt opieki paliatywnej po niepowodzeniu drugiej linii leczenia oszacowano na 476 zł [78].

W ramach analizy wrażliwości rozważano alternatywne koszty opieki paliatywnej:

- zerowy koszt miesięczny (założenie skrajne);
- 2-krotność miesięcznego kosztu z analizy ekonomicznej [78].

6.7. Zużycie zasobów oraz koszty miesięczne

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) dla niwolumabu oraz ipilimumabu przedstawiono w rozdziale 5.7 (str. 49.)

6.8. Użyteczności

Jedną z jednostek wyniku zdrowotnego analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [1].

Wraz z modelem pierwotnym (przygotowanym przez firmę ICON) udostępnione zostały dane dotyczące użyteczności wyznaczone w trakcie badania CA209-037 (w oparciu o dane z poziomu pacjenta) [52,53]. Użyteczności zostały wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (liczba pomiarów użyteczności = 679; liczba pacjentów, u których dokonano pomiaru użyteczności = 164). W ramach modelu wieloczynnikowego wyznaczono elementy przebiegu choroby wpływające na użyteczności stanów zdrowia; badano potencjalny wpływ następujących elementów: czas do zgonu, status odpowiedzi na leczenie, wystąpienie progresji choroby, stosowany schemat leczenia. Analiza modelu wieloczynnikowego wykazała, że użyteczność zależała od następujących czynników:

- wystąpienie progresji; wpływ wystąpienia progresji został również wykazany w publikacjach analizujących użyteczność u chorych na czerniaka (zobacz Tabela 75, str. 153);
- zastosowany schemat leczenia; różnica w jakości życia pomiędzy zastosowanymi schematami leczenia mogła wynikać z różnic w częstości występowania działań niepożądanych (toksyczność); zależność użyteczności od zastosowanego schematu leczenia została również uwzględniona w publikacjach, w których porównano wemurafenib, dabrafenib i dakarbazynę, *Delea 2015* [40] oraz *Shih 2015* [45] (zobacz Tabela 75, str. 153);
- czasu do zgonu; zależność użyteczności od czasu do zgonu została stwierdzona również w dwóch badaniach jakości życia *Batty 2012* [33] oraz *Hatswell 2014* [41] (zobacz Tabela 75, str. 153.)

Tabela 26 przedstawia wyznaczone parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności.

Tabela 26. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-037)

Składowa modelu wieloczynnikowego	Parametr modelu	p-value
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model wyznaczony w oparciu o niepublikowane dane z badania CA209-037 (liczba pomiarów użyteczności = 679; liczba pacjentów, u których dokonano pomiaru użyteczności = 164).

* liczba pozostałych dni życia większa od 29 nie była badana w modelu;

** wartość EQ-5D wyznaczona w trakcie 1 cyklu leczenia.

W oparciu o wyznaczony model wieloczynnikowy:

- użyteczność w stanie przed progresją w trakcie leczenia niwolumabem/ipilimumabem wyniosła 0,722 (obliczone jako $0,2291 + 0,71 \times 0,6949$);
- użyteczność w stanie po progresji wyniosła 0,672 (obliczone jako $0,2291 + 0,71 \times 0,6949 + (-0,0509)$);
- redukcja użyteczności w ciągu ostatnich 29 dni życia: -0,024.

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu [3]. Strategię wyszukiwania, kryteria wyszukiwania oraz wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku (rozdziały 14.3.1 od str. 150, 14.3.2 od str. 152, 14.3.3 od str. 153). Tabela 21 przedstawia wartości minimalne oraz maksymalne użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 27. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego

	Stan choroby przed progresją		Stan choroby po progresji		Pozostała liczba dni życia: 29 lub mniej	
	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna	użyteczność minimalna	użyteczność maksymalna
Użyteczność (źródło danych)	0,642 (Hatswell 2014 [41])	0,91 (Beusterien 2009 [34])	0,45 (Shih 2015; wartość dla dakarbazyny [45])	0,763 (Batty 2012 [33])	0,505 (Batty 2012 [33])	0,651 (Hatswell 2014 [41])

Opis publikacji włączonych do przeglądu użyteczności przedstawia Tabela 75, str. 153.

Użyteczności wyznaczone w oparciu o model wieloczynnikowy dla stanów choroby przed i po progresji zawierają się w zakresach użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego:

- użyteczności w stanie przed progresją w trakcie leczenia niwolumabem/ipilimumabem 0,722 zawierają się z w przedziale 0,642 - 0,91;
- użyteczność w stanie po progresji 0,672 zawiera się w przedziale 0,45 - 0,763.

Użyteczności uwzględniające wpływ redukcji użyteczności w ciągu ostatnich 29 dni życia w modelu (-0,024) w stanie przed progresją (0,698 w trakcie leczenia niwolumabem/ipilimumabem; wartości obliczone poprzez pomniejszenie o 0,024 wartości podstawowych) oraz w stanie po progresji (0,648; obliczone jako 0,672 pomniejszone o 0,024) są wyższe od zakresu użyteczności z przeprowadzonego przeglądu systematycznego (0,505 - 0,651). Różnica może wynikać z faktu, że w publikacjach *Batty 2012* [33] i *Hatswell 2014* [41] odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, użyteczności wyznaczono w grupie chorych o cięższym stanie (bardziej zaawansowany stan chorego).

W modelu wykorzystano użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem modelu wieloczynnikowego bazującego na populacji z badania CA209-037. W analizie wrażliwości przyjęto zakresy odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności.

7. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA ORAZ DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [2] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [8] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 zł.

Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ zł, tj. 119 577 zł/QALY.

Przeprowadzono również analizę progową przy progu opłacalności wynoszącym 125 955 zł/QALY; jest to aktualny próg opłacalności, który wszedł w życie po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Opdivo® (informację o aktualnej wysokości progu opłacalności zamieszczono na stronie <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064>; data dostępu 11.12.2015 r.)

8. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU; 1. LINIA LECZENIA

Tabela 28. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; 1. linia leczenia

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: wiek	58 lata	50 lat	66 lat	Na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209066 [17]. W analizie wrażliwości: • dla płci przyjęto minimalne oraz maksymalne wartości; • dla wieku, masy ciała oraz powierzchni ciała przyjęto kwartale 1. i 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: odsetek kobiet	48%	0%	100%	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: masa ciała	72,9 kg	57 kg	84 kg	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: powierzchnia ciała	1,833 m ²	1,59 m ²	2,00 m ²	
Krzywe PFS dla dakarbazyny	krzywa log-logistyczna; krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera	krzywa wykładnicza, krzywa Weibulla, krzywa log-normalna		Krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera z badania CA209-066.
Krzywe OS dla dakarbazyny	Krzywa Weibulla; krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera	krzywa wykładnicza, krzywa log-logistyczna, krzywa log-normalna		W analizie wrażliwości: wszystkie pozostałe krzywe parametryczne (zobacz rozdział 14.7.2, str. 170)
Krzywe PFS dla niwolumabu	Krzywa log-normalna; krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209-066 i CA209-003	<ul style="list-style-type: none"> • krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-066 • krzywe parametryczne Weibulla najlepiej dopasowane dla dakarbazyny zmodyfikowane o hazard względny 		Krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209-066 i CA209-003. W analizie wrażliwości: alternatywne założenia odnośnie źródła danych tworzących parametryczne krzywe PFS i OS dla niwolumabu.
Krzywe OS dla niwolumabu	Krzywa log-logistyczna; krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do krzywych Kaplana-Meiera z badań CA209-066 i CA209-003			(zobacz rozdziały: 14.7.3, str. 171; 14.7.4, str. 173; 5.2.1, str. 25)
Krzywe PFS dla wemurafenibu	jak dla niwolumabu	krzywa parametryczna wyznaczona w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BRIM-3 (zobacz rozdział 14.7.6, str. 175.)		Na podstawie wyników analizy klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem; stwierdzono istotne statystycznie różnice w OS pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem;
Krzywe OS dla wemurafenibu	krzywa dla niwolumabu dopasowana do mediany dla wemurafenibu (zobacz rozdziały 5.4.2, str. 33. oraz 14.7.5, str. 175.)	krzywa parametryczna wyznaczona w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BRIM-3 (zobacz rozdział 14.7.6, str. 175.)		w analizie wrażliwości przyjęto PFS i OS na poziomie badania BRIM-3; (opis założeń przedstawiono w rozdziałach 5.4.2, str. 33. oraz 14.7.5, str. 175.)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Krzywe PFS dla dabrafenibu	jak dla niwolumabu	krzywa parametryczna wyznaczona w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BREAK-3 (zobacz rozdział 14.7.8, str. 178.)		Na podstawie wyników analizy klinicznej wykazano brak istotnych statystycznie różnic w PFS pomiędzy niwolumabem i dabrafenibem; stwierdzono istotne statystycznie różnice w OS pomiędzy niwolumabem i dabrafenibem;
Krzywe OS dla dabrafenibu	krzywa dla niwolumabu dopasowana do mediany dla dabrafenibu (zobacz rozdziały 5.4.3, str. 35. 14.7.7, str. 177.)	krzywa parametryczna wyznaczona w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BREAK-3 (zobacz rozdział 14.7.8, str. 178.)		w analizie wrażliwości przyjęto PFS i OS na poziomie badania BREAK-3; (opis założeń przedstawiono w rozdziałach 5.4.3, str. 35. 14.7.7, str. 177.)
Koszty leków stosowanych w programach lekowych albo chemioterapii	Tabela złożona (Tabela 11, str. 42)	nie modyfikowano (koszty ustalone urzędowo)		Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4] oraz w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w okresie od 04.2014 do 03.2015 [26,27,28]. W analizie wrażliwości nie modyfikowano.
Długość podawania niwolumabu	Do progresji	Do 96. tygodnia od rozpoczęcia leczenia		W analizie podstawowej przyjęto długość zgodną z zapisami wnioskowanego programu lekowego [9]. W analizie wrażliwości rozważano długość podawania niwolumabu w ramach badania CA209-003 [49,50,51]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tabela złożona (Tabela 18, str. 48)	0 zł	analiza podstawowa × 2	W oparciu o analizę wpływu na budżet [18] dotyczącą leczenia chorych na czerniaka ipilimumabem. W analizie wrażliwości: możliwie minimalne koszty (0 zł) oraz koszty dwukrotnie większe niż w analizie podstawowej (jako wartości służące testowaniu stabilności wyników analizy przy zmianie kosztów zdarzeń niepożądanych)
Użyteczności	Tabele złożone (rozdział 5.8, str. 52)	Tabela złożona (Tabela 20, str. 52)		Analiza podstawowa: użyteczności z badania CA209-066. Analiza wrażliwości: wartości minimalne i maksymalne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
Horyzont czasowy	30 lat	51 miesięcy	nie dotyczy	Analiza podstawowa: horyzont dożywności (maksymalna długość). Analiza wrażliwości: horyzont obserwacji z badania CA209-003 [49,50, 51], z którego zaczerpnięto dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS)
Dyskontowanie	koszty 5%, wyniki zdrowotne 3,5%	<ul style="list-style-type: none"> koszty 0%, wyniki zdrowotne 0% koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% koszty 5%, wyniki zdrowotne 5% 		Wymagania minimalne oraz Wytyczne AOTMiT [1,3]
Sekwencyjność: dakarbazyna, wemurafenib	Tabela złożona (Tabela 2, str. 25)	100% pacjentów: brak leczenia	100% pacjentów: ipilimumab	Analiza podstawowa: w oparciu o badanie ankietowe. Analiza wrażliwości: wartości skrajne z badania ankietowego.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Sekwencyjność: niwolumab	Tabela złożona (Tabela 2, str. 25)	100% pacjentów: brak leczenia	100% pacjentów: dakarbazyna	
Próg opłacalności	119 577 zł/QALY	Nie dotyczy (wysokość ustalona urzędowo - bez zakresu zmienności)		Wartość przyjęte zgodnie z Ustawa o refundacji [2]

9. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU; 2. LINIA LECZENIA

Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; 2. linia leczenia

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: wiek	59 lat	23 lat	88 lat	Na podstawie charakterystyki wyjściowej populacji włączonej do badania CA184-002 [77] (badanie dla IPI); w związku z brakiem danych w badaniu CA184-002, zakres zmienności dla wieku przyjęto z badania CA209-037 [53] (badanie dla NIVO).
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: odsetek kobiet	35,6%	0%	100%	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: masa ciała	72,9 kg	57 kg	84 kg	Przyjęto wartości jak dla 1. linii leczenia (na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17]). Wartość odnaleziona dla 2. linii leczenia (79 kg) jest znacząco wyższa od wartości z 1. linii leczenia (72 kg). W związku z faktem, że do 2. linii leczenia kwalifikują się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby (mógł nastąpić wzrost stopnia zaawansowania choroby) lub nietolerancja wcześniejszego leczenia, należy ocenić, że masa ciała nie powinna wzrastać wraz z kolejnymi liniami leczenia.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów: powierzchnia ciała	1,833 m ²	Nie modyfikowano: parametr bez wpływu na koszty NIVO i IPI		W związku z brakiem danych w badaniach włączonych do porównania NIVO vs IPI przyjęto wartości jak dla 1. linii leczenia (na podstawie grupy 25 chorych włączonych w Polsce do badania CA209-066 [17])
Krzywe PFS dla niwolumabu	Krzywa log-normalna najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003	Krzywe eksponencjalna, Weibulla, log-logistyczna dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003		W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CA209-003 [49,51] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4.2, str. 57.)
Krzywe OS dla niwolumabu	Krzywe log-normalna najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003 skorygowana o wyniki analizy klinicznej	Krzywe eksponencjalna, Weibulla, log-logistyczna oraz log-normalna dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003		W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CA209-003 [49,51] i wyniki analizy klinicznej [6] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4.2, str. 57.)
Krzywe PFS dla ipilimumabu	Krzywa log-logistyczna najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania CA209-003	Krzywe eksponencjalna, Weibulla, log-normalna dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera z badania <i>Hodi 2010</i>		W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania <i>Hodi 2010</i> [77] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4.3, str. 58.)
Krzywe OS dla ipilimumabu	Krzywa log-logistyczna najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera	Krzywe eksponencjalna, Weibulla, log-logistyczna oraz log-normalna dopasowane		W oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania <i>Hodi 2010</i> [77] i wyniki analizy klinicznej [6]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
	z badania CA209-003 skorygowana o wyniki analizy klinicznej	do krzywych Kaplana-Meiera z badania <i>Hodi 2010</i>		(szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4.3, str. 58.)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	0 zł	Nie rozważano		W związku ze zbliżonym odsetkiem pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w niniejszej analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych. Brak uwzględnienia zdarzeń niepożądanych jest założeniem konserwatywnym, tj. założeniem na niekorzyść ocenianej interwencji (NIVO), gdyż większy odsetek pacjentów leczonych IPI, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane generowałby wyższe koszty związane ze stosowaniem IPI.
Koszty leków stosowanych w programach lekowych albo chemioterapii	Tabela złożona (Tabela 11, str. 42)	Nie modyfikowano (koszty ustalane urzędowo)		Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4] oraz w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych leków w okresie od 04.2014 do 03.2015 [26,27,28]. W analizie wrażliwości nie modyfikowano.
Koszt miesięczny opieki paliatywnej (3. linia leczenia)	476 zł	0 zł	2-krotność kosztu miesięcznego	Na poziomie kosztów opieki paliatywnej oszacowanych w analizie ekonomicznej oceniającej opłacalność stosowania ipilimumabu w ramach 2. linii leczenia [78]. W analizie wrażliwości: założenia własne, rozważające potencjalnie skrajne wartości kosztów.
Długość podawania niwolumabu	Do progresji	Do 96. tygodnia od rozpoczęcia leczenia		W analizie podstawowej przyjęto długość zgodną z zapisami wnioskowanego programu lekowego [9]. W analizie wrażliwości rozważano długość podawania niwolumabu w ramach badania CA209-003 [49,50,51]
Użyteczności	Tabele złożone (rozdział 6.8, str. 61.)	Tabela złożona (Tabela 27, str. 63)		Analiza podstawowa: użyteczności z badania CA209-037. Analiza wrażliwości: wartości minimalne i maksymalne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego użyteczności
Horyzont czasowy	30 lat	51 miesięcy	nie dotyczy	Analiza podstawowa: horyzont dożywności (maksymalna długość). Analiza wrażliwości: horyzont obserwacji z badania CA209-003 [49,50, 51], z którego zaczerpnięto dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia bez progresji (PFS) dla NIVO.
Dyskontowanie	koszty 5%, wyniki zdrowotne 3,5%	<ul style="list-style-type: none"> • koszty 0%, wyniki zdrowotne 0% • koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% • koszty 5%, wyniki zdrowotne 5% 		Wymagania minimalne oraz Wytyczne AOTMiT [1,3]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności
		minimum	maksimum	
Sekwencyjność: niwolumab	100% pacjentów: opieka paliatywna	Nie modyfikowano		Analiza podstawowa: jedna z opcji terapeutycznych zalecanych w zaawansowanych stadiach czerniaka [15]. Analiza wrażliwości: brak zakresu zmienności
Sekwencyjność: ipilimumab	100% pacjentów: opieka paliatywna	Nie modyfikowano		
Próg opłacalności	119 577 zł/QALY	Nie dotyczy (wysokość ustalona urzędowo - bez zakresu zmienności)		Wartość przyjęte zgodnie z Ustawą o refundacji [2]

10. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ – 1. LINIA LECZENIA (CHOROZY WCZEŚNIEJ NIE LECZENI)

10.1. Analiza podstawowa – 1. linia leczenia

Tabela 30 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej dla 1. linii leczenia.

Tabela 30. Zestawienie wyników zdrowotnych – 1. linia leczenia (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza podstawowa

Leczenie	Zdyskontowana liczba lat życia	Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych o jakość	Niedzyskontowana liczba miesięcy życia bez progresji	Niedzyskontowana liczba miesięcy życia
Niwolumab BRAF(+) i BRAF(-)	3,776 LY	2,864 QALY	22,78 miesiąca	56,63 miesiąca
Dakarbazyna BRAF(-)	0,958 LY	0,715 QALY	3,78 miesiąca	11,80 miesiąca
Wemurafenib BRAF(+)	2,613 LY	2,018 QALY	22,78 miesiąca	38,00 miesiąca
Dabrafenib BRAF(+)	2,439 LY	1,891 QALY	22,78 miesiąca	35,29 miesiąca
Komparator uśredniony [#] BRAF (-) i BRAF(+)	1,628 LY	1,242 QALY	11,47 miesiąca	22,41 miesiąca

[#]Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (dabrafenibu nie uwzględniono, gdyż program lekowy dla dabrafenibu obowiązuje od 01.07.2015 r., więc głównym komparatorem spośród inhibitorów kinazy białkowej jest wemurafenib).

Modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że największa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,776 lat życia zdyskontowanych; 57 miesięcy niezdykontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również najskuteczniej zapobiegać progresji choroby (23 miesiące bez progresji; wartość niezdykontowana) (wyniki w zakresie PFS są równe dla NIVO, WEM, DBF, co wynika ze stwierdzonego w ramach analizy klinicznej braku różnic w PFS [6]). Najkorzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikają z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie ze sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Najśłabsze wyniki zdrowotne wynikają ze stosowania dakarbazyny: 0,958 lat życia oraz 0,715 lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Tabela 31 przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej.

Tabela 31. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza podstawowa

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab BRAF(+)						
Niwolumab BRAF(-)						
Wemurafenib BRAF (+)	737 065,27 zł	2 030,47 zł	7 921,96 zł	0,00 zł	92 784,09 zł	839 801,78 zł
Dabrafenib BRAF (+)	632 713,83 zł	2 030,47 zł	9 105,88 zł	0,00 zł	92 074,80 zł	735 924,98 zł
Dakarbazylna BRAF(-)	1 556,27 zł	1 946,84 zł	962,73 zł	75,39 zł	140 742,29 zł	145 283,53 zł
Komparator uśredniony [#] BRAF(-) i BRAF(+)	299 213,65 zł	1 980,69 zł	3 779,10 zł	44,88 zł	121 333,81 zł	426 352,12 zł

Tabela przedstawia koszty jako wyniki modelowania przebiegu życia chorego w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

[#]Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazylna = 59,5%.

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów dakarbazylny oraz niższe od kosztów wemurafenibu. Wyższe koszty podania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyłą wynikają z dłuższego stosowania niwolumabu (co jest efektem wydłużenia czasu do progresji). Koszty 2. linii leczenia są znacząco wyższe po stronie dakarbazylny i wemurafenibu, co wynika z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii dakarbazyłą lub wemurafenibem, w drugiej linii leczona jest relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu niwolumabu w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem). Dla niwolumabu różnice w kosztach pomiędzy BRAF(+) i BRAF(-) wynikają z różnych kosztów leczenia w ramach 2. linii (według badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych w zależności od statusu mutacji BRAF(+)/(-) w drugiej linii stosowane są inne schematy leczenia).

Najmniejsze koszty całkowite w horyzoncie dożywotnim generuje stosowanie dakarbazylny (145 tys. zł), przy czym należy zaznaczyć, że stosowanie dakarbazylny generuje najmniejsze wyniki zdrowotne (zobacz Tabela 30, str. 71.)

Tabela 32 oraz Tabela 33 przedstawiają wyniki analizy ekonomicznej dla 1. linii leczenia.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza podstawowa

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyne	2,818	2,149	██████████	██████████	██████████
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846	██████████	██████████	██████████
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973	██████████	██████████	██████████
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony*	2,148	1,622	██████████	██████████	██████████

* Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyne = 59,5% (udziały w oparciu analizę wpływu na budżet [7]).

Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza podstawowa

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyne	2,818	2,149	447 499 zł	158 802 zł	208 225 zł
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846	-247 019 zł	-212 397 zł (zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (zdominowany przez niwolumab)
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973	-143 142 zł	-107 089 zł (zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (zdominowany przez niwolumab)
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony	2,148	1,622	166 755 zł	77 625 zł	102 815 zł

Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyne = 59,5% (udziały w oparciu o analizę wpływu na budżet [7]).

W populacji pacjentów z BRAF(-) i BRAF(+) wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z komparatorem „uśrednionym” (dakarbazyne + wemurafenib) wskazują, że zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,1 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 1,6 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariantcie z RSS i wyższe o 167 tys. zł w wariantcie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyne i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████████ w wariantcie z RSS i 78 tys. zł w wariantcie bez RSS (są to wartości niższe od progu opłacalności 119 577 zł/QALY). **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyne i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████████ w wariantcie z RSS oraz 103 tys. zł w wariantcie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości progu opłacalności 119 577 zł/QALY).**

W populacji BRAF (-) dla porównania niwolumabu z dakarbazyną, zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,8 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 2,1 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariancie z RSS oraz o 447 tys. zł w wariancie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████████ w wariancie z RSS oraz 159 tys. zł w wariancie bez RSS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████████ w wariancie z RSS oraz 208 tys. zł w wariancie bez RSS. **Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z dakarbazyną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad 2,8 roku, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami; oczekiwane przeżycie pacjentów leczonych dakarbazyną wynosi niemal 12 miesięcy).**

Wyniki dla porównania niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem wskazują, że leczenie niwolumabem pozwala na generowanie większych wyników zdrowotnych (1,2-1,3 lat życia, 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość) oraz mniejszych kosztów w horyzoncie dożywotnim, co dowodzi, że **wemurafenib oraz dabrafenib są schematami zdominowanymi przez niwolumab (czyli wemurafenib i dabrafenib są zarówno droższe jak i mniej efektywne).**

10.2. Analiza dodatkowa I – 1. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie dodatkowej I.

Tabela 34. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa I

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab BRAF(+)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Niwolumab BRAF(-)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Wemurafenib BRAF (+)	737 065,27 zł	2 030,47 zł	7 921,96 zł	0,00 zł	92 784,09 zł	839 801,78 zł
Dabrafenib BRAF (+)	632 713,83 zł	2 030,47 zł	9 105,88 zł	0,00 zł	92 074,80 zł	735 924,98 zł
Dakarbazyna BRAF(-)	1 556,27 zł	1 946,84 zł	962,73 zł	75,39 zł	140 742,29 zł	145 283,53 zł
Komparator uśredniony [#] BRAF(-) i BRAF(+)	299 213,65 zł	1 980,69 zł	3 779,10 zł	44,88 zł	121 333,81 zł	426 352,12 zł

Tabela przedstawia koszty jako wyniki modelowania przebiegu życia chorego w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

[#]Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5%.

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów dakarbazyny oraz niższe od kosztów wemurafenibu. Wyższe koszty podania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną wynikają z dłuższego stosowania niwolumabu (co jest efek-

tem wydłużenia czasu do progresji). Koszty 2. linii leczenia są znacząco wyższe po stronie dakarbazyny i wemurafenibu, co wynika z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii dakarbazyną lub wemurafenibem, w drugiej linii leczona jest relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu niwolumabu w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem). Dla niwolumabu różnice w kosztach pomiędzy BRAF(+) i BRAF(-) wynikają z różnych kosztów leczenia w ramach 2. linii (według badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych w zależności od statusu mutacji BRAF(+)/(-) w drugiej linii stosowane są inne schemata leczenia).

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy dodatkowej I dla 1. linii leczenia.

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza dodatkowa I

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyna	2,818	2,149	██████████	██████████	██████████
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846	██████████	██████████	██████████
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973	██████████	██████████	██████████
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony*	2,148	1,622	██████████	██████████	██████████

* Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (udziały w oparciu analizę wpływu na budżet [7]).

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza dodatkowa I

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyna	2,818	2,149	448 052 zł	158 998 zł	208 482 zł
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846	-246 466 zł	-211 921 zł (Niwolumab jest dominujący)	-291 208 zł (Niwolumab jest dominujący)
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973	-142 589 zł	-106 675 zł (Niwolumab jest dominujący)	-146 585 zł (Niwolumab jest dominujący)
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony	2,148	1,622	167 308 zł	77 882 zł	103 156 zł

Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (udziały w oparciu o analizę wpływu na budżet [7]).

W populacji pacjentów z BRAF(-) i BRAF(+) wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z komparatorem „uśrednionym” (dakarbazyna + wemurafenib) wskazują, że zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,1 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 1,6 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariantcie z RSS i wyższe o 167 tys. zł w wariantcie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy

zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████ w wariancie z RSS i 78 tys. zł w wariancie bez RSS (są to wartości niższe od proggu opłacalności 119 577 zł/QALY). **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████ w wariancie z RSS oraz 103 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości proggu opłacalności 119 577 zł/QALY).**

W populacji BRAF (-) dla porównania niwolumabu z dakarbazyną, zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,8 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 2,1 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████ w wariancie z RSS oraz o 448 tys. zł w wariancie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████ w wariancie z RSS oraz 159 tys. zł w wariancie bez RSS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████ w wariancie z RSS oraz 208 tys. zł w wariancie bez RSS. **Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z dakarbazyną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad 2,8 roku, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami; oczekiwane przeżycie pacjentów leczonych dakarbazyną wynosi niemal 12 miesięcy).**

Wyniki dla porównania niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem wskazują, że leczenie niwolumabem pozwala na generowanie większych wyników zdrowotnych (1,2-1,3 lat życia, 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość) oraz mniejszych kosztów w horyzoncie dożywotnim, co dowodzi, że **wemurafenib oraz dabrafenib są schematami zdominowanymi przez niwolumab (czyli wemurafenib i dabrafenib są zarówno droższe jak i mniej efektywne).**

10.3. Analiza dodatkowa II – 1. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie dodatkowej II.

Tabela 37. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa II

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab BRAF(+)	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Niwolumab BRAF(-)	█████	█████	█████	█████	█████	█████
Wemurafenib BRAF (+)	737 065,27 zł	2 030,47 zł	7 921,96 zł	0,00 zł	92 784,09 zł	839 801,78 zł
Dabrafenib BRAF (+)	632 713,83 zł	2 030,47 zł	9 105,88 zł	0,00 zł	92 074,80 zł	735 924,98 zł
Dakarbazyna BRAF(-)	1 556,27 zł	1 946,84 zł	962,73 zł	75,39 zł	140 742,29 zł	145 283,53 zł
Komparator uśredniony [#] BRAF(-) i	299 213,65 zł	1 980,69 zł	3 779,10 zł	44,88 zł	121 333,81 zł	426 352,12 zł

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty 2. linii leczenia	Koszty całkowite
----------	-------------	----------------	----------------------	---------------------------------------	--------------------------	------------------

BRAF(+)

Tabela przedstawia koszty jako wyniki modelowania przebiegu życia chorego w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania.

#Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5%.

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów dakarbazyny oraz niższe od kosztów wemurafenibu. Wyższe koszty podania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną wynikają z dłuższego stosowania niwolumabu (co jest efektem wydłużenia czasu do progresji). Koszty 2. linii leczenia są znacząco wyższe po stronie dakarbazyny i wemurafenibu, co wynika z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii dakarbazyną lub wemurafenibem, w drugiej linii leczona jest relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu niwolumabu w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem). Dla niwolumabu różnice w kosztach pomiędzy BRAF(+) i BRAF(-) wynikają z różnych kosztów leczenia w ramach 2. linii (według badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych w zależności od statusu mutacji BRAF+/- w drugiej linii stosowane są inne schematy leczenia).

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy dodatkowej II dla 1. linii leczenia.

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza dodatkowa II

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyna	2,818	2,149			
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846			
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973			
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony*	2,148	1,622			

* Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (udziały w oparciu analizę wpływu na budżet [7]).

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza dodatkowa II

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs						
BRAF(-)	Dakarbazyna	2,818	2,149	447 506 zł	158 804 zł	208 228 zł
BRAF(+)	Wemurafenib	1,163	0,846	-247 012 zł	-212 391 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 854 zł (Zdominowany przez niwolumab)
Warianty dodatkowe						
BRAF(+)	Dabrafenib	1,337	0,973	-143 135 zł	-107 083 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 147 zł (Zdominowany przez niwolumab)

Status BRAF	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
BRAF(-) i BRAF(+)	Komparator uśredniony	2,148	1,622	166 762 zł	77 628 zł	102 819 zł

Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (udziały w oparciu o analizę wpływu na budżet [7]).

W populacji pacjentów z BRAF(-) i BRAF(+) wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z komparatorem „uśrednionym” (dakarbazyna + wemurafenib) wskazują, że zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,1 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 1,6 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariacie z RSS i wyższe o 167 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████████ w wariacie z RSS i 78 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od progu opłacalności 119 577 zł/QALY). **Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wynosi ██████████ w wariacie z RSS oraz 103 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości progu opłacalności 119 577 zł/QALY).**

W populacji BRAF (-) dla porównania niwolumabu z dakarbazyną, zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,8 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 2,1 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariacie z RSS oraz o 448 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████████ w wariacie z RSS oraz 159 tys. zł w wariacie bez RSS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wynosi ██████████ w wariacie z RSS oraz 208 tys. zł w wariacie bez RSS. **Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z dakarbazyną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad 2,8 roku, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami; oczekiwane przeżycie pacjentów leczonych dakarbazyną wynosi niemal 12 miesięcy).**

Wyniki dla porównania niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem wskazują, że leczenie niwolumabem pozwala na generowanie większych wyników zdrowotnych (1,2-1,3 lat życia, 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość) oraz mniejszych kosztów w horyzoncie dożywotnym, co dowodzi, że **wemurafenib oraz dabrafenib są schematami zdominowanymi przez niwolumab (czyli wemurafenib i dabrafenib są zarówno droższe jak i mniej efektywne).**

10.4. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, 1. linia leczenia; analiza podstawowa

Tabela 40 przedstawia listę wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 1. linii leczenia.

Tabela 40. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 1. linii leczenia.

Numer wariantu	Założenia wariantu	Numer wariantu	Założenia wariantu
0	Analiza podstawowa	17	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: x2
1	Wiek: minimum	18	PFS i OS dla niwolumabu: badanie CA209-066
2	Wiek: maksimum	19	PFS i OS dla niwolumabu: DTIC×HR
3	Odsetek kobiet: 0%	20	Użyteczności: minimum
4	Odsetek kobiet: 100%	21	Użyteczności: maksimum
5	Masa ciała: minimum	22	Dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%
6	Masa ciała: maksimum	23	Dyskontowanie: koszty 5%, wyniki zdrowotne 0%
7	Powierzchnia ciała: minimum	24	Dyskontowanie: koszty 5%, wyniki zdrowotne 5%
8	Powierzchnia ciała: maksimum	25	Sekwencyjność: dakarbazyna, wemurafenib, dabrafenib: 100% pacjentów ipilimumab
9	PFS dla dakarbazyny: krzywa wykładnicza	26	Sekwencyjność: dakarbazyna, wemurafenib, dabrafenib: 100% pacjentów bez leczenia
10	PFS dla dakarbazyny: krzywa Weibulla	27	Sekwencyjność: niwolumab: 100% pacjentów bez leczenia
11	PFS dla dakarbazyny: krzywa log-normalna	28	Sekwencyjność: niwolumab: 100% pacjentów dakarbazyna
12	OS dla dakarbazyny: krzywa wykładnicza	29	PFS i OS dla WEM: krzywa log-logistyczna (BRIM-3)
13	OS dla dakarbazyny: krzywa log-logistyczna	30	PFS i OS dla DBF: krzywa log-normalna (BREAK-3)
14	OS dla dakarbazyny: krzywa log-normalna	31	Podanie NIVO: hospitalizacja
15	Horyzont: 4 lata (przybliżenie 51 miesięcy)	32	Czas podawania NIVO: 96 tygodni (okres z badania CA209-003)
16	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: 0zł	--	-----

W rozdziałach od 10.4.1 (str. 81.) do 10.4.5 (str. 107.) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz wyniki analizy progowej dla poszczególnych porównań.

Wnioski z analizy wrażliwości dla porównania NIVO vs komparator uśredniony, BRAF(-) i BRAF(+)

Analiza wrażliwości generalnie potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej: **koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekracza przyjętego progu opłacalności (119 577 zł/QALY i 125 955 zł/LY)**. W następującym wariantcie analizy wrażliwości próg opłacalności został przekroczony:

- Sekwencyjność; dakarbazyna, wemurafenib, dabrafenib: 100% pacjentów bez leczenia; dotyczy wariantu bez RSS.

Wnioski z analizy wrażliwości dla porównania NIVO vs DTIC, BRAF(-)

Analiza wrażliwości generalnie potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej: **koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przekracza przyjęty próg opłacalności**. W przypadku następujących wariantów analizy wrażliwości niwolumab był opłacalny:

- Masa ciała: minimum;
- PFS i OS dla niwolumabu na podstawie badania CA209-066;
- PFS i OS dla niwolumabu: DTIC×HR;
- Dyskontowanie: koszty 5%, wyniki zdrowotne 0%;
- Sekwencyjność: dakarbazyna, wemurafenib, dabrafenib: 100% pacjentów ipilimumab;
- Czas podawania NIVO na poziomie 96 tygodni (czas podawania w badaniu CA209-003).

Wnioski z analizy wrażliwości dla porównania NIVO vs WEM, BRAF(+)

Analiza wrażliwości generalnie potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej: **koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekracza przyjętego progu opłacalności**.

Wnioski z analizy wrażliwości dla porównania NIVO vs DBF, BRAF(+)

Analiza wrażliwości generalnie potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej: **koszt uzyskania dodatkowego roku życia oraz koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekracza przyjętego progu opłacalności**.

10.4.1. Analiza wrażliwości: koszty oraz wyniki zdrowotne dla NIVO, 1. linia leczenia

Tabela 41. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla niwolumabu w ramach analizy wrażliwości; 1. linia leczenia, wariant z RSS

Wariant analizy	LY	QALY	Koszty z RSS		Koszty bez RSS	
			NIVO BRAF(+)	NIVO BRAF(-)	NIVO BRAF(+)	NIVO BRAF(-)
0	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
1	3,793	2,877			593 364,76 zł	592 819,94 zł
2	3,704	2,812			593 123,68 zł	592 578,66 zł
3	3,764	2,856			593 302,49 zł	592 757,66 zł
4	3,785	2,871			593 346,27 zł	592 801,45 zł
5	3,776	2,864				
6	3,776	2,864				
7	3,776	2,864			593 132,91 zł	592 644,42 zł
8	3,776	2,864			593 461,60 zł	592 877,99 zł
9	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
10	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
11	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
12	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
13	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
14	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
15	2,111	1,613			408 147,43 zł	407 649,49 zł
16	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
17	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
18	6,413	4,803			691 454,23 zł	690 922,99 zł
19	1,715	1,285			209 758,77 zł	209 164,59 zł
20	3,776	2,004			593 327,56 zł	592 782,74 zł
21	3,776	3,114			593 327,56 zł	592 782,74 zł
22	4,719	3,573			750 435,04 zł	749 840,04 zł
23	4,719	3,573			593 327,56 zł	592 782,74 zł
24	3,491	2,650			593 327,56 zł	592 782,74 zł
25	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
26	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
27	3,776	2,864			593 412,15 zł	592 869,66 zł
28	3,776	2,864			590 478,89 zł	592 652,35 zł
29	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
30	3,776	2,864			593 327,56 zł	592 782,74 zł
31	3,776	2,864			607 540,85 zł	606 996,03 zł
32	3,776	2,864			295 445,19 zł	294 900,37 zł

10.4.2. Analiza wrażliwości: NIVO vs DTIC, BRAF(-)

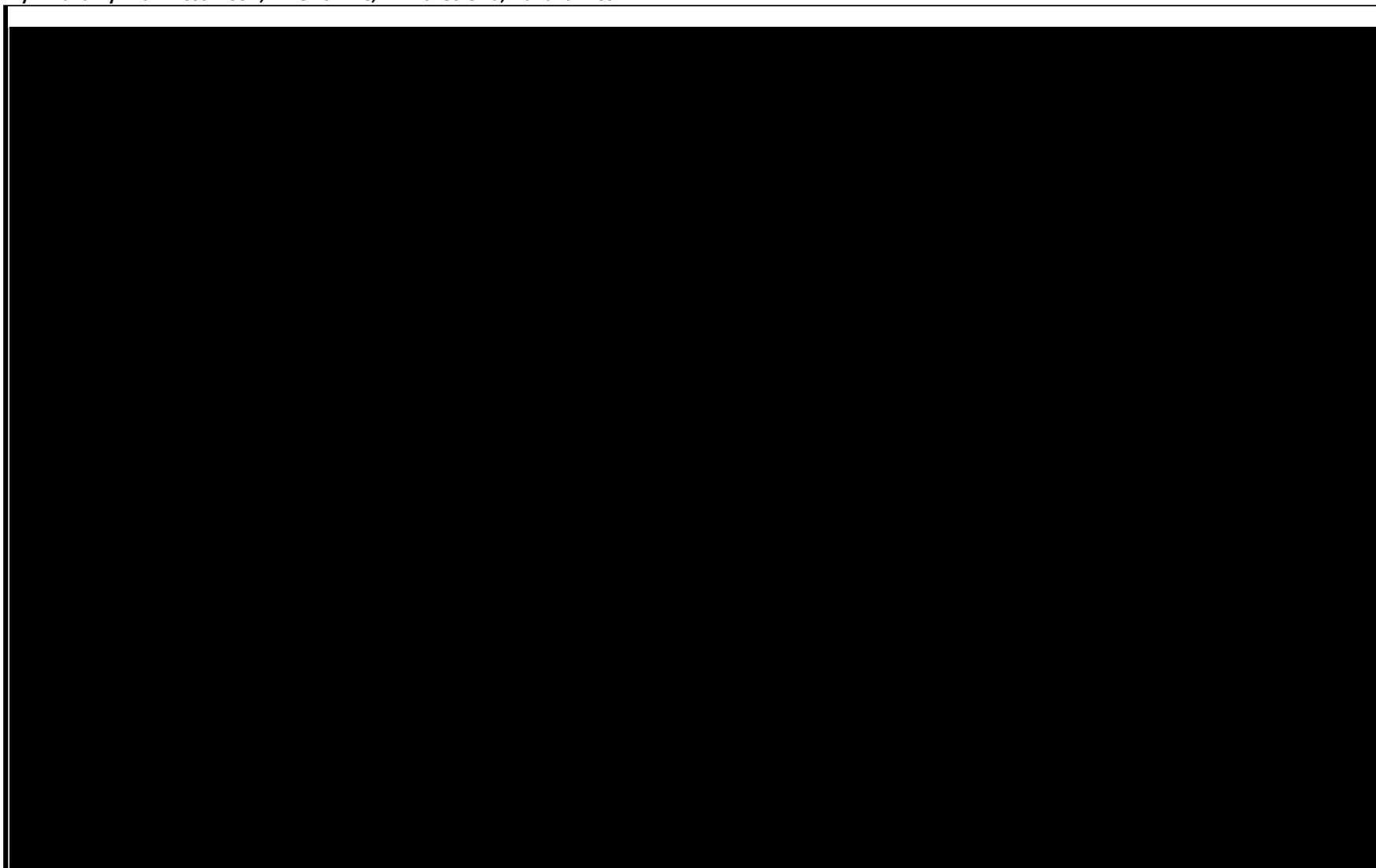
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(-)

Wariant analizy	Dakarbazyna (DTIC)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0		0,958	0,715				
1		0,958	0,715				
2		0,958	0,715				
3		0,958	0,715				
4		0,958	0,715				
5 (<WTP)		0,958	0,715				
6		0,958	0,715				
7		0,958	0,715				
8		0,958	0,715				
9		0,958	0,715				
10		0,958	0,713				
11		0,958	0,714				
12		1,153	0,858				
13		1,248	0,927				
14		1,150	0,855				
15		0,957	0,715				
16		0,958	0,715				
17		0,958	0,715				
18 (<WTP)		0,958	0,715				
19 (<WTP)		0,958	0,715				

Wariant analizy	Dakarbazyna (DTIC)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0		0,958	0,715				
20		0,958	0,486				
21		0,958	0,772				
22		0,984	0,734				
23 (<WTP)		0,984	0,734				
24		0,947	0,707				
25 (<WTP)		0,958	0,715				
26		0,958	0,715				
27		0,958	0,715				
28		0,958	0,715				
29		0,958	0,715				
30		0,958	0,715				
31		0,958	0,715				
32 (<WTP)		0,958	0,715				

Wykres 8.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS



Wykres 9.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS

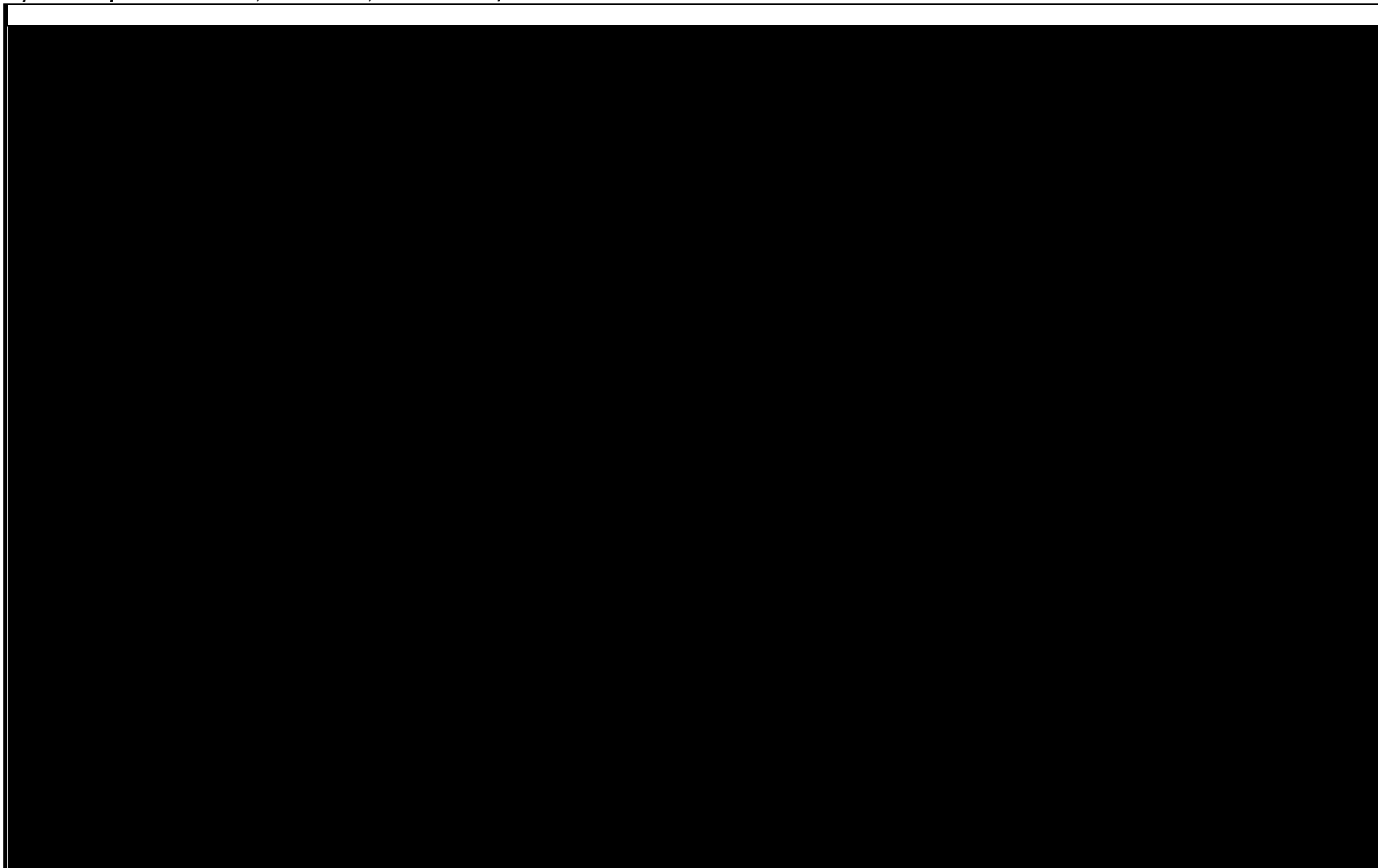


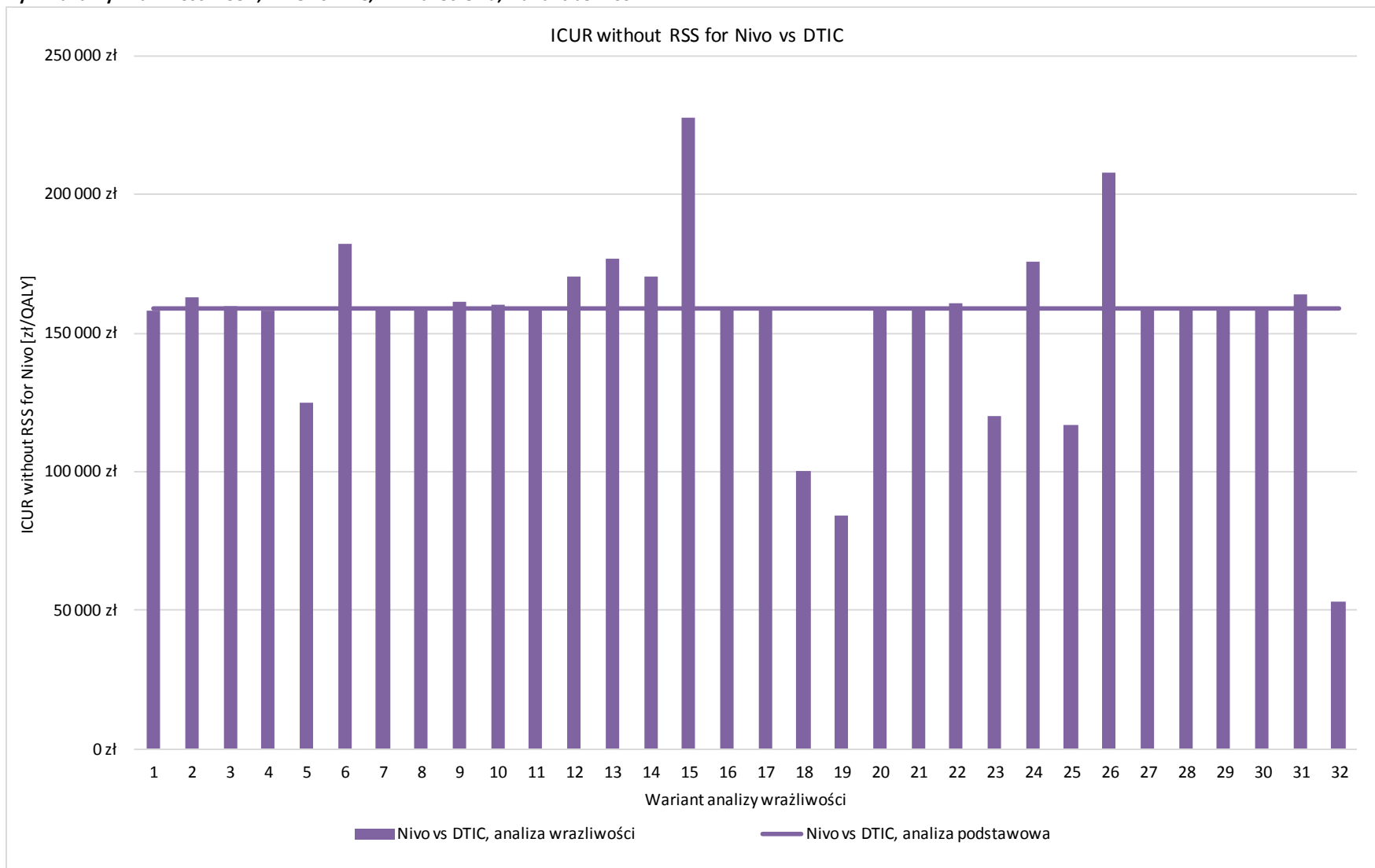
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(-)

Wariant analizy	Dakarbazyjna (DTIC)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
1	145 283,53 zł	0,958	0,715	148 919 zł	195 321 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
2	145 283,53 zł	0,958	0,715	153 707 zł	201 305 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
3	145 283,53 zł	0,958	0,715	150 451 zł	197 238 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
4	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 379 zł	195 896 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
5	115 338,18 zł	0,958	0,715	████████	████████	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
6	166 188,77 zł	0,958	0,715	████████	████████	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
7	144 959,42 zł	0,958	0,715	149 905 zł	196 558 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
8	145 506,72 zł	0,958	0,715	149 793 zł	196 412 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
9	137 560,13 zł	0,958	0,715	152 579 zł	200 076 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
10	141 481,53 zł	0,958	0,713	151 188 zł	198 043 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
11	145 614,69 zł	0,958	0,714	149 721 zł	196 233 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
12	145 716,35 zł	1,153	0,858	160 846 zł	210 218 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
13	145 895,04 zł	1,248	0,927	166 797 zł	217 608 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
14	145 704,99 zł	1,150	0,855	160 625 zł	209 953 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
15	145 094,38 zł	0,957	0,715	212 468 zł	272 849 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
16	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
17	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
18 (<WTP)	145 283,53 zł	0,958	0,715	94 666 zł	126 312 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
19 (<WTP)	145 283,53 zł	0,958	0,715	72 760 zł	96 632 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
20	145 283,53 zł	0,958	0,486	149 839 zł	278 121 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
21	145 283,53 zł	0,958	0,772	149 839 zł	180 261 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł

Wariant analizy	Dakarbazyna (DTIC)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
22	148 966,85 zł	0,984	0,734	152 300 zł	200 413 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
23 (<WTP)	145 283,53 zł	0,984	0,734	113 029 zł	148 736 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
24	145 283,53 zł	0,947	0,707	166 003 zł	217 352 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
25 (<WTP)	263 580,28 zł	0,958	0,715	107 859 zł	141 428 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
26	6 512,86 zł	0,958	0,715	199 084 zł	261 043 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
27	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 869 zł	196 512 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
28	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 792 zł	196 411 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
29	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
30	145 283,53 zł	0,958	0,715	149 839 zł	196 472 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
31	145 283,53 zł	0,958	0,715	154 882 zł	203 086 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł
32 (<WTP)	145 283,53 zł	0,958	0,715	48 700 zł	63 857 zł	3 419,45 zł; 8 548,64 zł	5 684,79 zł; 14 212,01 zł

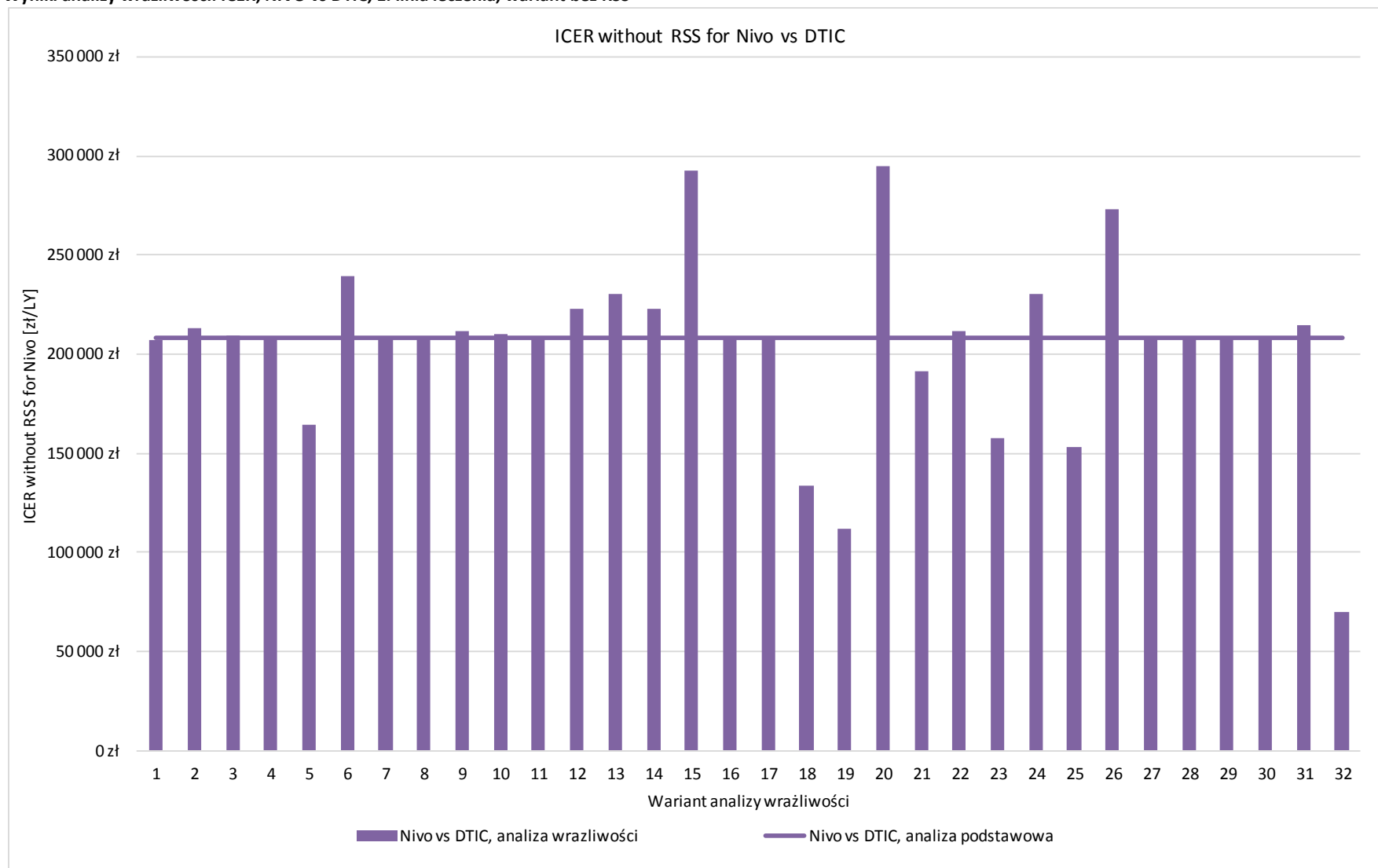
Wykres 10.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



Wykres 11.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



10.4.3. Analiza wrażliwości: NIVO vs komparator uśredniony, BRAF(+) i BRAF(-)

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+) i BRAF(-)

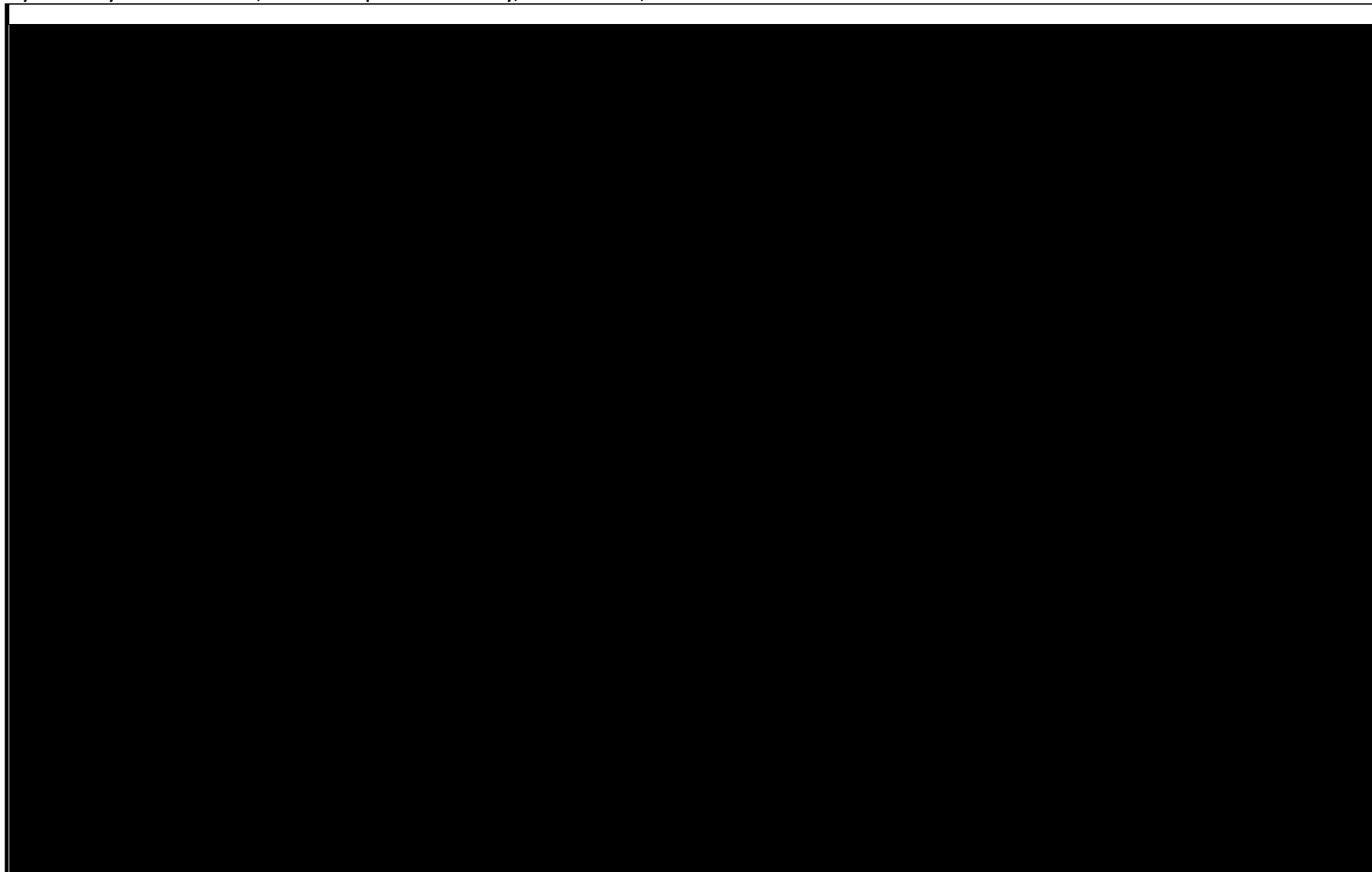
Wariant analizy	Komparator uśredniony			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)		1,628	1,242				
1 (<WTP)		1,631	1,245				
2 (<WTP)		1,612	1,231				
3 (<WTP)		1,625	1,240				
4 (<WTP)		1,629	1,244				
5 (<WTP)		1,628	1,242				
6 (<WTP)		1,628	1,242				
7 (<WTP)		1,628	1,242				
8 (<WTP)		1,628	1,242				
9 (<WTP)		1,628	1,242				
10 (<WTP)		1,628	1,241				
11 (<WTP)		1,628	1,242				
12 (<WTP)		1,744	1,327				
13 (<WTP)		1,800	1,368				
14 (<WTP)		1,742	1,326				
15 (<WTP)		1,235	0,940				
16 (<WTP)		1,628	1,242				
17 (<WTP)		1,628	1,242				
18 (<WTP)		1,628	1,250				
19 (<WTP)		1,628	1,210				

Wariant analizy	Komparator uśredniony			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)		1,628	1,242				
20 (<WTP)		1,628	0,888				
21 (<WTP)		1,628	1,360				
22 (<WTP)		1,867	1,426				
23 (<WTP)		1,867	1,426				
24 (<WTP)		1,553	1,185				
25 (<WTP)		1,628	1,242				
26 (<WTP)		1,628	1,242				
27 (<WTP)		1,628	1,242				
28 (<WTP)		1,628	1,242				
29 (<WTP)		1,210	0,915				
30 (<WTP)		1,628	1,242				
31 (<WTP)		1,628	1,242				
32 (<WTP)		1,628	1,242				

Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (w oparciu o analizę wpływu na budżet [7]).

Wykres 12.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS



Wykres 13.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS

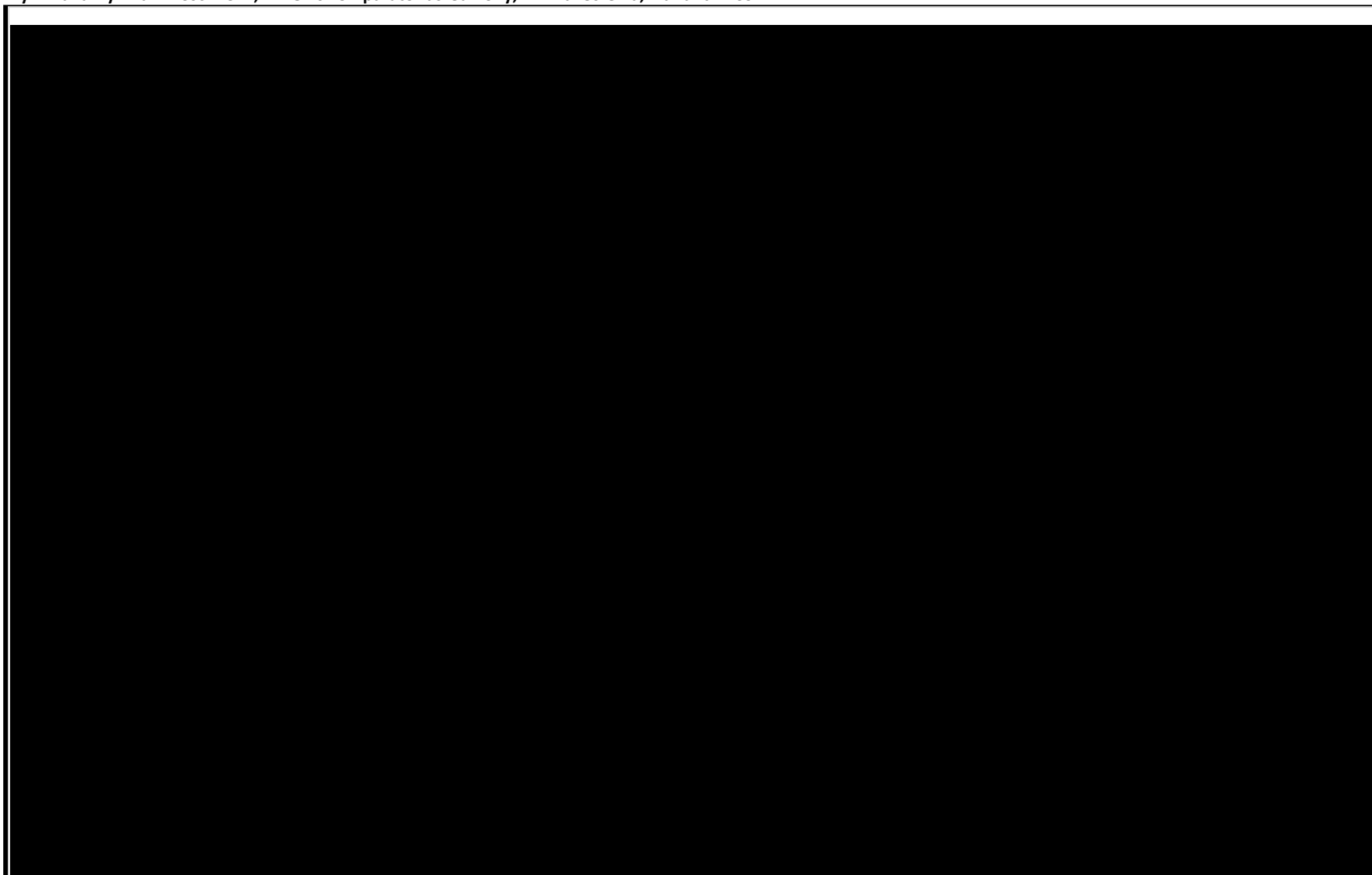


Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+) i BRAF(-)

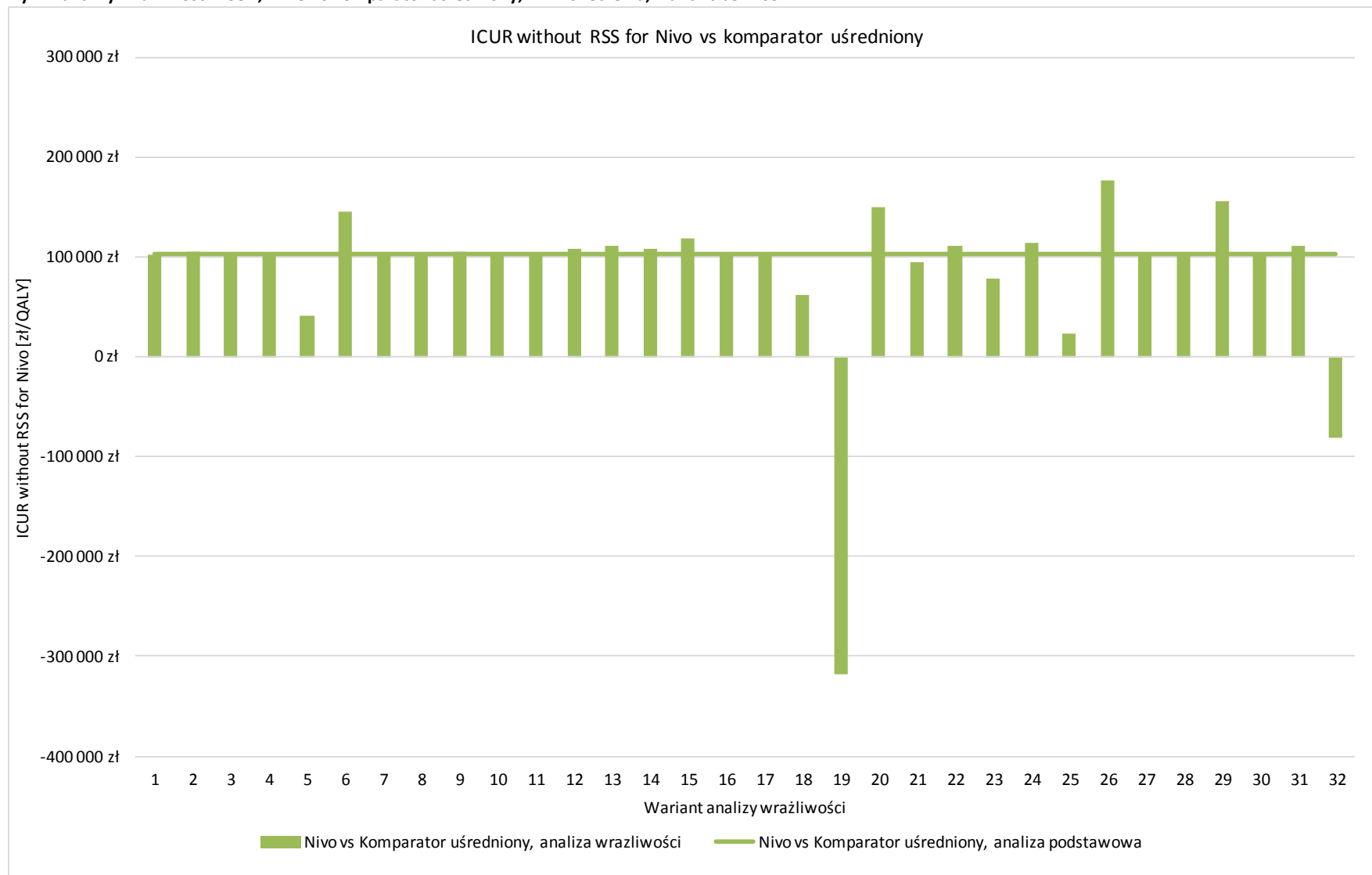
Wariant analizy	Komparator uśredniony			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 625 zł	102 815 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
1 (<WTP)	426 358,45 zł	1,631	1,245	77 142 zł	102 198 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
2 (<WTP)	426 313,89 zł	1,612	1,231	79 643 zł	105 386 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
3 (<WTP)	426 347,90 zł	1,625	1,240	77 948 zł	103 227 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
4 (<WTP)	426 355,30 zł	1,629	1,244	77 383 zł	102 506 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
5 (<WTP)	400 655,51 zł	1,628	1,242	31 424 zł	41 621 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
6 (<WTP)	444 291,27 zł	1,628	1,242	████████	████████	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
7 (<WTP)	426 141,03 zł	1,628	1,242	████████	████████	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
8 (<WTP)	426 497,49 zł	1,628	1,242	77 612 zł	102 798 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
9 (<WTP)	421 754,35 zł	1,628	1,242	79 765 zł	105 654 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
10 (<WTP)	424 088,78 zł	1,628	1,241	78 679 zł	104 128 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
11 (<WTP)	426 549,27 zł	1,628	1,242	77 533 zł	102 658 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
12 (<WTP)	426 609,78 zł	1,744	1,327	81 945 zł	108 326 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
13 (<WTP)	426 716,16 zł	1,800	1,368	84 229 zł	111 227 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
14 (<WTP)	426 603,02 zł	1,742	1,326	81 860 zł	108 221 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
15 (<WTP)	328 586,10 zł	1,235	0,940	90 540 zł	117 927 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
16 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 625 zł	102 815 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
17 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 625 zł	102 815 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
18 (<WTP)	472 795,87 zł	1,628	1,250	45 649 zł	61 482 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
19 (<WTP)	233 393,87 zł	1,628	1,210	-272 624 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-317 897 zł (Zdominowany przez niwolumab)	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
20 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	0,888	77 625 zł	149 473 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
21 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,360	77 625 zł	95 094 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł

Wariant analizy	Komparator uśredniony			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 625 zł	102 815 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
22 (<WTP)	511 971,15 zł	1,867	1,426	83 522 zł	110 945 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
23 (<WTP)	426 352,12 zł	1,867	1,426	58 465 zł	77 661 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
24 (<WTP)	426 352,12 zł	1,553	1,185	86 037 zł	113 824 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
25 (<WTP)	556 427,33 zł	1,628	1,242	17 075 zł	22 615 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
26	307 371,91 zł	1,628	1,242	133 011 zł	176 174 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
27 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 665 zł	102 868 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
28 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	76 811 zł	101 737 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
29 (<WTP)	288 476,46 zł	1,210	0,915	118 751 zł	156 318 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
30 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	77 625 zł	102 815 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
31 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	84 241 zł	111 578 zł	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł
32 (<WTP)	426 352,12 zł	1,628	1,242	-61 040 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-80 848 zł (Zdominowany przez niwolumab)	5 338,50 zł; 13 346,28 zł	7 048,11 zł; 17 620,32 zł

Komparator uśredniony: wartości ważone z następującymi wagami wemurafenib = 40,5%, dakarbazyna = 59,5% (w oparciu o analizę wpływu na budżet [7]).

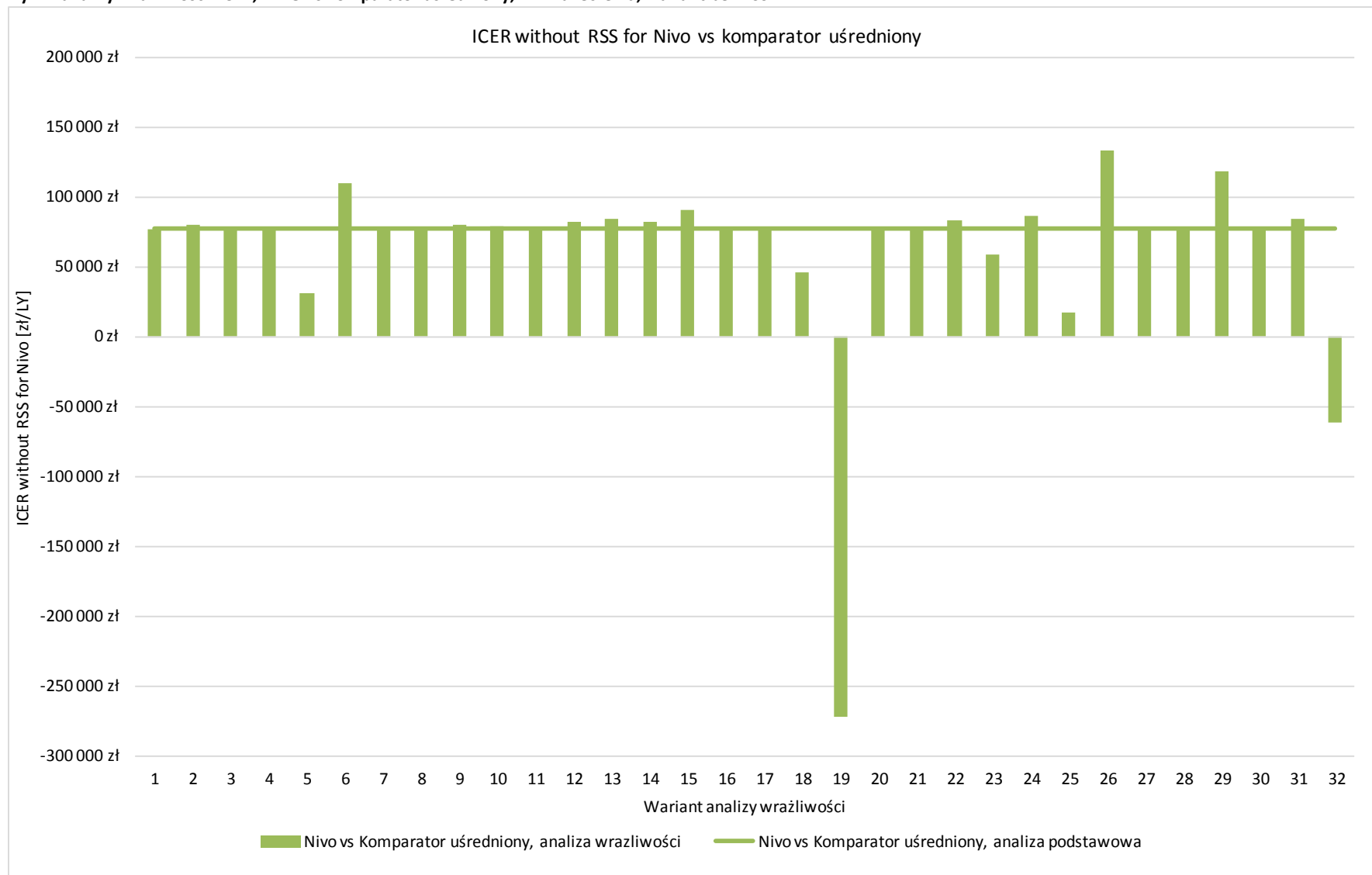
Wykres 14.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



Wykres 15.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



10.4.4. Analiza wrażliwości: NIVO vs WEM, BRAF(+)

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+)

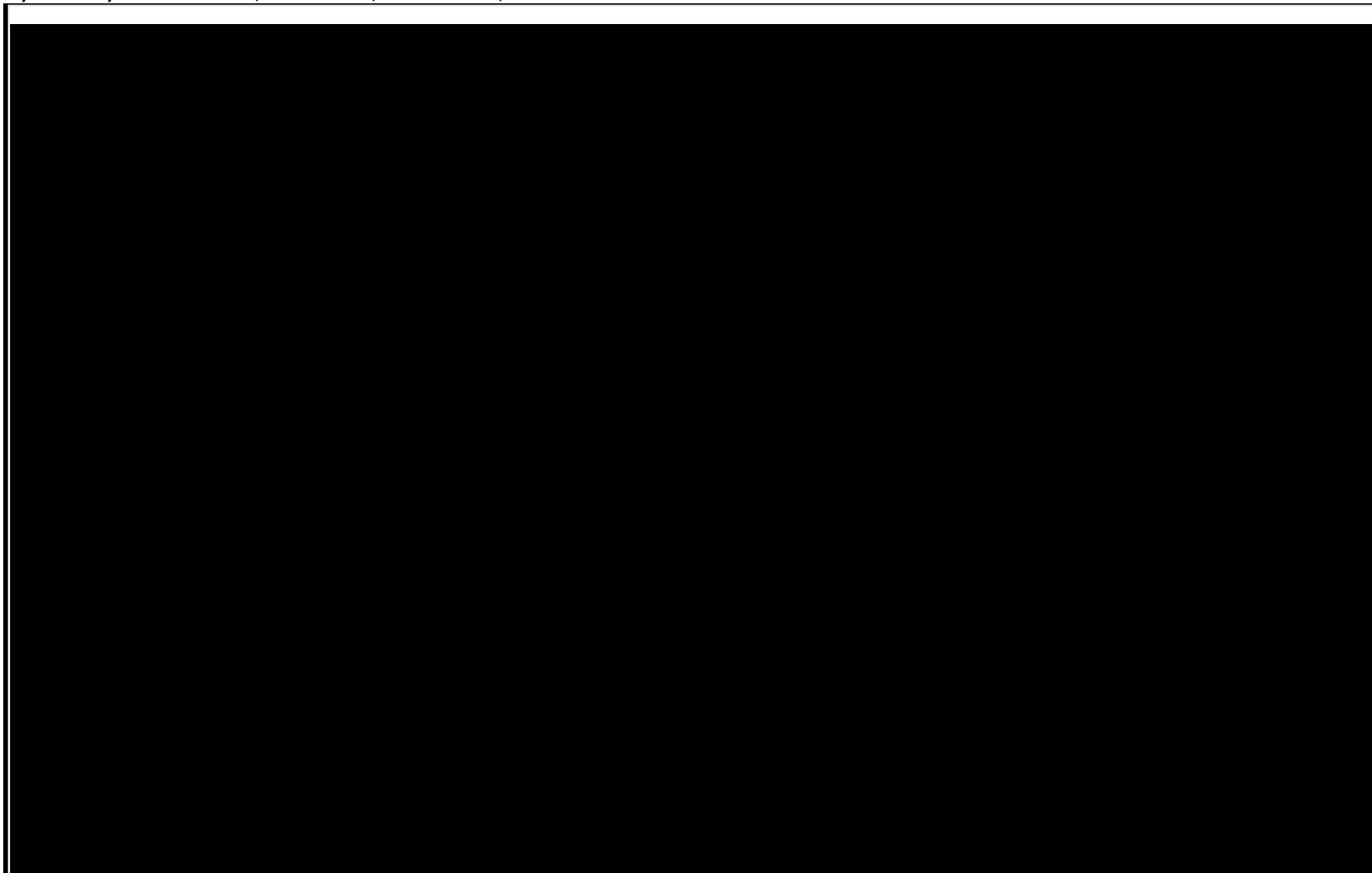
Wariant analizy	Wemurafenib (WEM)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
1 (<WTP)	████████	2,622	2,025	████████	████████	████████	████████
2 (<WTP)	████████	2,574	1,989	████████	████████	████████	████████
3 (<WTP)	████████	2,607	2,013	████████	████████	████████	████████
4 (<WTP)	████████	2,617	2,021	████████	████████	████████	████████
5 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
6 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
7 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
8 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
9 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
10 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
11 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
12 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
13 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
14 (<WTP)	████████	2,613	2,018	████████	████████	████████	████████
15 (<WTP)	████████	1,643	1,272	████████	████████	████████	████████

Wariant analizy	Wemurafenib (WEM)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)		2,613	2,018				
16 (<WTP)		2,613	2,018				
17 (<WTP)		2,613	2,018				
18 (<WTP)		2,613	2,038				
19 (>WTP; WEM vs NIVO)		2,613	1,938				
20 (<WTP)		2,613	1,480				
21 (<WTP)		2,613	2,226				
22 (<WTP)		3,167	2,443				
23 (<WTP)		3,167	2,443				
24 (<WTP)		2,443	1,888				
25 (<WTP)		2,613	2,018				
26 (<WTP)		2,613	2,018				
27 (<WTP)		2,613	2,018				
28 (<WTP)		2,613	2,018				
29 (<WTP)		1,582	1,210				
30 (<WTP)		2,613	2,018				
31 (<WTP)		2,613	2,018				
32 (<WTP)		2,613	2,018				

Wariant analizy	Wemurafenib (WEM)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	██████████	2,613	2,018	██████████	██████████	██████████	██████████

Wykres 16.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS



Wykres 17.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS

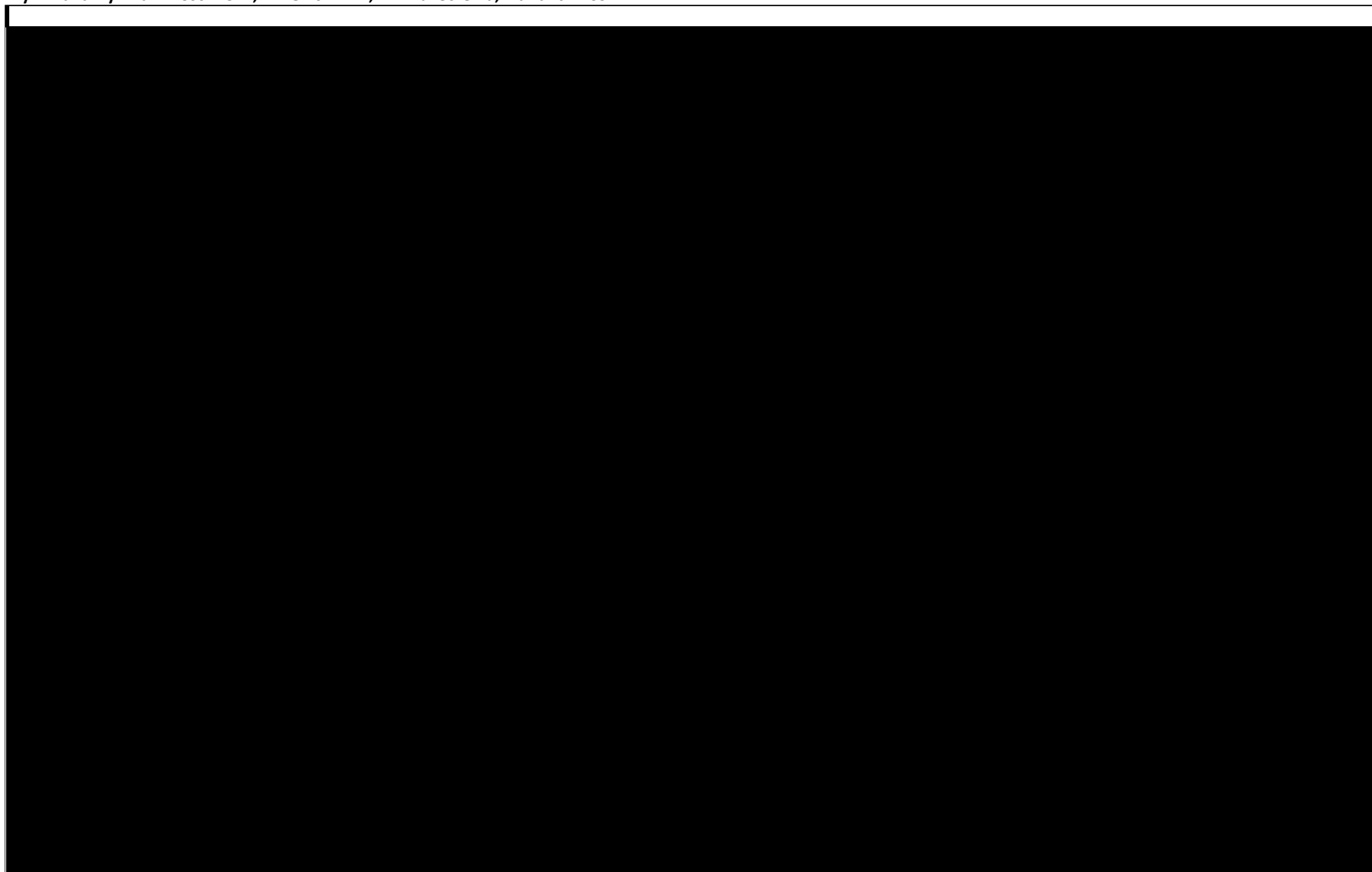


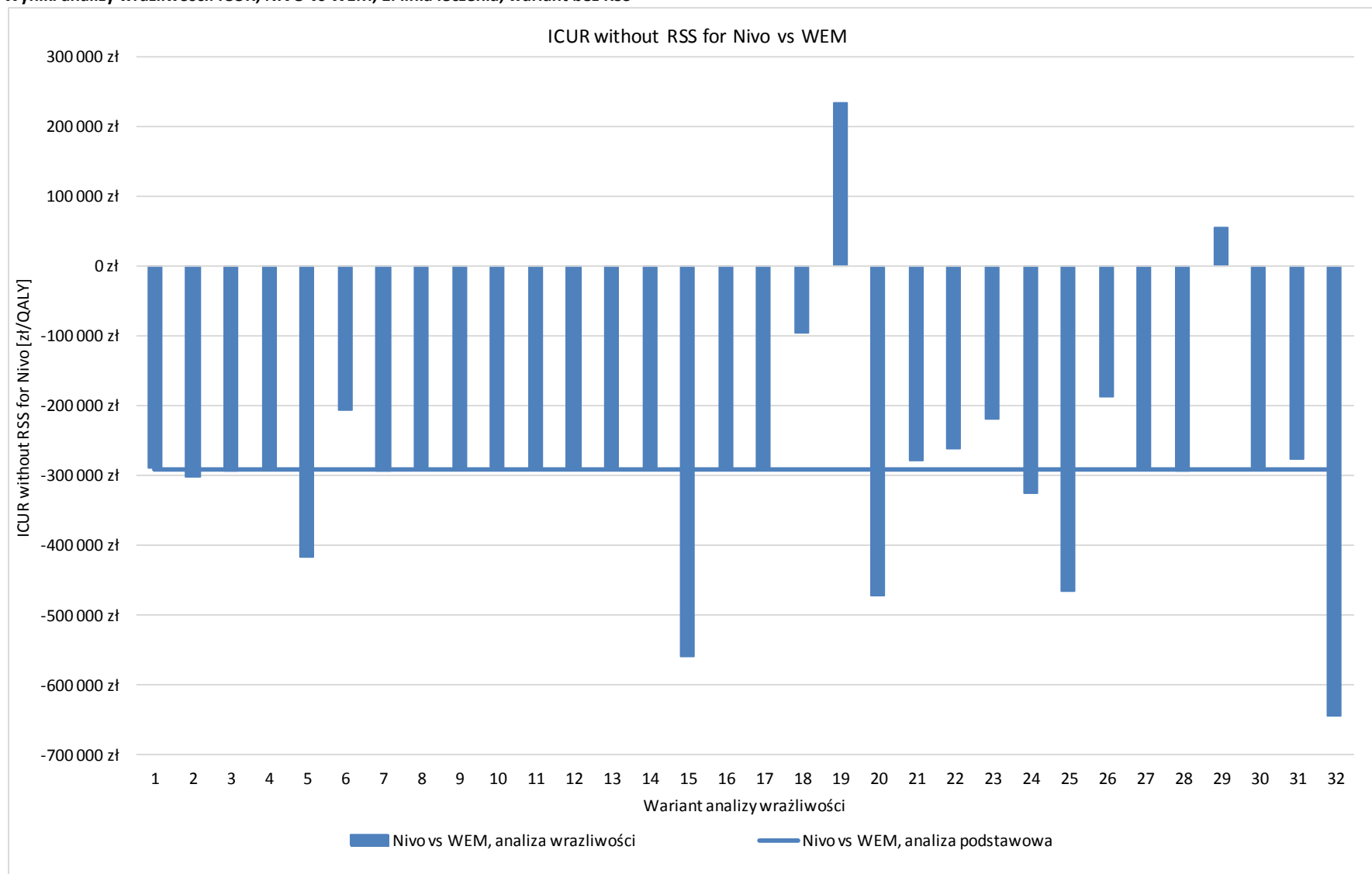
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+)

Wariant analizy	Wemurafenib (WEM)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
1 (<WTP)	839 817,41 zł	2,622	2,025	-210 877 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-289 773 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
2 (<WTP)	839 707,32 zł	2,574	1,989	-218 764 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-300 613 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
3 (<WTP)	839 791,35 zł	2,607	2,013	-213 421 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-293 270 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
4 (<WTP)	839 809,63 zł	2,617	2,021	-211 635 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-290 814 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
5 (<WTP)	820 355,02 zł	2,613	2,018	██████████	██████████	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
6 (<WTP)	853 377,83 zł	2,613	2,018	██████████	██████████	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
7 (<WTP)	839 756,94 zł	2,613	2,018	-212 477 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 972 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
8 (<WTP)	839 832,67 zł	2,613	2,018	-212 341 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 786 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
9 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
10 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
11 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
12 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
13 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
14 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
15 (<WTP)	598 500,95 zł	1,643	1,272	-407 341 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-559 442 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
16 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł

Wariant analizy	Wemurafenib (WEM)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
17 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
18 (<WTP)	954 563,92 zł	2,613	2,038	-69 379 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-95 335 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
19 (>WTP; WEM vs NIVO)	363 003,48 zł	2,613	1,938	171 384 zł	235 503 zł	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
20 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	1,480	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-471 919 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
21 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,226	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-278 345 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
22 (<WTP)	1 045 947,58 zł	3,167	2,443	-190 712 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-262 084 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
23 (<WTP)	839 801,78 zł	3,167	2,443	-159 095 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-218 636 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
24 (<WTP)	839 801,78 zł	2,443	1,888	-235 780 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-323 983 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
25 (<WTP)	987 203,02 zł	2,613	2,018	-339 138 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-466 021 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
26 (<WTP)	749 933,17 zł	2,613	2,018	-135 124 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-185 679 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
27 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 322 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 759 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
28 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 509 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-292 016 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
29 (<WTP)	499 112,13 zł	1,582	1,210	42 702 zł	56 630 zł	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
30 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-212 397 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-291 862 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
31 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-200 175 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-275 068 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł
32 (<WTP)	839 801,78 zł	2,613	2,018	-468 527 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-643 820 zł (Zdominowany przez niwolumab)	8 168,48 zł; 20 421,24 zł	9 060,61 zł; 22 651,57 zł

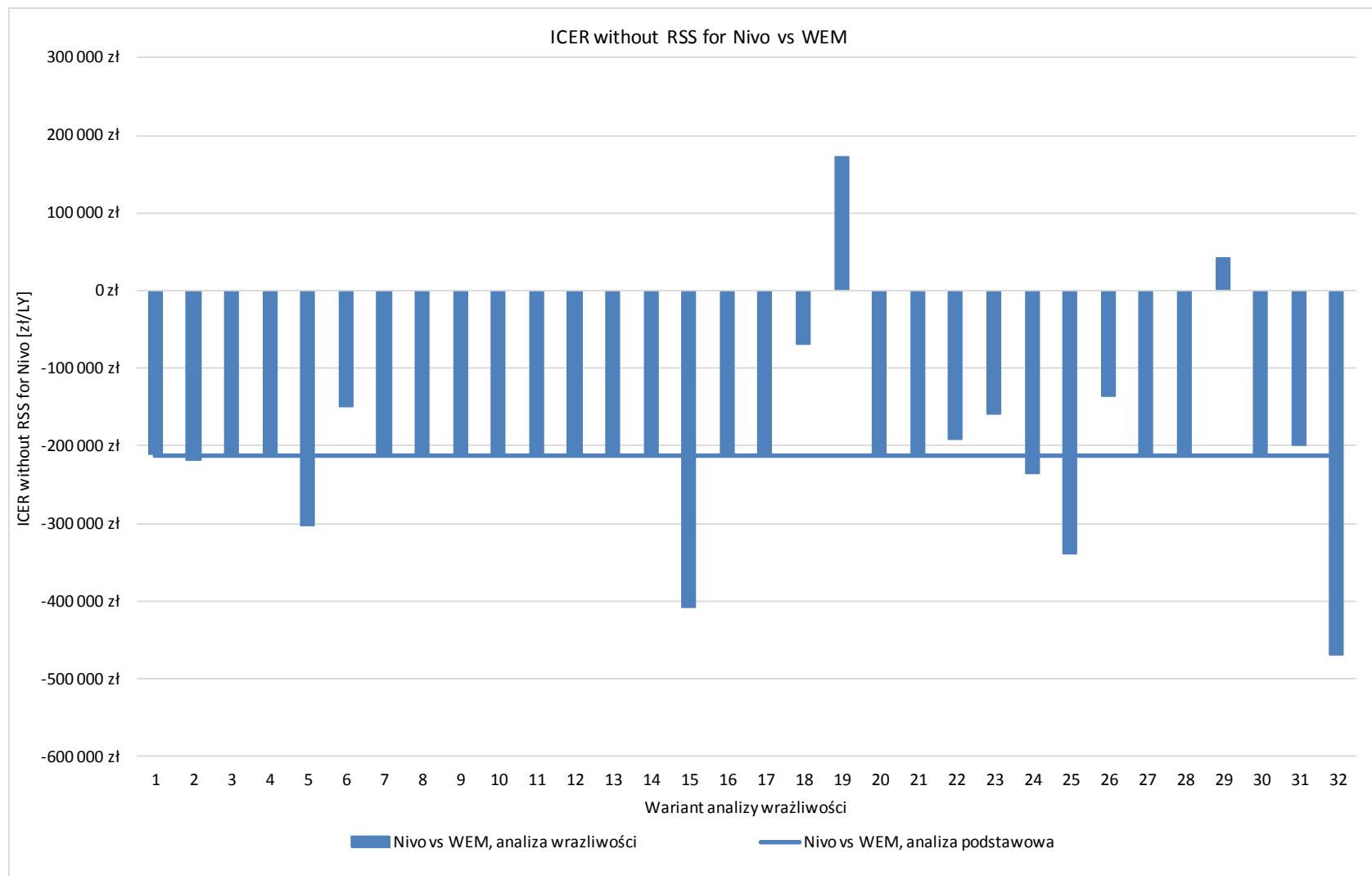
Wykres 18.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



Wykres 19.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



10.4.5. Analiza wrażliwości: NIVO vs DBF, BRAF(+)

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+)

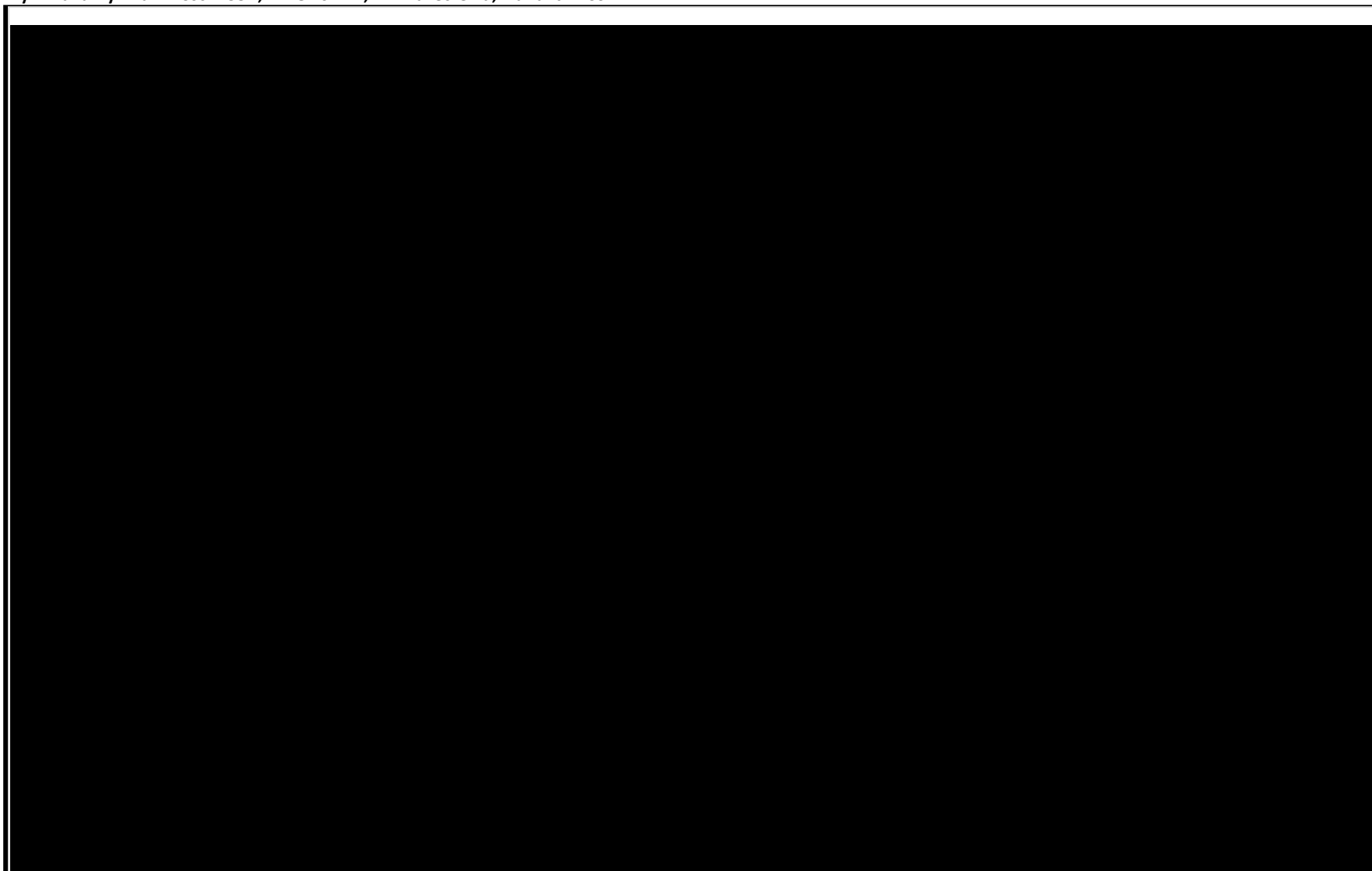
Wariant analizy	Dabrafenib (DBF)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)		2,439	1,891				
1 (<WTP)		2,447	1,897				
2 (<WTP)		2,404	1,866				
3 (<WTP)		2,434	1,887				
4 (<WTP)		2,443	1,894				
5 (<WTP)		2,439	1,891				
6 (<WTP)		2,439	1,891				
7 (<WTP)		2,439	1,891				
8 (<WTP)		2,439	1,891				
9 (<WTP)		2,439	1,891				
10 (<WTP)		2,439	1,891				
11 (<WTP)		2,439	1,891				
12 (<WTP)		2,439	1,891				
13 (<WTP)		2,439	1,891				
14 (<WTP)		2,439	1,891				
15 (<WTP)		1,562	1,213				

Wariant analizy	Dabrafenib (DBF)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
16 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
17 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
18 (<WTP)	████████	2,439	1,912	████████	████████	████████	████████
19 (>WTP; DBF vs NIVO)	████████	2,439	1,812	████████	████████	████████	████████
20 (<WTP)	████████	2,439	1,402	████████	████████	████████	████████
21 (<WTP)	████████	2,439	2,094	████████	████████	████████	████████
22 (<WTP)	████████	2,941	2,279	████████	████████	████████	████████
23 (<WTP)	████████	2,941	2,279	████████	████████	████████	████████
24 (<WTP)	████████	2,285	1,772	████████	████████	████████	████████
25 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
26 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
27 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
28 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
29 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
30 (<WTP)	████████	1,582	1,212	████████	████████	████████	████████
31 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████
32 (<WTP)	████████	2,439	1,891	████████	████████	████████	████████

Wariant analizy	Dabrafenib (DBF)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	██████████	2,439	1,891	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████

Wykres 20.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS



Wykres 21.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS

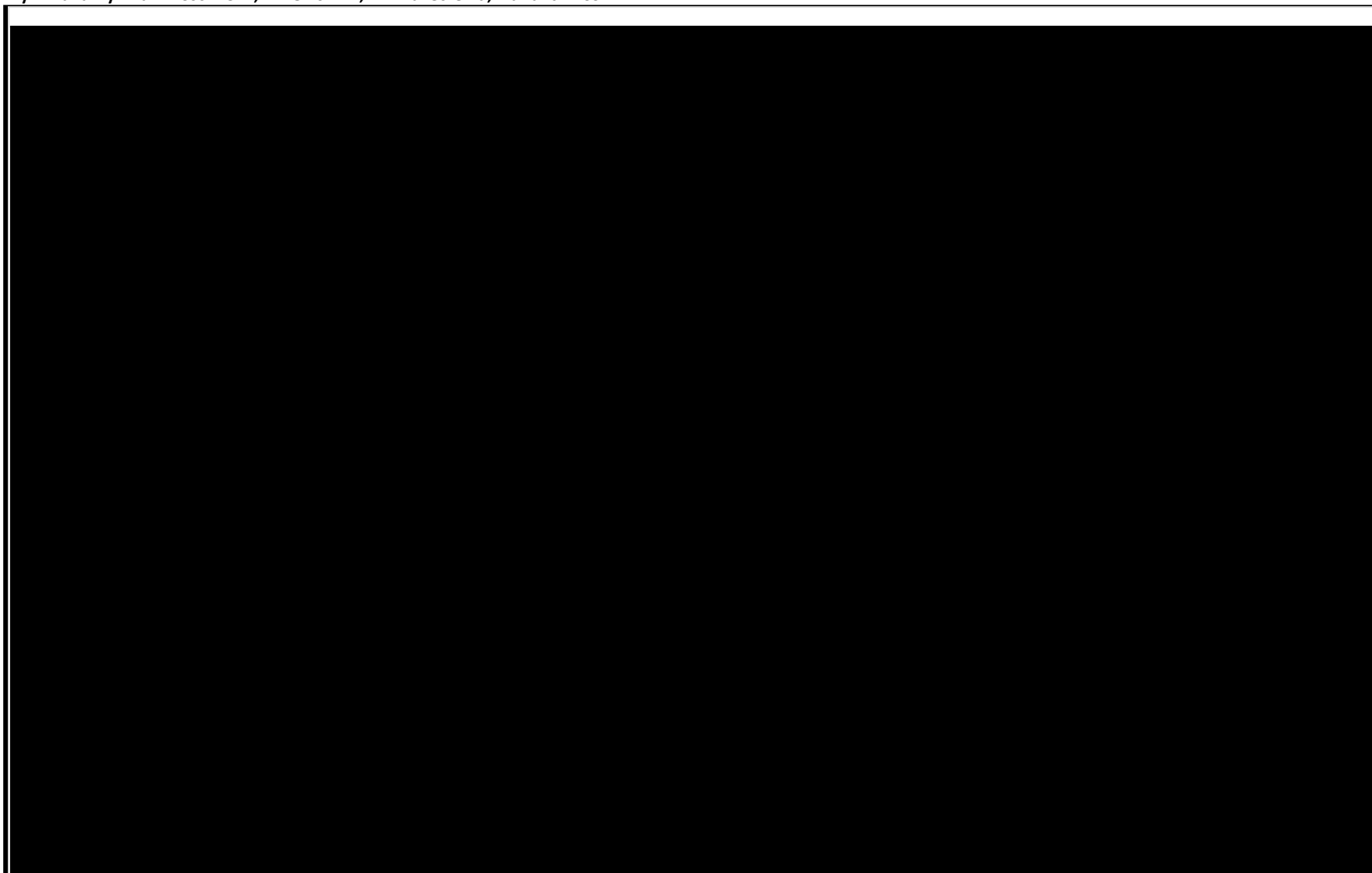


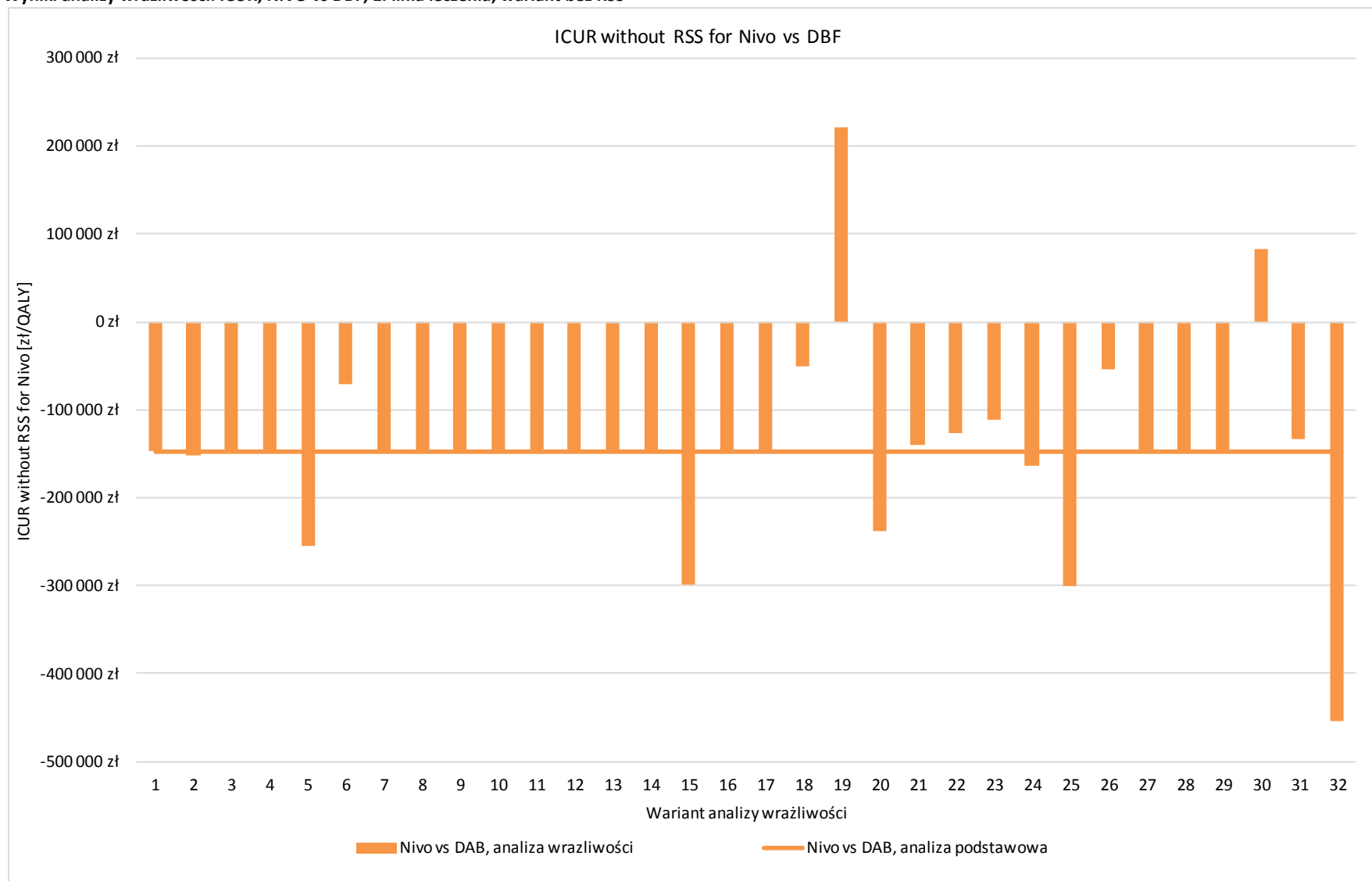
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DBF , 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+)

Wariant analizy	Dabrafenib (DBF)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
1 (<WTP)	735 936,61 zł	2,447	1,897	-106 331 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-146 113 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
2 (<WTP)	735 855,88 zł	2,404	1,866	-110 277 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-151 536 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
3 (<WTP)	735 917,23 zł	2,434	1,887	-107 599 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 855 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
4 (<WTP)	735 930,82 zł	2,443	1,894	-106 709 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-146 632 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
5 (<WTP)	716 478,21 zł	2,439	1,891	██████████	██████████	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
6 (<WTP)	749 501,03 zł	2,439	1,891	██████████	██████████	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
7 (<WTP)	735 880,13 zł	2,439	1,891	-107 158 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 250 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
8 (<WTP)	735 955,86 zł	2,439	1,891	-107 040 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 088 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
9 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
10 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
11 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
12 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
13 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
14 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
15 (<WTP)	527 063,29 zł	1,562	1,213	-217 375 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-298 546 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
16 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł

Wariant analizy	Dabrafenib (DBF)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
17 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
18 (<WTP)	834 542,98 zł	2,439	1,912	-36 143 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-49 665 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
19 (>WTP; DBF vs NIVO)	326 038,36 zł	2,439	1,812	161 436 zł	221 833 zł	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
20 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,402	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-237 937 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
21 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	2,094	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-140 339 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
22 (<WTP)	914 562,09 zł	2,941	2,279	-92 632 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-127 299 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
23 (<WTP)	735 924,98 zł	2,941	2,279	-80 497 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-110 622 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
24 (<WTP)	735 924,98 zł	2,285	1,772	-118 714 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-163 124 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
25 (<WTP)	885 144,34 zł	2,439	1,891	-218 723 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-300 556 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
26 (<WTP)	644 942,03 zł	2,439	1,891	-39 022 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-53 621 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
27 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 023 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 065 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
28 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 186 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 288 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
29 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-107 089 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-147 154 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
30 (<WTP)	455 900,21 zł	1,582	1,212	62 401 zł	82 841 zł	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
31 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-96 455 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-132 542 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł
32 (<WTP)	735 924,98 zł	2,439	1,891	-329 942 zł (Zdominowany przez niwolumab)	-453 385 zł (Zdominowany przez niwolumab)	7 386,01 zł; 18 465,07 zł	8 411,36 zł; 21 028,43 zł

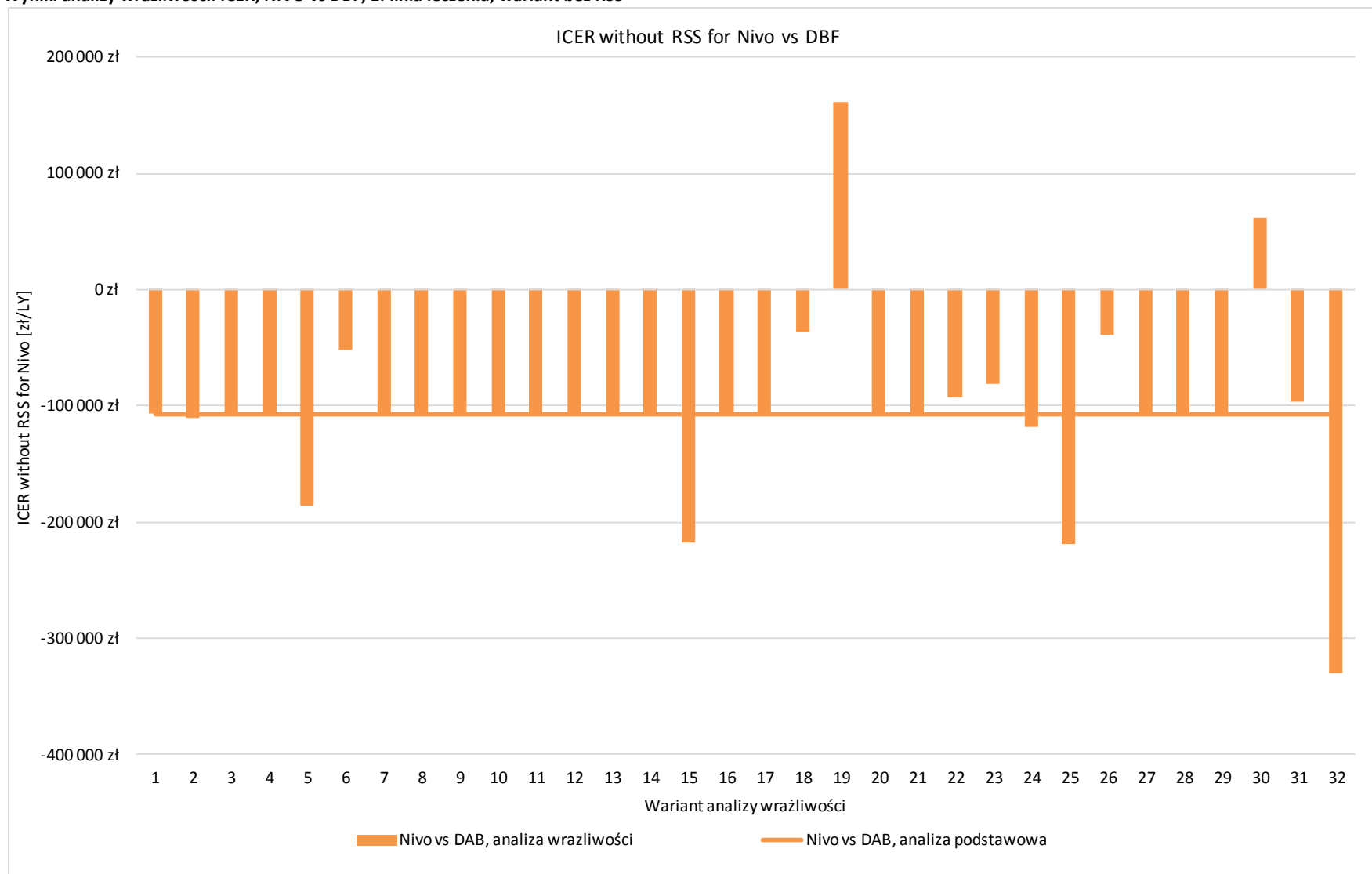
Wykres 22.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



Wykres 23.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant bez RSS



11. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ – 2. LINIA LECZENIA

11.1. Analiza podstawowa – 2. linia leczenia

Tabela 50 przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej NIVO vs IPI dla 2. linii leczenia.

Tabela 50. Zestawienie wyników zdrowotnych – 2. linia leczenia (wyniki w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Zdyskontowana liczba lat życia	Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych o jakość	Niedzyskontowana liczba miesięcy życia bez progresji	Niedzyskontowana liczba miesięcy życia
Niwolumab	3,124 LY	2,139 QALY	10,58	46,78
Ipilimumab	2,063 LY	1,411 QALY	6,86	29,92

Modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że większa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,1 lat życia zdyskontowanych; 47 miesięcy niezdykontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również skuteczniej zapobiegać progresji choroby (11 miesięcy bez progresji; wartość niezdykontowana). Korzystne wyniki dla niwolumabu wynikają z przewagi jaką niesie ze sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS).

Tabela 51 przedstawia zestawienie kosztów w analizie ekonomicznej.

Tabela 51. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta)

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty kolejnej linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ipilimumab	285 981,10 zł	1 580,08 zł	729,97 zł	0,00 zł	8 020,41 zł	296 311,57 zł

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów ipilimumabu (██████████ w wariancie z RSS i 336 tys. zł w wariancie bez RSS dla niwolumabu vs 296 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe całkowite koszty po stronie niwolumabu wynikają z wyższych kosztów refundacji leku (██████████ w wariancie z RSS i 318 tys. zł w wariancie bez RSS dla niwolumabu vs 286 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe koszty refundacji wynikają z długiego okresu podawania niwolumabu (niwolumab podawany jest do wystąpienia progresji).

Tabela 52 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla 2. linii leczenia.

Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia

Wariant RSS	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs		-	-	-	-	-
z RSS	Ipilimumab	1,060	0,728	██████████	██████████	██████████
bez RSS	Ipilimumab	1,060	0,728	39 717 zł	37 459 zł	54 543 zł

W populacji pacjentów kwalifikującej się do 2. linii leczenia stosowanie niwolumabu (w porównaniu z ipilimumabem) zwiększa liczbę lat życia o 1 rok oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,7 QALY. Stosowanie niwolumabu generuje większe koszty w horyzoncie dożywotnim (o ██████████ w wariancie z RSS i o 40 tys. zł. w wariancie bez RSS). W wariancie z RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ██████████, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ██████████; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności 119 577 zł/QALY. W wariancie bez RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł 37 tys. zł/LY, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 55 tys. zł/QALY; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności.

11.2. Analiza dodatkowa I – 2. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu na poziomie kosztu badań diagnostycznych w programie dla wemurafenibu

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie dodatkowej I.

Tabela 53. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa I

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty kolejnej linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ipilimumab	285 981,10 zł	1 580,08 zł	729,97 zł	0,00 zł	8 020,41 zł	296 311,57 zł

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów ipilimumabu (██████████ w wariancie z RSS i 336 tys. zł w wariancie bez RSS dla niwolumabu vs 296 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe całkowite koszty po stronie niwolumabu wynikają z wyższych kosztów refundacji leku (██████████ w wariancie z RSS i 318 tys. zł w wariancie bez RSS dla niwolumabu vs 286 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe koszty refundacji wynikają z długiego okresu podawania niwolumabu (niwolumab podawany jest do wystąpienia progresji).

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla 2. linii leczenia.

Tabela 54. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia; analiza dodatkowa I

Wariant RSS	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs		-	-	-	-	-
z RSS	Ipilimumab	1,060	0,728	██████████	██████████	██████████
bez RSS	Ipilimumab	1,060	0,728	40 024 zł	37 748 zł	54 965 zł

W populacji pacjentów kwalifikującej się do 2. linii leczenia stosowanie niwolumabu (w porównaniu z ipilimumabem) zwiększa liczbę lat życia o 1 rok oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,7 QALY. Stosowanie niwolumabu generuje większe koszty w horyzoncie dożywotnim (o ██████████ w wariancie z RSS i o 40 tys. zł. w wariancie bez RSS). W wariancie z RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ██████████, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ██████████.

...; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż **nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności 119 577 zł/QALY**. W wariantcie bez RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł 38 tys. zł/LY, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 55 tys. zł/QALY; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności.

11.3. Analiza dodatkowa II – 2. linia leczenia; wariant z kosztem badań diagnostycznych w programie dla niwolumabu w oparciu o oszacowania własne

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów w analizie dodatkowej II.

Tabela 55. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnim w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa II

Leczenie	Koszt leków	Koszty podania	Koszty monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Koszty kolejnej linii leczenia	Koszty całkowite
Niwolumab
Ipilimumab	285 981,10 zł	1 580,08 zł	729,97 zł	0,00 zł	8 020,41 zł	296 311,57 zł

Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów ipilimumabu (... w wariantcie z RSS i 336 tys. zł w wariantcie bez RSS dla niwolumabu vs 296 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe całkowite koszty po stronie niwolumabu wynikają z wyższych kosztów refundacji leku (... w wariantcie z RSS i 318 tys. zł w wariantcie bez RSS dla niwolumabu vs 286 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe koszty refundacji wynikają z długiego okresu podawania niwolumabu (niwolumab podawany jest do wystąpienia progresji).

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy ekonomicznej dla 2. linii leczenia.

Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia; analiza dodatkowa II

Wariant RSS	Leczenie	Wyniki inkrementalne				
		Lata życia (LY)	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	Koszty (PLN)	ICER (PLN/LY)	ICUR (PLN/QALY)
Niwolumab vs		-	-	-	-	-
z RSS	Ipilimumab	1,060	0,728
bez RSS	Ipilimumab	1,060	0,728	39 721 zł	37 462 zł	54 548 zł

W populacji pacjentów kwalifikującej się do 2. linii leczenia stosowanie niwolumabu (w porównaniu z ipilimumabem) zwiększa liczbę lat życia o 1 rok oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,7 QALY. Stosowanie niwolumabu generuje większe koszty w horyzoncie dożywotnim (o ... w wariantcie z RSS i o 40 tys. zł. w wariantcie bez RSS). W wariantcie z RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ..., natomiast **koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ...**; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż **nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności 119 577 zł/QALY**. W wariantcie bez RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł 37 tys. zł/LY, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 55 tys. zł/QALY; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności.

11.4. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej, 2. linia leczenia

Tabela 57 przedstawia listę wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 2. linii leczenia.

Tabela 57. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 2. linii leczenia.

Numer wariantu	Założenia wariantu	Numer wariantu	Założenia wariantu
0	Analiza podstawowa	16	PFS dla ipilimumabu: krzywa log-normalna (na podstawie badania CA184-002)
1	Wiek: minimum	17	OS dla ipilimumabu: krzywa wykładnicza (na podstawie badania CA184-002)
2	Wiek: maksimum	18	OS dla ipilimumabu: krzywa Weibulla (na podstawie badania CA184-002)
3	Odsetek kobiet: 0%	19	OS dla ipilimumabu: krzywa log-normalna (na podstawie badania CA184-002)
4	Odsetek kobiet: 100%	20	OS dla ipilimumabu: krzywa log-logistyczna (na podstawie badania CA184-002)
5	Masa ciała: minimum	21	Horyzont: 4 lata (przybliżenie 51 miesięcy z badania CA209-003)
6	Masa ciała: maksimum	22	Użyteczności: minimum
7	PFS dla niwolumabu: krzywa wykładnicza (na podstawie badania CA209-003)	23	Użyteczności: maksimum
8	PFS dla niwolumabu: krzywa Weibulla (na podstawie badania CA209-003)	24	Dyskontowanie: koszty 0%, wyniki zdrowotne 0%
9	PFS dla niwolumabu: krzywa log-logistyczna (na podstawie badania CA209-003)	25	Dyskontowanie: koszty 5%, wyniki zdrowotne 0%
10	OS dla niwolumabu: krzywa wykładnicza (na podstawie badania CA209-003)	26	Dyskontowanie: koszty 5%, wyniki zdrowotne 5%
11	OS dla niwolumabu: krzywa Weibulla (na podstawie badania CA209-003)	27	Podanie NIVO: hospitalizacja
12	OS dla niwolumabu: krzywa log-logistyczna (na podstawie badania CA209-003)	28	Koszty opieki paliatywnej: 0
13	OS dla niwolumabu: krzywa log-normalna (na podstawie badania CA209-003)	29	Koszty opieki paliatywnej: x2
14	PFS dla ipilimumabu: krzywa wykładnicza (na podstawie badania CA184-002)	30	Czas podawania NIVO: 96 tyg.
15	PFS dla ipilimumabu: krzywa Weibulla (na podstawie badania CA184-002)	--	-----

W rozdziałach 11.4.1 (str. 120.) oraz 11.4.2 (str. 121) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz wyniki analizy progowej.

Wnioski z analizy wrażliwości dla porównania NIVO vs IPI w 2. linii leczenia

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej: **koszt uzyskania dodatkowego roku życia lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie przekracza ustawowej wysokości progu opłacalności (119 577 zł za dodatkowy wynik zdrowotny).**

11.4.1. Analiza wrażliwości: koszty oraz wyniki zdrowotne dla NIVO, 2. linia leczenia

Tabela 58. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla niwolumabu w ramach analizy wrażliwości; 2. linia leczenia

Wariant analizy	LY	QALY	NIVO	
			z RSS	bez RSS
0	3,124	2,139		336 028,40 zł
1	3,141	2,151		336 095,90 zł
2	2,474	1,703		333 047,88 zł
3	3,116	2,134		335 999,55 zł
4	3,133	2,146		336 064,81 zł
5	3,124	2,139		
6	3,124	2,139		
7	3,124	2,136		315 764,08 zł
8	3,124	2,139		336 774,59 zł
9	3,124	2,139		335 825,38 zł
10	2,609	1,793		333 882,64 zł
11	3,249	2,223		336 950,27 zł
12	3,984	2,717		340 314,97 zł
13	3,878	2,646		339 844,74 zł
14	3,124	2,139		336 028,40 zł
15	3,124	2,139		336 028,40 zł
16	3,124	2,139		336 028,40 zł
17	3,124	2,139		336 028,40 zł
18	3,124	2,139		336 028,40 zł
19	3,124	2,139		336 028,40 zł
20	3,124	2,139		336 028,40 zł
21	1,740	1,210		326 456,06 zł
22	3,124	1,567		336 028,40 zł
23	3,124	2,506		336 028,40 zł
24	3,899	2,661		360 200,05 zł
25	3,899	2,661		336 028,40 zł
26	2,889	1,981		336 028,40 zł
27	3,124	2,139		343 917,42 zł
28	3,124	2,139		324 311,19 zł
29	3,124	2,139		347 745,62 zł
30	3,124	2,139		267 937,84 zł

11.4.2. Analiza wrażliwości: NIVO vs IPI, 2. linia leczenia

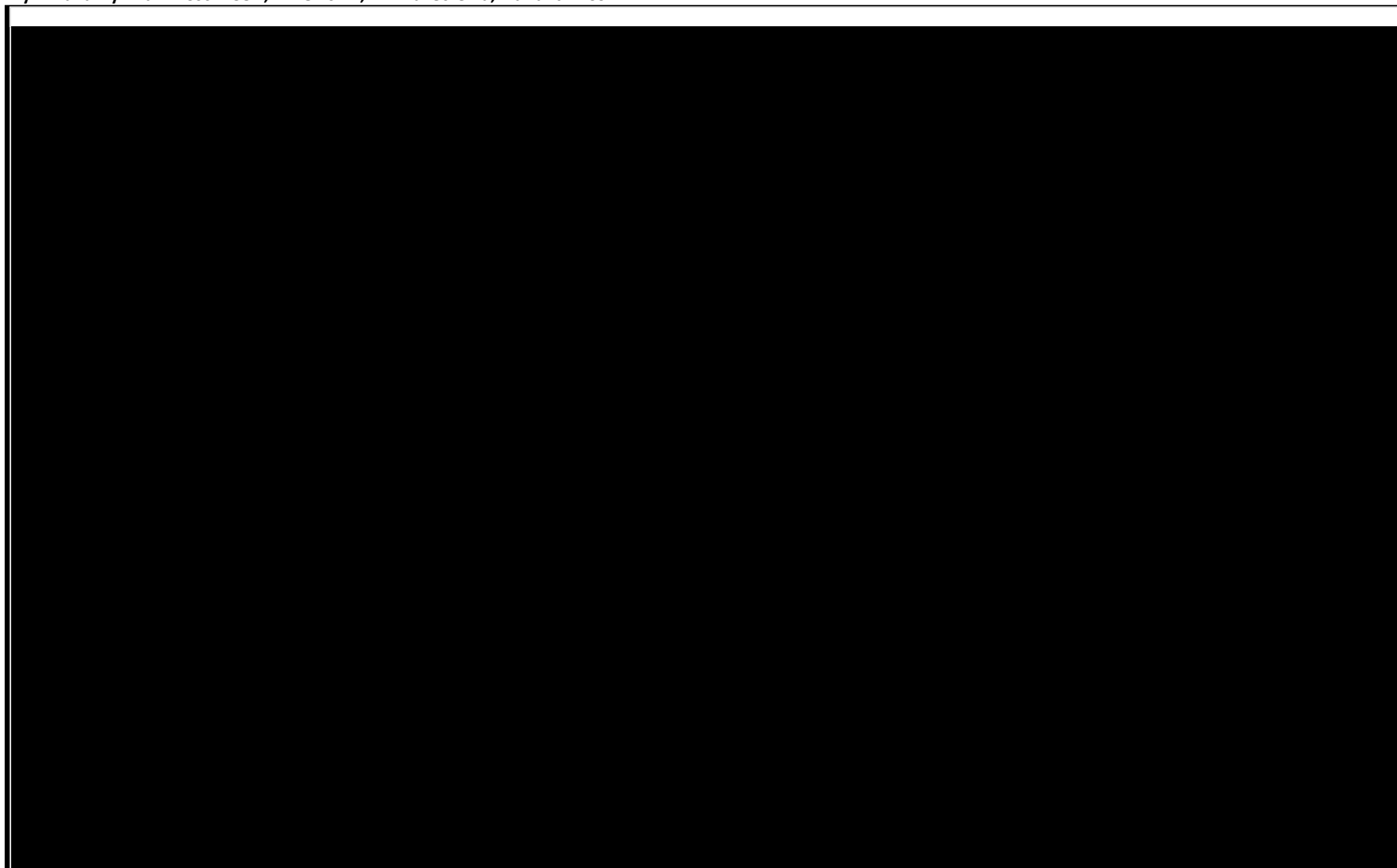
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS

Wariant analizy	Ipilimumab (IPI)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)		2,063	1,411				
1 (<WTP)		2,077	1,420				
2 (<WTP)		1,738	1,192				
3 (<WTP)		2,059	1,408				
4 (<WTP)		2,070	1,415				
5 (<WTP)		2,063	1,411				
6 (<WTP)		2,063	1,411				
7 (<WTP)		2,063	1,411				
8 (<WTP)		2,063	1,411				
9 (<WTP)		2,063	1,411				
10 (<WTP)		2,063	1,411				
11 (<WTP)		2,063	1,411				
12 (<WTP)		2,063	1,411				
13 (<WTP)		2,063	1,411				
14 (<WTP)		2,063	1,403				
15 (<WTP)		2,063	1,405				
16 (<WTP)		2,063	1,409				
17 (<WTP)		1,510	1,039				
18 (<WTP)		1,748	1,199				
19 (<WTP)		2,039	1,394				

Wariant analizy	Ipilimumab (IPI)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	████████	2,063	1,411	████████	████████	████████	████████
20 (<WTP)	████████	2,176	1,486	████████	████████	████████	████████
21 (<WTP)	████████	1,317	0,907	████████	████████	████████	████████
22 (<WTP)	████████	2,063	1,029	████████	████████	████████	████████
23 (<WTP)	████████	2,063	1,651	████████	████████	████████	████████
24 (<WTP)	████████	2,493	1,701	████████	████████	████████	████████
25 (<WTP)	████████	2,493	1,701	████████	████████	████████	████████
26 (<WTP)	████████	1,932	1,322	████████	████████	████████	████████
27 (<WTP)	████████	2,063	1,411	████████	████████	████████	████████
28 (<WTP)	████████	2,063	1,411	████████	████████	████████	████████
29 (<WTP)	████████	2,063	1,411	████████	████████	████████	████████
30 (<WTP)	████████	2,063	1,411	████████	████████	████████	████████

Wykres 24.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS



Wykres 25.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS

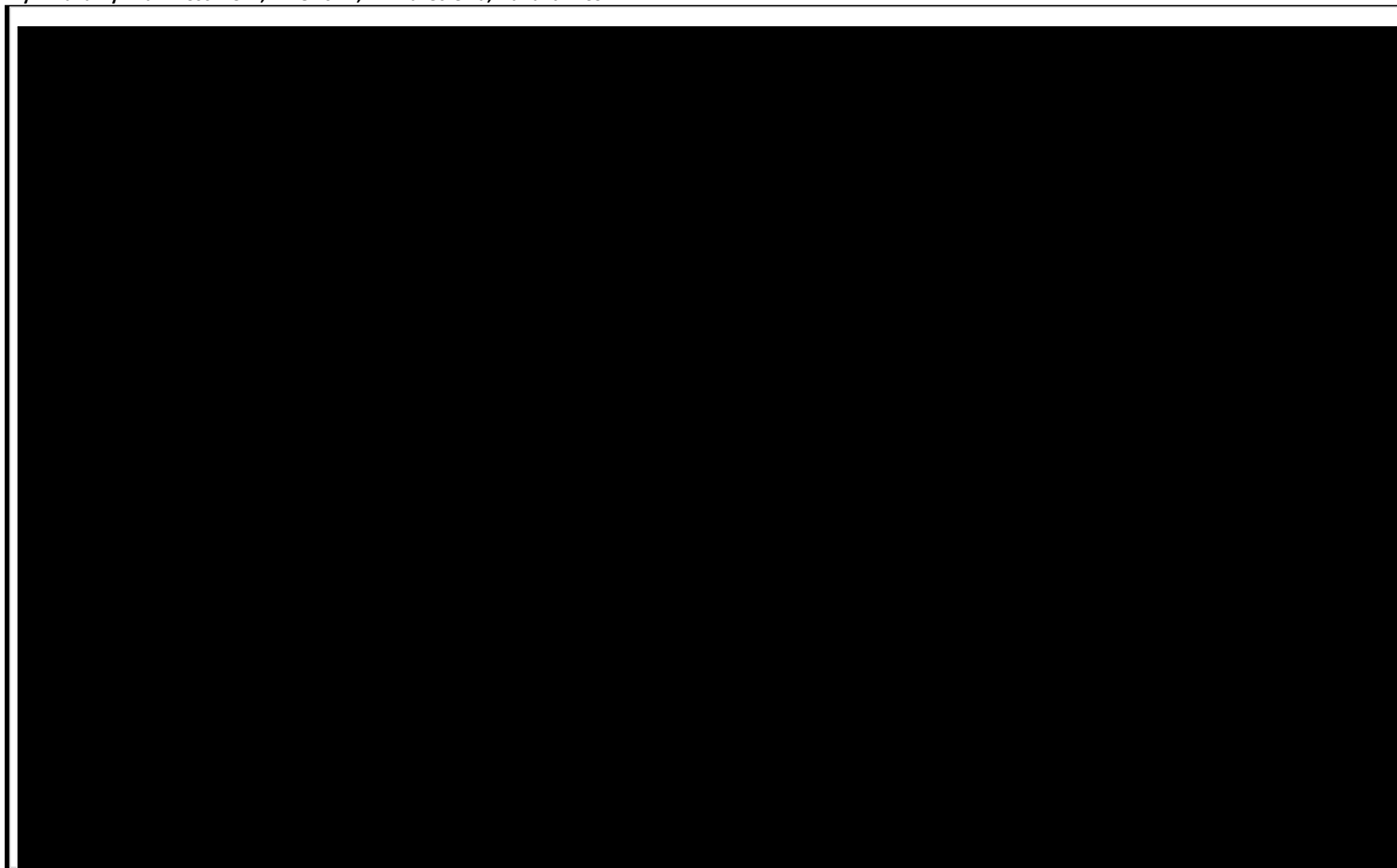


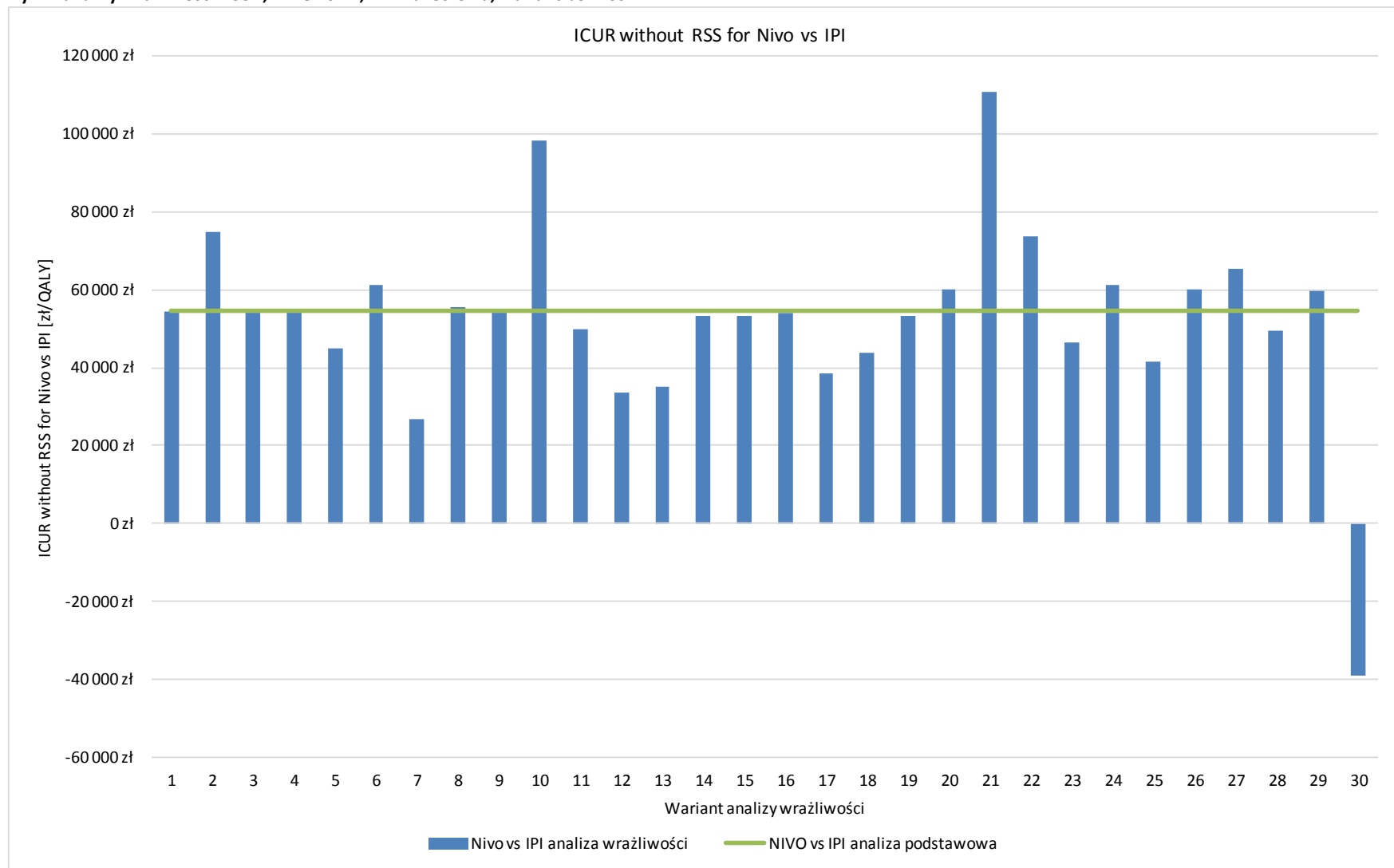
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS

Wariant analizy	Ipilimumab (IPI)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	37 459 zł	54 543 zł	2 718,65 zł; 6 796,64 zł	3 366,63 zł; 8 416,59 zł
1 (<WTP)	296 363,35 zł	2,077	1,420	37 328 zł	54 357 zł	2 721,01 zł; 6 802,53 zł	3 371,46 zł; 8 428,66 zł
2 (<WTP)	294 849,25 zł	1,738	1,192	51 906 zł	74 812 zł	2 536,34 zł; 6 340,85 zł	2 990,70 zł; 7 476,76 zł
3 (<WTP)	296 292,08 zł	2,059	1,408	37 535 zł	54 651 zł	2 717,28 zł; 6 793,22 zł	3 363,82 zł; 8 409,57 zł
4 (<WTP)	296 337,47 zł	2,070	1,415	37 372 zł	54 420 zł	2 720,21 zł; 6 800,54 zł	3 369,83 zł; 8 424,58 zł
5 (<WTP)	233 937,09 zł	2,063	1,411	████████	████████	2 883,36 zł; 7 208,40 zł	3 712,09 zł; 9 280,23 zł
6 (<WTP)	339 856,02 zł	2,063	1,411	████████	████████	2 640,63 zł; 6 601,59 zł	3 202,98 zł; 8 007,47 zł
7 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	18 347 zł	26 820 zł	2 900,80 zł; 7 252,01 zł	3 589,92 zł; 8 974,82 zł
8 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	38 163 zł	55 561 zł	2 712,37 zł; 6 780,95 zł	3 358,92 zł; 8 397,32 zł
9 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	37 267 zł	54 266 zł	2 720,37 zł; 6 800,93 zł	3 368,73 zł; 8 421,85 zł
10 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	68 900 zł	98 282 zł	2 426,82 zł; 6 067,06 zł	2 766,99 zł; 6 917,50 zł
11 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	34 289 zł	50 044 zł	2 786,43 zł; 6 966,10 zł	3 509,05 zł; 8 772,65 zł
12 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	22 909 zł	33 690 zł	3 201,06 zł; 8 002,67 zł	4 363,35 zł; 10 908,38 zł
13 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	23 990 zł	35 255 zł	3 141,10 zł; 7 852,76 zł	4 239,92 zł; 10 599,81 zł
14 (<WTP)	296 912,89 zł	2,063	1,403	36 892 zł	53 151 zł	2 730,04 zł; 6 825,10 zł	3 384,92 zł; 8 462,31 zł
15 (<WTP)	296 774,54 zł	2,063	1,405	37 022 zł	53 457 zł	2 727,56 zł; 6 818,92 zł	3 381,00 zł; 8 452,52 zł
16 (<WTP)	296 466,76 zł	2,063	1,409	37 312 zł	54 168 zł	2 721,74 zł; 6 804,37 zł	3 371,66 zł; 8 429,16 zł
17 (<WTP)	293 688,69 zł	1,510	1,039	26 234 zł	38 488 zł	3 030,06 zł; 7 575,17 zł	4 008,97 zł; 10 022,44 zł
18 (<WTP)	294 903,40 zł	1,748	1,199	29 890 zł	43 742 zł	2 896,82 zł; 7 242,07 zł	3 733,45 zł; 9 333,63 zł
19 (<WTP)	296 267,64 zł	2,039	1,394	36 646 zł	53 386 zł	2 733,11 zł; 6 832,77 zł	3 395,86 zł; 8 489,67 zł
20 (<WTP)	296 894,12 zł	2,176	1,486	41 273 zł	59 941 zł	2 655,99 zł; 6 639,99 zł	3 236,97 zł; 8 092,44 zł
21 (<WTP)	292 890,92 zł	1,317	0,907	79 517 zł	110 974 zł	2 385,78 zł; 5 964,45 zł	2 657,30 zł; 6 643,27 zł
22 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,029	37 459 zł	73 866 zł	2 549,14 zł; 6 372,87 zł	3 027,61 zł; 7 569,03 zł
23 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,651	37 459 zł	46 432 zł	2 831,85 zł; 7 079,63 zł	3 593,02 zł; 8 982,56 zł

Wariant analizy	Ipilimumab (IPI)			ICER [zł/LY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN wg ICER (opakowania: 40 mg; 100 mg)	Progowa CZN wg ICUR (opakowania: 40 mg; 100 mg)
	Koszty	LY	QALY				
0 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	37 459 zł	54 543 zł	2 718,65 zł; 6 796,64 zł	3 366,63 zł; 8 416,59 zł
24 (<WTP)	301 304,82 zł	2,493	1,701	41 903 zł	61 368 zł	2 759,31 zł; 6 898,28 zł	3 566,78 zł; 8 916,95 zł
25 (<WTP)	296 311,57 zł	2,493	1,701	28 258 zł	41 384 zł	2 924,68 zł; 7 311,72 zł	3 778,69 zł; 9 446,74 zł
26 (<WTP)	296 311,57 zł	1,932	1,322	41 506 zł	60 293 zł	2 656,85 zł; 6 642,15 zł	3 243,03 zł; 8 107,59 zł
27 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	44 899 zł	65 377 zł	2 659,95 zł; 6 649,87 zł	3 307,92 zł; 8 269,82 zł
28 (<WTP)	288 291,16 zł	2,063	1,411	33 972 zł	49 466 zł	2 746,16 zł; 6 865,42 zł	3 394,14 zł; 8 485,37 zł
29 (<WTP)	304 331,98 zł	2,063	1,411	40 945 zł	59 620 zł	2 691,14 zł; 6 727,87 zł	3 339,12 zł; 8 347,81 zł
30 (<WTP)	296 311,57 zł	2,063	1,411	-26 761 zł	-38 966 zł	3 457,38 zł; 8 643,48 zł	4 280,35 zł; 10 700,91 zł

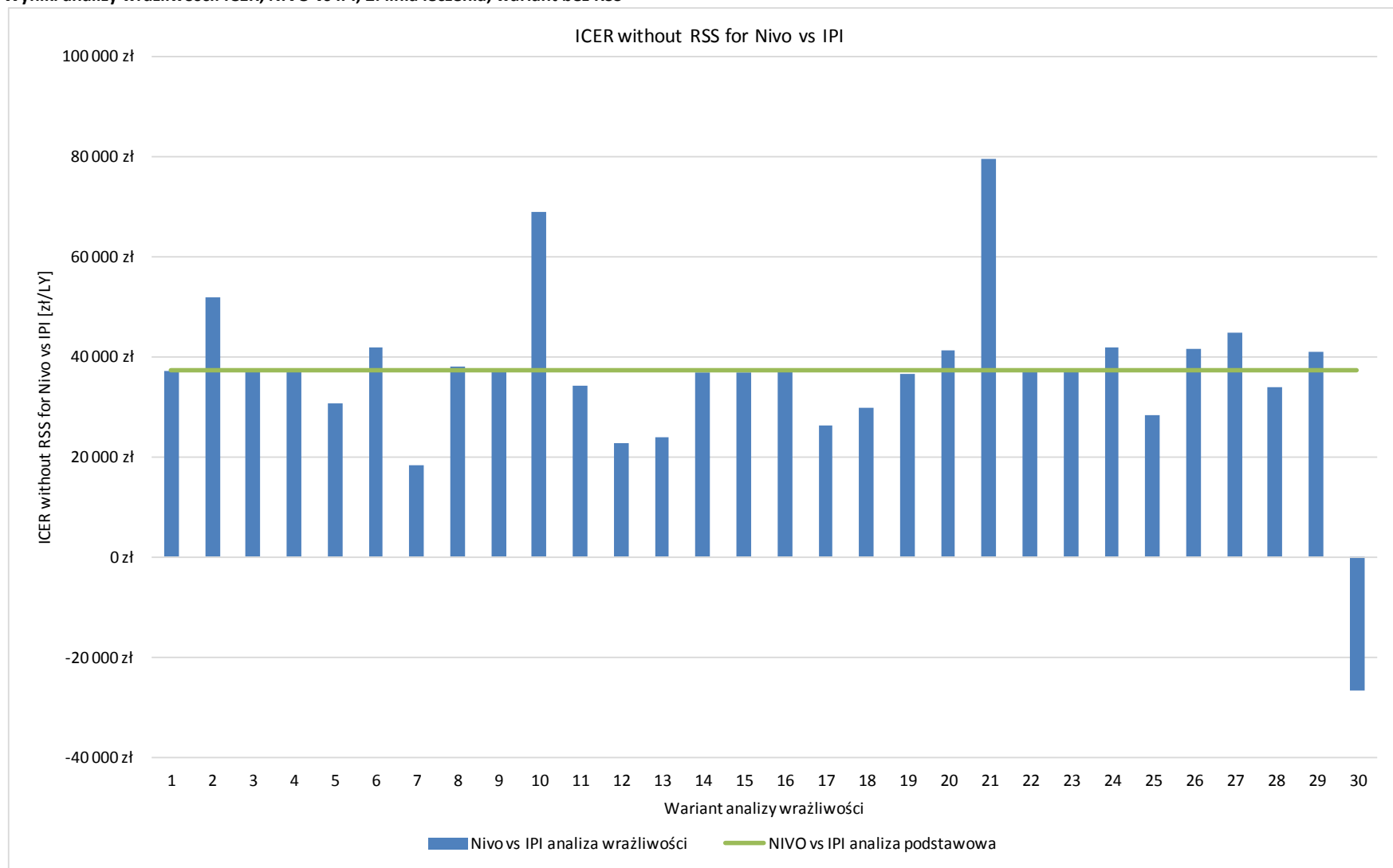
Wykres 26.

Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS



Wykres 27.

Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS



12. ALGORYTM OCENY WARTOŚCI NOWYCH LEKÓW PRZECIWNOWOTWOROWYCH — PROPOZYCJE POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGII KLINICZNEJ I POLSKIEGO TOWARZYSTWA ONKOLOGICZNEGO

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne opublikowały algorytm, który pozwoliłby zobiektywizować proces oceny opłacalności leków przeciwnowotworowych [81]. Algorytm uwzględnia szereg aspektów ważnych przy ocenie wartości dodanej rozważanego leku.

Tabela 61 (str. 130.) przedstawia kryteria oceny leków onkologicznych według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne.

Tabela 62 (str. 133.) przedstawia ocenę wartości dodanej niwolumabu według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne. Przeprowadzono porównanie z dakarbazyną, dla którego to porównania w analizie klinicznej opisano randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu i dakarbazyny CA209-066 [6]; badanie CA209-066 zostało uwzględnione również w niniejszej analizie ekonomicznej.

Przeprowadzony algorytm oceny wykazał, że **w porównaniu z dakarbazyną (DTIC), stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika przede wszystkim z różnic w skuteczności na korzyść niwolumabu (znaczące wydłużenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego w ramach badania RCT - CA209-066) oraz z akceptowalnego kosztu stosowania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną (Tabela 62).**

Również **w porównaniu z wemurafenibem (WEM) oraz dabrafenibem (DBF), stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika z przewagi niwolumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (różnica w przeżyciu całkowitym została wykazana w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – dakarbazynę [6]). Koszty stosowania niwolumabu są niższe od kosztów stosowania WEM i DBF (Tabela 62).**

W porównaniu z ipilimumabem (IPI) stwierdzono umiarkowaną wartość dodaną, z którą wiąże się zalecenie aby zastosowany został instrument dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej. Wartość dodana wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego o ponad 6 miesięcy oraz porównywalnego czasu do progresji (przeprowadzono zestawienie median bez analizy porównawczej, co wynikało z braku możliwości przeprowadzenia porównania zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego przez wspólny komparator; zobacz Tabela 24, str. 57). W sytuacji przyjęcia alternatywnych wyników w zakresie mediany PFS (z badania CA209-003: 9,7 miesiąca), wzrasta wartość dodana niwolumabu (finansowanie wysoce uzasadnione). Ważnym aspektem przemawiającym za niwolumabem jest również fakt, że przy zastąpieniu ipilimumabu przez niwolumab koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość mniejszy od prognozy opłacalności.

Tabela 61. Kryteria oceny leków onkologicznych według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne

Oceniany aspekt	Zakres punktacji
Ocena oparta o mediany	Zwiększenie mediany OS < 2 miesiące: 0 pkt 2–3 miesiące: 2 pkt 4–5 miesiące: 3 pkt 6–7 miesiące: 4 pkt 8–9 miesiące: 5 pkt 10–11 miesięcy: 6 pkt ≥ 12 miesięcy: 7 pkt
	Zwiększenie mediany PFS, DFS lub TTP < 2 miesiące: 0 pkt 2–3 miesiące: 1 pkt 4–5 miesięcy: 1,5 pkt 6–7 miesięcy: 2 pkt 8–9 miesięcy: 2,5 pkt 10–11 miesięcy: 3 pkt ≥ 12 miesięcy: 3,5 pkt
Ocena oparta o HR (hazard względny) (aspekt uwzględniony w przypadku braku dostępności median)	Zmniejszenie ryzyka względnego zgonu (OS) < 0,1: 0 pkt 0,1–0,19: 2 pkt 0,2–0,29: 4 pkt 0,3–0,39: 6 pkt ≥ 0,4: 8 pkt
	Zmniejszenie ryzyka względnego progresji (PFS) < 0,1: 0 pkt 0,1–0,19: 1 pkt 0,2–0,29: 2 pkt 0,3–0,39: 3 pkt ≥ 0,4: 4 pkt
Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR QoL)	Opublikowano dowody naukowe wskazujące na całkowitą, istotną poprawę HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem: 3 pkt Opublikowano wiarygodne dowody na znaczącą poprawę HR-QoL, której nie zmierzono zwalidowanym narzędziem (np. klinicznie istotna redukcja liczby przetoczeń krwi): 2 pkt Opublikowano wiarygodne dowody naukowe wskazujące na istotną poprawę niektórych aspektów HR-QoL mierzonej zwalidowanym narzędziem lub dowody na brak pogorszenia HR-QoL: 1 pkt Niskiej jakości dowody naukowe lub brak w badaniach danych dotyczących wpływu leku na HR-QoL, lub wykazano poprawę HR-QoL względem komparatora, który nie stanowi aktualnego standardu postępowania: 0 pkt Opublikowano dowody naukowe wskazujące na umiarkowane pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzono z użyciem zwalidowanego narzędzia: -1 pkt Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, jednak pomiaru nie przeprowadzono z użyciem zwalidowanego narzędzia (np. klinicznie istotny wzrost liczby incydentów gorączki neutropenicznej): -2 pkt Opublikowano dowody naukowe wskazujące na istotne pogorszenie HR-QoL, której pomiaru dokonywano z użyciem zwalidowanego

Oceniany aspekt	Zakres punktacji
	narzędzi: -3 pkt
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania	<p>Znacząca poprawa (odsetek działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia według aktualnej klasyfikacji <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) niższy o przynajmniej 30% w porównaniu z aktualnie refundowanym standardem postępowania): 2 pkt</p> <p>Poprawa (odsetek działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia według aktualnej klasyfikacji (CTCAE) niższy o przynajmniej 15% w porównaniu z aktualnie refundowanym standardem postępowania): 1 pkt</p> <p>Równorzędna toksyczność: 0 pkt</p> <p>Pogorszenie (odsetek działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia według aktualnej klasyfikacji (CTCAE) wyższy o co najwyżej 15% w porównaniu z aktualnie refundowanym standardem postępowania): -1 pkt</p> <p>Znaczące pogorszenie (odsetek działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia według aktualnej klasyfikacji (CTCAE) wyższy o co najmniej 15% w porównaniu z aktualnie refundowanym standardem postępowania): -2 pkt</p>
Ocena ilościowa efektywności kosztowej	<p>≤ 120 000 PLN: 2 pkt</p> <p>> 120 000–170 000 PLN: 1 pkt</p> <p>> 170 000–220 000 PLN: 0 pkt</p> <p>> 220 000–270 000 PLN: -1 pkt</p> <p>> 270 000 PLN: -2 pkt</p>
Punktacja siły dowodów naukowych	<p>Opublikowano wyniki dwóch lub większej liczby wysokiej jakości badań III fazy: 3 pkt</p> <p>Opublikowano wyniki jednego wysokiej jakości badania III fazy: 2 pkt</p> <p>Opublikowano wyniki badania II fazy z losowym doбором chorych: 1 pkt</p> <p>Opublikowano wyniki badania II fazy bez losowego doboru chorych lub wyniki badania obserwacyjnego: 0 pkt</p> <p>Brak publikacji pełnotekstowej — dostępne jedynie doniesienie z renomowanej konferencji poddającej recenzji zgłaszane prace: -1 pkt</p> <p>Brak publikacji pełnotekstowej — dostępne jedynie doniesienie z konferencji niepoddającej recenzji zgłaszanych prac: -2 pkt</p> <p>Opublikowano serię przypadków (<i>case series</i>): -3 pkt</p>
Łączna suma punktów	<p>Kategoria A ≥ 9 pkt: Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany</p> <p>Kategoria B 7-8 pkt: Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoce uzasadnione</p> <p>Kategoria C 5-6 pkt: Umiarkowana wartość dodana: Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka p producent finansuje leczenie, które nie</p>

Oceniany aspekt	Zakres punktacji
	przyniosło korzyści terapeutycznej
	Kategoria D
	3-4 pkt: Niska wartość dodana: Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej
	Kategoria E
	0–2 pkt: Znikoma wartość dodana: Lek nie powinien być finansowany

Tabela 62. Sumaryczna ocena niwolumabu według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne

Oceniany aspekt	NIVO vs DTIC (1. linia)		NIVO vs WEM/DBF (1. linia)		NIVO vs IPI (2. linia)	
	Punkty przyznane	Uzasadnienie	Punkty przyznane	Uzasadnienie	Punkty przyznane	Uzasadnienie
Zwiększenie mediany OS	nie dotyczy	OS W badaniu CA209-066: HR = 0,42 (95% CI: 0,25; 0,73); p < 0,001 [6] W związku z faktem, że w badaniu CA209-066 mediana OS nie została osiągnięta wykorzystano kryterium dotyczące hazardu względnego (HR).	nie dotyczy	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki analizy pośredniej dla parametru HR [6].	4 pkt	Różnica median OS wyniosła 6,12 miesiąca (obliczone jako: 15,64 miesiąca minus 9,52 miesiąca; zobacz Tabela 24, str. 57)
Zwiększenie mediany PFS, DFS lub TTP	nie dotyczy	PFS W badaniu CA209-066: HR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,56) p < 0,001 [6] W związku z faktem, że w badaniu CA209-066 mediana OS nie została osiągnięta wykorzystano kryterium dotyczące hazardu względnego (HR), zarówno dla OS jak i dla PFS. Stosowanie niwolumabu zapewnia u pewnej grupy pacjentów (około 20% z odpowiedzią na leczenie) utrzymywanie się odpowiedzi przez dłuższy czas w związku z czym porównywanie median nie pozwala zobrazować wydłużenia oczekiwanego przeżycia, w takim stopniu w jakim czyni to porównanie hazardów względnych (hazardy względne uwzględniają śmiertelność w całym okresie obserwacji, podczas gdy mediana określona jest dla jednego punktu czasowego).	nie dotyczy	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki analizy pośredniej dla parametru HR [6].	0 pkt / 2 pkt	Różnica median PFS wynosi 1,81 miesiąca (obliczone jako: 4,67 miesiąca minus 2,86 miesiąca; zobacz Tabela 24, str. 57; wykorzystano dane z badania dla NIVO o największej liczbie włączonych pacjentów: CA209-037) / dla mediany PFS z badania CA209-003 różnica median wynosi 6,84 miesiąca (9,7 miesiąca minus 2,86 miesiąca; zobacz Tabela 24, str. 57)
Zmniejszenie ryzyka względnego zgonu (OS)	8 pkt		8 pkt	Wyniki analizy klinicznej [6] NIVO vs WEM HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89) NIVO vs DBF HR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98)	nie dotyczy	Wykorzystano aspekty dotyczące różnicy median.
Zmniejszenie ryzyka względnego progresji (PFS)	4 pkt		0 pkt	Brak istotnych statycznie różnic w hazardzie względnym [6]	nie dotyczy	Wykorzystano aspekty dotyczące różnicy median.
Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR QoL)	0 pkt	Wraz z modelem centralnym udostępnione zostały wyniki badania CA209-066 w zakresie jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), jednak wyniki te nie zostały jeszcze opublikowane. W związku z brakiem opublikowania przydzielono 0 pkt.	0 pkt	Brak badań oceniających jakość życia dla WEM/DBF [6], w związku z czym przydzielono 0 pkt.	0 pkt	Brak badań RCT oceniających jakość życia dla NIVO i IPI [6], w związku z czym przydzielono 0 pkt.
Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względnego	0 pkt	Zdarzenie niepożądane ogółem, w stopniu III-IV [6]: NIVO: 34%	0 pkt	Zbliżony profil bezpieczeństwa [6]	0 pkt	Zbliżony profil bezpieczeństwa [6]

Oceniany aspekt	NIVO vs DTIC (1. linia)		NIVO vs WEM/DBF (1. linia)		NIVO vs IPI (2. linia)	
	Punkty przyznane	Uzasadnienie	Punkty przyznane	Uzasadnienie	Punkty przyznane	Uzasadnienie
dem aktualnie refundowanego standardu postępowania		DTIC: 38%				
Ocena ilościowa efektywności kosztowej	0 pkt	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie z RSS wyniósł: ██████████	2 pkt	Niwolumab jest terapią dominującą (tańszą i efektywniejszą), zatem koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest mniejszy od 120 tys. zł.	2 pkt	Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wariancie z RSS wyniósł: ██████████
Punktacja siły dowodów naukowych	2 pkt	Badanie CA209-066 jest badaniem III fazy, włączonym do analizy klinicznej (z wysoką oceną w skali JADAD = 5 pkt) [6]	0 pkt	Brak publikacji opisujących wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących NIVO vs WEM/DBF. Dostępne są wyniki badań RCT ze wspólnym komparatorem (DTIC).	0 pkt	Brak publikacji opisujących wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących NIVO vs IPI. Brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej poprzez wspólny komparator.
Łączna suma punktów	Suma punktów 14 pkt (4 pkt + 8 pkt + 2 pkt)		Suma punktów 10 pkt (8 pkt + 2 pkt)		Suma punktów 6 pkt (4 pkt + 2 pkt) / 8 pkt (4 pkt + 2 pkt + 2 pkt)	
Wnioski na podstawie Algorytmu oceny	Kategoria A: Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany		Kategoria A: Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany		Kategoria C: Umiarkowana wartość dodana: Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej / Kategoria B Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoce uzasadnione	

13. DYSKUSJA, OGRANICZENIA ANALIZY, WNIOSKI

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w leczeniu chorych na czerniaka skóry w ramach wnioskowanego programu lekowego. Uwzględniono populację pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia niwolumabem w ramach projektowego programu lekowego [9]:

- 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;
- 2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;
- 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
- 4) rozpoczynanie leczenia niwolumabem w chwili ustąpienia wszystkich istotnych klinicznie działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;
- 5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;
- 6) wiek ≥ 18 lat.

Jako technologię opcjonalną w populacji chorych BRAF(-) (z wykluczoną obecnością mutacji w genie BRAF V600) w 1. linii leczenia przyjęto chemioterapię opartą na dakarbazynie (DTIC), po niepowodzeniu leczenia – najczęściej ipilimumab. Wyniki badania ankietowego wskazały, że podawanie dakarbazyny jest aktualnie najczęściej stosowanym () schematem 1. linii leczenia u chorych BRAF(-); po niepowodzeniu leczenia dakarbazyną pacjentom najczęściej podawany jest ipilimumab ().

W ramach prac nad analizą ekonomiczną oraz analizą wpływu na budżet płatnika, w celu ustalenia aktualnej praktyki klinicznej odnośnie stosowanych technologii medycznych, przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych. Metodykę przeprowadzenia oraz wyniki badania ankietowego przedstawiono zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w analizie wpływu na budżet [7].

W związku z największym udziałem wemurafenibu w liczbie leczonych pacjentów, porównanie niwolumab vs wemurafenib należy traktować jako wariant podstawowy analizy ekonomicznej dla populacji chorych z BRAF(+).

Od lipca 2015 w ramach programu lekowego finansowany jest dabrafenib. Badanie ankietowe przeprowadzono w dniach od 8 lipca 2015 r. do 31 lipca 2015 r. w związku z czym dabrafenib nie został jeszcze zakwalifikowany przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna. W badaniu ankietowym wskazano, że dabrafenib nie był stosowany, jednak eksperci wskazali, że w przyszłości udziały dabrafenibu oraz wemurafenibu powinny kształtować się na poziomie zbliżonym do siebie. W związku z powyższym porównanie niwolumab vs dabrafenib należy traktować jako wariant dodatkowy analizy ekonomicznej dla populacji chorych z BRAF(+), uwzględniający przyszłą ewolucję praktyki klinicznej, w ramach której upowszechnione zostanie stosowanie dabrafenibu.

W analizie ekonomicznej uwzględniono również komparator „uśredniony”, przyjmując, że niwolumab przejmie część udziałów w liczbie leczonych pacjentów zarówno dakarbazynie jak i wemurafenibowi.³ Przeprowadzenie analizy ekonomicznej dla 1. linii leczenia z rozróżnieniem na populacje BRAF(+) i BRAF(-) wynikało z dwóch aspektów: badania kliniczne dotyczyły albo populacji BRAF(-) albo BRAF(+), w rzeczonych populacjach w polskiej praktyce klinicznej stosowane są odmienne technologie medyczne. W sytuacji wnioskowanego wprowadzenia finansowania niwolumabu zarówno w populacji BRAF(-), jak i BRAF(+), należy uznać, że obligatoryjne jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej dla populacji łącznej, uwzględniającej populację pacjentów z BRAF(-), jak i BRAF(+). Porównanie z komparatorem uśrednionym należy traktować jako wariant dodatkowy analizy ekonomicznej.

Jako technologię opcjonalną w populacji chorych BRAF(-) i BRAF(+) w 2. linii leczenia przyjęto ipilimumab, po niepowodzeniu leczenia – brak leczenia przyczynowego (opieka paliatywna).

W modelu przyjęto, że w ramach 3. lub kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii niwolumabem/ipilimumabem stosowana będzie opieka paliatywna (jako najlepsze leczenie podtrzymujące

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [6]. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego gwarantuje, że na potrzeby analiz ekonomicznej oraz wpływu na budżet dostarczone zostaną najlepszej jakości dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych technologii medycznych.

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego kwalifikującego się do projektowego programu lekowego. W przebiegu choroby uwzględniono trzy stany kliniczne istotne (zarówno w zakresie kosztów jak i wyników zdrowotnych) w przebiegu choroby: *Przeżycie bez progresji*, *Progresja*, *Zgon*.

W związku z faktem, że badania kliniczne włączone do analizy klinicznej rozróżniały podawanie niwolumabu w ramach 1. linii leczenia albo 2. linii leczenia, w analizie ekonomicznej uwzględniono podział na linie leczenia. Z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznych wykorzystano wyniki w zakresie punktów końcowych stanowiących podstawę w ramach modelowania przebiegu choroby: przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa. Krzywymi Kaplana-Meiera przypisano określone odpowiednimi wzorami matematycznymi funkcje matematyczne (tzw. parametryczne krzywe przeżycia), co pozwoliło modelować przebieg PFS i OS poza horyzontami, dla których podano krzywe Kaplana-Meiera w badaniach klinicznych. W analizie wrażliwości szeroko przetestowano wpływ różnych parametrycznych krzywych przeżycia na wyniki i stwierdzono, że wpływ ten jest bardzo niewielki (wnioski analizy podstawowej generalnie zostały zachowane).

Jako najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną przyjęto krzywą, dla której wartości kryteriów AIC i BIC osiągnęły wartości najmniejsze, przy czym ocena wizualna dopasowania dopuszczała przyjęcie danej krzywej. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia pozwoliło na wiarygodny wybór jednej parametrycznej krzywej najlepiej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera, zapewniając wiarygodne modelowanie przebiegu choroby w horyzoncie dożywnym. Jedynym wyjątkiem było porównanie NIVO vs IPI, w ramach którego uwzględniono dwie krzywe. Analiza wizualna dopasowania dla NIVO wskazała, że do 34. miesiąca najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna (krzywa parametryczna oscyluje wokół krzywej Kaplana-Meiera; zobacz Wykres

³ W analizie wpływu na budżet oszacowano, że w 2015 roku 281 pacjentów leczonych będzie wemurafenibem, natomiast 413 pacjentów leczonych będzie dakarbazyną [7]. Z powyższych danych wynika, że nowi pacjenci leczeni niwolumabem, to w 40,5% (281/(281+413)) pacjenci leczeni aktualnie wemurafenibem oraz w 59,5% (413/(281+413)) pacjenci leczeni aktualnie dakarbazyną.

42), natomiast od 34. miesiąca jedynie krzywa wykładnicza odpowiada krzywej Kaplana-Meiera (inne krzywe parametryczne znacząco zawyżają OS stale utrzymując się nad krzywą Kaplana-Meiera, przy hipotetycznym przedłużeniu krzywej Kaplana-Meiera). Dopasowanie dla NIVO przyjęte w porównaniu z IPI wyznaczono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania CA209-003, w którym niwolumab podawano do 96. tygodnia lub progresji, w związku z czym trudno jednoznacznie określić, czy inny byłby przebieg krzywych Kaplana-Meiera, w przypadku nie przzerwania leczenia w 96. tygodniu leczenia. Hipotetyczne poprawa krzywych Kaplana-Meiera pociągałaby za sobą wydłużenie średniego czasu podawania niwolumabu ale również skutkowałaby wydłużeniem czasu do progresji. W analizie podstawowej dla porównania NIVO vs IPI przyjęto czas podawania zgodny z wnioskowanym projektem programu lekowego (niwolumab podawany do wystąpienia progresji). W ramach analizy wrażliwości rozważano krótszy czas podawania (96 tygodni lub wcześniejsza progresja) – wyniki analizy wrażliwości potwierdziły optycalność niwolumabu.

W analizie klinicznej w ramach 1. linii leczenia odnaleziono badanie RCT porównujące niwolumab z dakarbazyną (badanie CA209-066). Badanie CA209-066 stanowiło podstawę do przeprowadzenia porównania pośredniego niwolumabu z dabrafenibem i wemurafenibem (poprzez wspólny komparator – dakarbazynę). W związku z powyższym należy uznać, że porównanie NIVO vs DBF oraz NIVO vs WEM może być obciążone pewną dozą niepewności.

W ramach analizy klinicznej dla 2. linii leczenia nie odnaleziono badań RCT dla porównania NIVO vs IPI, w związku z czym przeprowadzono zestawienie wyników z oddzielnych badań dla NIVO i IPI. Analiza ekonomiczna przeprowadzona w oparciu o wyniki nie pochodzące z badania RCT może być obciążona pewną dozą niepewności, jednak w sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących NIVO i IPI, tak przeprowadzona analiza ekonomiczna jest jedyną możliwą do przeprowadzenia, dostarczając orientacyjnych informacji o optycalności niwolumabu.

Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzone zostało badanie ankietowe, w ramach którego zidentyfikowano Polską praktykę kliniczną w zakresie 1. i 2. linii leczenia chorych na czerniaka, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród pięciu Polskich ekspertów klinicznych, specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Uwzględnienie w analizie ekonomicznej wyników rzeczowego badania, zapewniło wiarygodne modelowanie kosztów w zakresie 1. i 2. linii leczenia.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące w III lub IV stopniu u więcej niż 1% pacjentów, w którejkolwiek z leczonych grup; w modelu uwzględniono zatem neutropenię i trombocytopenię. Nieuwzględnienie innych zdarzeń niepożądanych nie wpłynęło na wyniki analizy ekonomicznej, co wynikało z dwóch aspektów: braku różnic istotnych statystycznie pomiędzy leczonymi grupami oraz z bardzo sporadycznego (jednostkowe przypadki) występowania tych zdarzeń niepożądanych. Porównanie pośrednie pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem wykazało, że niwolumab charakteryzuje się mniejszym odsetkiem pacjentów, u których występują ciężkie zdarzenia niepożądane. W związku z brakiem w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej informacji o występowaniu uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia) wśród pacjentów przyjmujących wemurafenib, w modelu przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań będzie takie jak dla niwolumabu. Założenie to jest założeniem konserwatywnym, gdyż potencjalnie zaniża koszty leczenia działań niepożądanych w trakcie leczenia wemurafenibem.

Koszty przyjęte w modelu oszacowano w oparciu o aktualne wykazy leków refundowanych oraz polskie analizy kosztów [4,7,18,19,21,22,23,24,78], co należy uznać za mocną stroną modelu.

W modelu przyjęto użyteczności wyznaczone w ramach badań klinicznych CA209-066 (1. linia leczenia) i CA209-037 (2. linia leczenia); rzeczowe badania kliniczne zostały włączone do analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej w zakresie oceny wyników dotyczących skuteczności (PFS, OS) i bezpieczeństwa. W rzeczonych badaniach wykorzystano walidowane narzędzie do pomiaru użyteczności - kwestionariusz EQ-5D. Na potrzeby niniejszej

analizy ekonomicznej przeprowadzono również przegląd systematyczny użyteczności u chorych na czerniaka. Szeroki zakres zmienności odnalezionych użyteczności pozwolił na wszechstronne zbadanie wpływu użyteczności na wyniki analizy ekonomicznej. Analiza wrażliwości w zakresie użyteczności wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Każdemu ze stanów modelu (*Przeżycie bez progresji*, *Progresja*, *Zgon*) zostały przypisane pewne ściśle określone koszty (leki, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, badania diagnostyczne) oraz wyniki zdrowotne (miesiące życia, użyteczności) generowane w danym stanie. W ramach symulacji przebiegu życia koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY, LY) zostały zsumowane z całego życia pacjenta (tj. z okresu 30 lat od momentu rozpoczęcia leczenia). Zsumowane koszty oraz wyniki zdrowotne posłużyły wyznaczeniu współczynników inkrementalnych ICUR (koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez niwolumab) oraz ICER (koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez niwolumab).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [3] oraz zgodnie z Wytycznymi HTA [1], co zapewniło akceptowalną - w przebiegu ubiegania się o refundację - jakość oszacowań w zakresie opłacalności ekonomicznej produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).

W ramach 1. linii leczenia modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że największa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,776 lat życia zdyskontowanych; 57 miesięcy niezdykontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również najskuteczniej zapobiegać progresji choroby (23 miesiące bez progresji; wartość niezdykontowana) (wyniki w zakresie PFS są równe dla NIVO, WEM, DBF, co wynika ze stwierdzonego w ramach analizy klinicznej braku różnic w PFS [6]). Najkorzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikają z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie ze sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Najślabsze wyniki zdrowotne wynikają ze stosowania dakarbazyny: 0,958 lat życia oraz 0,715 lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Koszty niwolumabu były wyższe od kosztów dakarbazyny oraz niższe od kosztów wemurafenibu. Wyższe koszty podania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną wynikały z dłuższego stosowania niwolumabu (co wynika z wydłużenia czasu do progresji). Koszty 2. linii leczenia były znacząco wyższe po stronie dakarbazyny i wemurafenibu, co wynikało z faktu, że znaczna część pacjentów leczonych w pierwszej linii dakarbazyną lub wemurafenibem, w drugiej linii leczona była relatywnie kosztownym ipilimumabem (po zastosowaniu niwolumabu w pierwszej linii, nie jest prognozowane leczenie ipilimumabem, co jest zgodne z zapisami projektowego programu lekowego). Dla niwolumabu oraz dakarbazyny różnice w kosztach pomiędzy BRAF(+) i BRAF(-) wynikały z różnych kosztów leczenia w ramach 2. linii (według badania ankietowego wśród polskich ekspertów klinicznych w zależności od statusu mutacji BRAF(+)/(-) w drugiej linii stosowane są inne schematy leczenia). Najmniejsze koszty całkowite generowało stosowanie dakarbazyny (145 tys. zł), przy czym należy zaznaczyć, że stosowanie dakarbazyny generuje najmniejsze wyniki zdrowotne.

W populacji pacjentów z BRAF(-) i BRAF(+) wyniki analizy ekonomicznej w porównaniu z komparatorem „uśrednionym” (dakarbazyna + wemurafenib) wskazały, że zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,1 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 1,6 roku życia skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana). Stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariacie z RSS i wyższe o 167 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wyniósł ██████████ w wariacie z RSS i 78 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od prognozy opłacalności 119 577 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny i wemurafenibu przez niwolumab wyniósł ██████████ w wariacie z

RSS oraz 103 tys. zł w wariacie bez RSS (są to wartości niższe od ustawowej wysokości progu opłacalności 119 577 zł/QALY).

W populacji BRAF (-) dla porównania niwolumabu z dakarbazyną, zastosowanie niwolumabu pozwala na przedłużenie życia o 2,8 lat życia (wartość zdyskontowana) oraz 2,1 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana). Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 30 lat większe wydatki (wyższe o ██████████ w wariacie z RSS oraz o 447 tys. zł w wariacie bez RSS). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wyniósł ██████████ w wariacie z RSS oraz 159 tys. zł w wariacie bez RSS. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu dakarbazyny przez niwolumab wyniósł ██████████ w wariacie z RSS oraz 208 tys. zł w wariacie bez RSS. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z dakarbazyną stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad 2,8 roku, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (czerniak nieoperacyjny lub z przerzutami; oczekiwane przeżycie pacjentów leczonych dakarbazyną wynosi niemal 12 miesięcy).

Wyniki dla porównania niwolumabu z wemurafenibem i dabrafenibem wskazały, że leczenie niwolumabem pozwala na generowanie większych wyników zdrowotnych (1,2-1,3 lat życia, 0,85-0,97 lat życia skorygowanych o jakość) oraz mniejszych kosztów w horyzoncie dożywotnym, co dowodzi, że wemurafenib oraz dabrafenib są schematami zdominowanymi przez niwolumab (czyli wemurafenib i dabrafenib są zarówno droższe jak i mniej efektywne).

W ramach 2. linii leczenia modelowanie przebiegu życia pacjenta wykazało, że większa liczba lat życia związana jest ze stosowaniem niwolumabu (3,1 lat życia zdyskontowanych; 47 miesięcy niezdykontowanych). Stosowanie niwolumabu pozwala również skuteczniej zapobiegać progresji choroby (12 miesięcy bez progresji; wartość niezdykontowana). Koszty niwolumabu są wyższe od kosztów ipilimumabu (██████████ w wariacie z RSS i 336 tys. zł w wariacie bez RSS dla niwolumabu vs 296 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe całkowite koszty po stronie niwolumabu wynikają z wyższych kosztów refundacji leku (██████████ w wariacie z RSS i 318 tys. zł w wariacie bez RSS dla niwolumabu vs 286 tys. zł dla ipilimumabu). Wyższe koszty refundacji wynikają z długiego okresu podawania niwolumabu (niwolumab podawany jest do wystąpienia progresji).

W populacji pacjentów kwalifikującej się do 2. linii leczenia stosowanie niwolumabu (w porównaniu z ipilimumabem) zwiększa liczbę lat życia o 1 rok oraz zwiększa liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,7 QALY. Stosowanie niwolumabu generowało większe koszty w horyzoncie dożywotnym (o ██████████ w wariacie z RSS i o 40 tys. zł. w wariacie bez RSS). W wariacie z RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł ██████████, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ██████████; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności 119 577 zł/QALY. W wariacie bez RSS, koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósł 37 tys. zł/LY, natomiast koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 55 tys. zł/QALY; oba wyniki wskazują na opłacalność niwolumabu, gdyż nie została przekroczona ustawowa wysokość progu opłacalności

Z przeprowadzonej analizy ekonomicznej wynika, że niwolumab jest opłacalną opcją terapeutyczną w porównaniu z większością opcji terapeutycznych w ramach 1. linii leczenia u chorych z mutacją w genie BRAF (wemurafenib, dabrafenib oraz komparator uśredniony uwzględniający łącznie wemurafenib oraz dakarbazynę). W populacji chorych z BRAF(-), dla porównania z dakarbazyną koszt uzyskania dodatkowego roku życia przekroczył próg opłacalności, jednak należy zauważyć, że niwolumab pozwala przedłużyć przeżycie całkowite o niemal 3 lata, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać, za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia. W ramach 2. linii stosowanie NIVO zdominowało IPI, okazując się terapią skuteczniejszą i tańszą.

Analizy dodatkowe wykazały, że alternatywne założenia dotyczące kosztu diagnostyki i monitorowania w programie lekowym leczenia niwolumabem nie wpływają znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne opublikowały algorytm, który pozwoliłby zobiektywizować proces oceny opłacalności leków przeciwnowotworowych [81]. Algorytm uwzględnia szereg aspektów ważnych przy ocenie wartości dodanej rozważanego leku.

Przeprowadzony algorytm oceny wykazał, że w porównaniu z dakarbazyną (DTIC), stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika przede wszystkim z różnic w skuteczności na korzyść niwolumabu (znaczące wydłużenie przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego w ramach badania RCT - CA209-066) oraz z akceptowalnego kosztu stosowania niwolumabu w porównaniu z dakarbazyną (Tabela 62).

Również w porównaniu z wemurafenibem (WEM) oraz dabrafenibem (DBF), stosowanie niwolumabu wiąże się z bardzo wysoką wartością dodaną i zaleceniem aby niwolumab został objęty finansowaniem. Wysoka wartość dodana wynika z przewagi niwolumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (różnica w przeżyciu całkowitym została wykazana w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – dakarbazynę [6]). Koszty stosowania niwolumabu są niższe od kosztów stosowania WEM i DBF (Tabela 62).

W porównaniu z ipilimumabem (IPI) stwierdzono umiarkowaną wartość dodaną, z którą wiąże się zalecenie aby zastosowany został instrument dzielenia ryzyka - producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej. Wartość dodana wynika z wydłużenia przeżycia całkowitego o ponad 6 miesięcy oraz porównywalnego czasu do progresji (przeprowadzono zestawienie median bez analizy porównawczej, co wynikało z braku możliwości przeprowadzenia porównania zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego przez wspólny komparator; zobacz Tabela 24, str. 57). W sytuacji przyjęcia alternatywnych wyników w zakresie mediany PFS (z badania CA209-003: 9,7 miesiąca), wzrasta wartość dodana niwolumabu (finansowanie wysoce uzasadnione). Ważnym aspektem przemawiającym za niwolumabem jest również fakt, że przy zastąpieniu ipilimumabu przez niwolumab koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość mniejszy od prognozy opłacalności.

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Badanie ankietowe (sekwencyjność)

W dniach od 8 lipca 2015 r. do 31 lipca 2015 r. przeprowadzone zostało badanie ankietowe wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych specjalizujących się w leczeniu chorych na czerniaka. Badanie ankietowe miało na celu zgromadzenie następujących danych dotyczących aktualnej praktyki leczenia chorych na czerniaka oraz prognozowanego wpływu wprowadzenia projektowego programu lekowego na praktykę kliniczną:

- Aktualnie stosowane technologie lekowe w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz odsetków pacjentów, którym podawano dany lek; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 63, str. 142;
- Aktualnie stosowane technologie lekowe w leczeniu chorych na czerniaka z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz odsetków pacjentów, którym podawano dany lek; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 64, str. 143;
- Prognozowany wpływ wprowadzenia projektowego programu lekowego (niwolumab w leczeniu czerniaka skóry oraz błon śluzowych) na aktualną praktykę leczenia chorych na czerniaka z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz prognozowanych odsetków pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF, którym podawany byłby dany lek, w przypadku wprowadzenia projektowego programu lekowego; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 65, str. 144;
- Prognozowany wpływ wprowadzenia projektowego programu lekowego (niwolumab w leczeniu czerniaka skóry oraz błon śluzowych) na aktualną praktykę leczenia chorych na czerniaka z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; ekspertów poproszono o podanie stosowanych leków oraz prognozowanych odsetków pacjentów z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF, którym podawany byłby dany lek, w przypadku wprowadzenia projektowego programu lekowego; odpowiedzi ekspertów zawiera Tabela 66, str. 145;
- Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRAF; odpowiedzi ekspertów przedstawiono w analizie wpływu na budżet [7];
- Liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do projektowego programu lekowego, z potwierdzonym brakiem mutacji w genie BRAF; odpowiedzi ekspertów przedstawiono w analizie wpływu na budżet [7].

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych.

Tabela 63. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600 (BRAF(+))

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

Tabela 64. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600 (BRAF(-))

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

Tabela 66. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)” (BRAF-)

Pierwsza linia			Druga linia		
Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów	Substancja/lek	% pacjentów (odpowiedzi ekspertów)	średni % pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odpowiedzi ekspertów podano w następującej kolejności: [REDACTED]

14.2. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu w czerniaku

14.2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach (Tabela 67, Tabela 68, Tabela 69, Tabela 70) przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania niwolumabu w czerniaku.

W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia niwolumabem u chorych na czerniaka. Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka. Odnalezione w wyniku wyszukiwania abstrakty poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły pogładowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Diagram 1 (str. 149) przedstawia zapis wyników wyszukiwania analiz ekonomicznych. Ostatecznie nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność niwolumabu.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14	Search (((((((((((nivolumab) OR "nivolumab" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558)) OR Opdivo	215
13	Search Opdivo	208
12	Search (((((((((((nivolumab) OR "nivolumab" [Supplementary Concept]) OR MDX 1106) OR MDX-1106) OR MDX1106) OR ONO-4538) OR ONO 4538) OR ONO4538) OR BMS-936558) OR BMS936558) OR BMS 936558	214
11	Search BMS 936558	214
10	Search BMS936558	0
9	Search BMS-936558	214
8	Search ONO4538	0
7	Search ONO 4538	207
6	Search ONO-4538	207
5	Search MDX1106	0
4	Search MDX-1106	207
3	Search MDX 1106	207
2	Search "nivolumab" [Supplementary Concept]	76
1	Search nivolumab	207

Data wyszukiwania 03.08.2015 r.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#16	#14 AND #15	560
#15	#14 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	560
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	953
#13	opdivo	36
#12	'bms 936558'	290
#11	bms AND 936558	290
#10	'bms 936558'	290
#9	'ono 4538'	116
#8	ono AND 4538	117
#7	'ono 4538'	116
#6	mdx1106	0
#5	mdx AND 1106	220
#4	'mdx 1106'	217
#3	'nivolumab'/exp OR nivolumab	933

Data wyszukiwania 03.08.2015 r.

Tabela 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	nivolumab	20
#2	MDX-1106	3
#3	MDX 1106	3
#4	MDX1106	0
#5	ONO-4538	1
#6	ONO 4538	1
#7	ONO4538	0
#8	BMS-936558	4
#9	BMS 936558	4
#10	BMS936558	0
#11	Opdivo	0
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	23

Data wyszukiwania 03.08.2015 r.

Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(nivolumab) IN DARE, NHSEED, HTA	6
2	(MDX-1106) IN DARE, NHSEED, HTA	0
3	(MDX 1106) IN DARE, NHSEED, HTA	0
4	(MDX1106) IN DARE, NHSEED, HTA	0
5	(ONO-4538) IN DARE, NHSEED, HTA	0

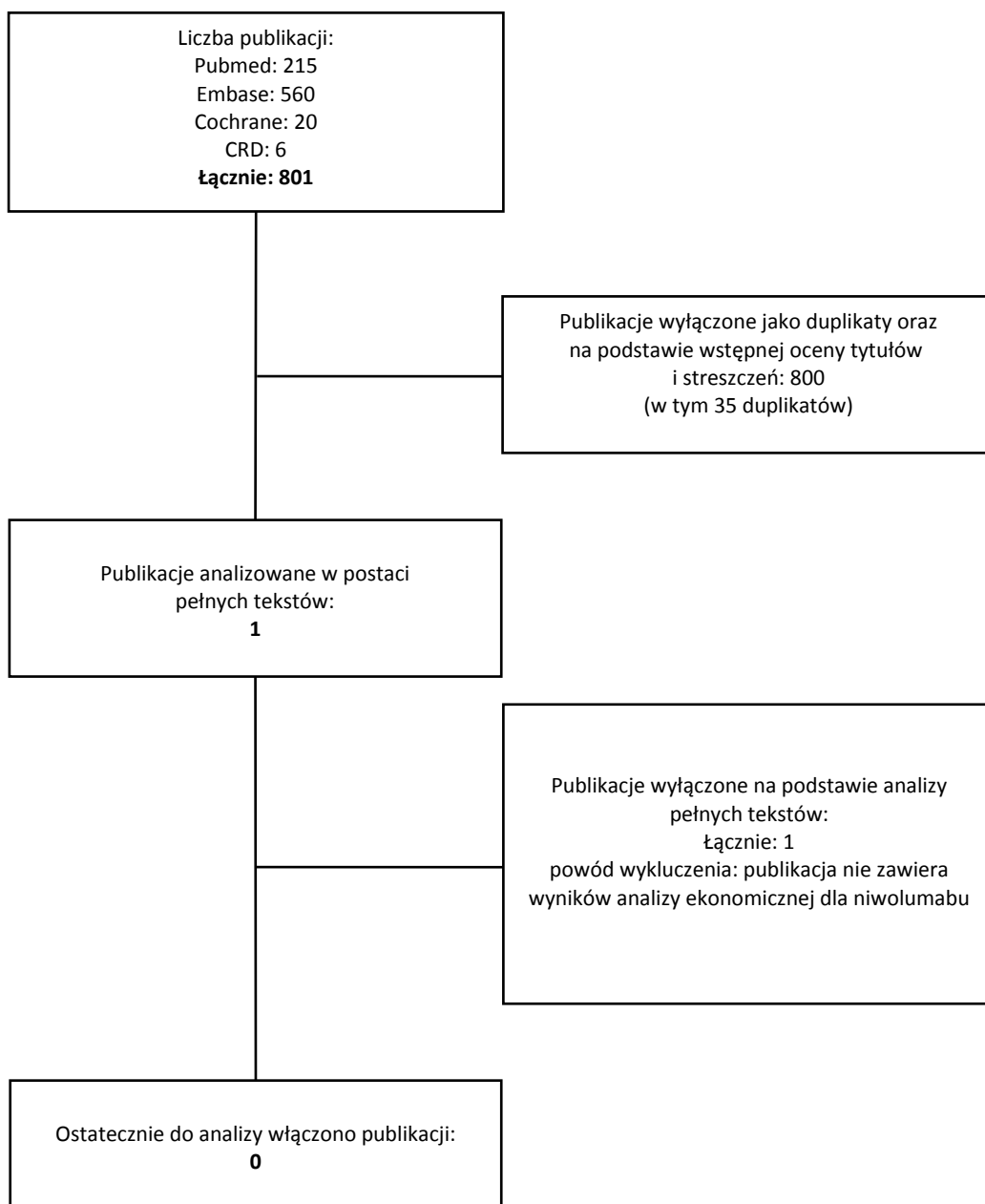
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6	(ONO 4538) IN DARE, NHSEED, HTA	0
7	(ONO4538) IN DARE, NHSEED, HTA	0
8	(BMS-936558) IN DARE, NHSEED, HTA	0
9	(BMS 936558) IN DARE, NHSEED, HTA	0
10	(BMS936558) IN DARE, NHSEED, HTA	0
11	(Opdivo) IN DARE, NHSEED, HTA	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6

Data wyszukiwania 03.08.2015 r.

14.2.2. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



14.3. Wyszukiwanie użyteczności

14.3.1. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach (Tabela 71, Tabela 72, Tabela 73, Tabela 74) przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

W przeglądzie systematycznym użyteczności wyszukiwano publikacji dostępnych w postaci pełnych tekstów, zawierających użyteczności u chorych na czerniaka przed progresją choroby i po progresji choroby (stany w modelu to: choroba przed progresją, choroba po progresji, zgon). Nie zawężano wyszukiwania do linii leczenia ani do lokalizacji czerniaka (wyłączono publikacje zawierające użyteczności wyznaczone jedynie w szczególnych lokalizacjach, np. w gałce ocznej).

Diagram 2 (str. 152) przedstawia zapis wyników wyszukiwania użyteczności. Ostatecznie odnaleziono 15 publikacji, których opis przedstawia Tabela 75 (str. 153).

Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	Search (((("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract])) AND ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	78
#5	Search (utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	28 938
#4	Search (("Melanoma"[Mesh]) OR melanoma[Title/Abstract]) OR melanoma*[Title/Abstract]	101 719
#3	Search melanoma*[Title/Abstract]	86 795
#2	Search melanoma[Title/Abstract]	82 474
#1	Search "Melanoma"[Mesh]	76 094

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

Tabela 72. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#6	#4 AND #5	1 608
#5	'utility':ab,ti OR 'utilities':ab,ti OR 'quality of well-being':ab,ti OR 'qol':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR 'tto':ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui1':ab,ti OR 'hui2':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'euroqol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti AND [embase]/lim	188 877
#4	#1 OR #2 OR #3	118 760
#3	melanoma*:ab,ti AND [embase]/lim	96 206
#2	'melanoma':ab,ti AND [embase]/lim	92 188
#1	'melanoma'/exp AND [embase]/lim	95 185

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

Tabela 73. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1 148
#2	melanoma:ti,ab	2 121
#3	melanoma*:ti,ab	2 145
#4	#1 or #2 or #3	2 245
#5	utility:ti,ab	6 479
#6	utilities:ti,ab	410
#7	utility*:ti,ab	6 481
#8	"quality of well-being":ti,ab	72
#9	QoL:ti,ab	5 062
#10	"standard gamble":ti,ab	89
#11	"time trade-off":ti,ab	97
#12	TTO:ti,ab	71
#13	"time tradeoff":ti,ab	29
#14	hui:ti,ab	66
#15	hui1:ti,ab	0
#16	hui2:ti,ab	12
#17	hui3:ti,ab	45
#18	euroqol:ti,ab	813
#19	"euro qol":ti,ab	28
#20	"eq5d":ti,ab	115
#21	"eq 5d":ti,ab	976
#22	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	12 769
#23	#4 and #22	38

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

Tabela 74. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD

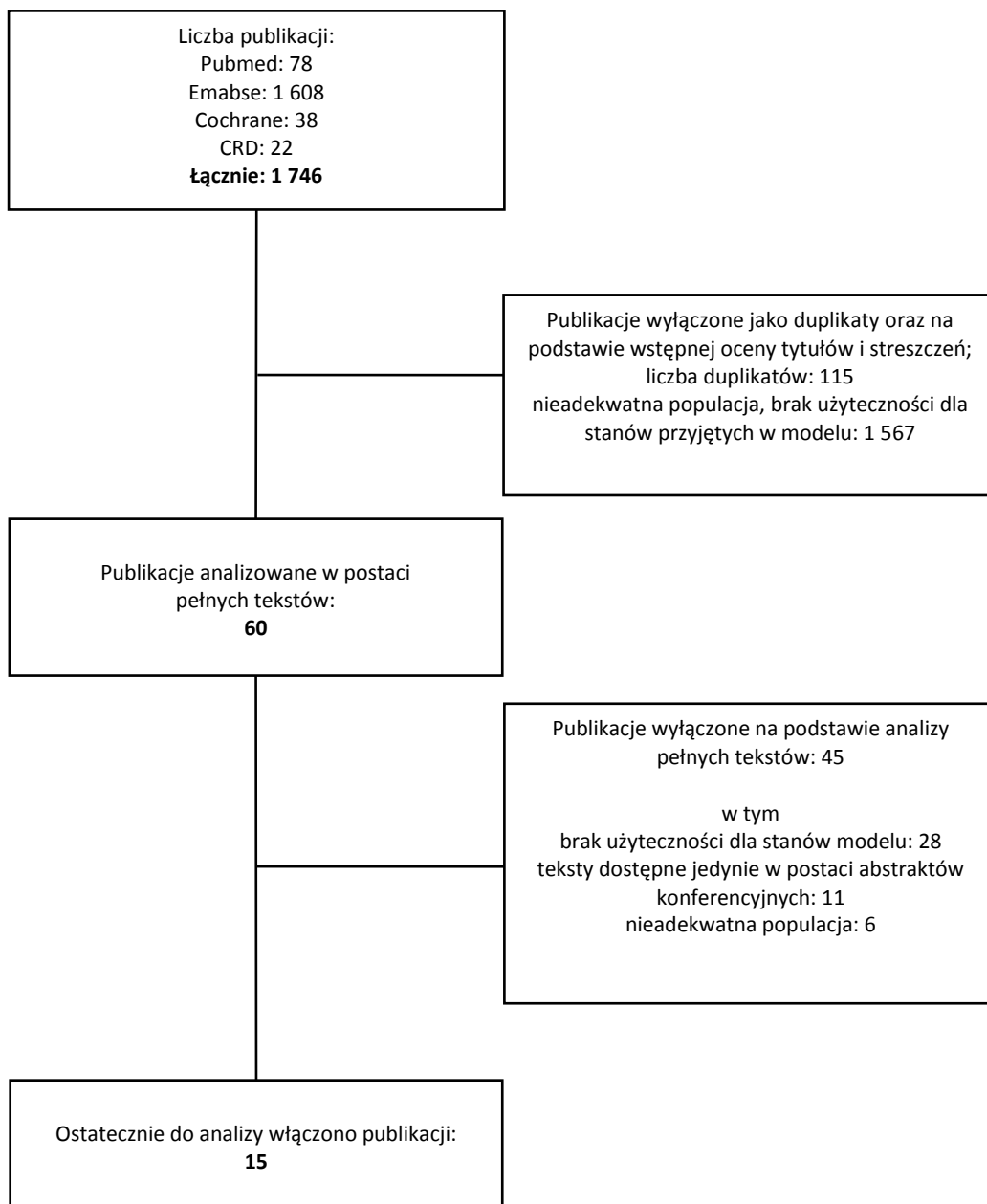
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	MeSH DESCRIPTOR melanoma EXPLODE ALL TREES IN DARE,NHSEED,HTA	199
2	(melanoma) IN DARE, NHSEED, HTA	292
3	(melanoma*) IN DARE, NHSEED, HTA	299
4	#1 OR #2 OR #3	299
5	((utility OR utilities OR "quality of well-being" OR QoL OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR "time tradeoff" OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR euroqol OR "euro qol" OR "eq5d" OR "eq 5d")) IN DARE, NHSEED, HTA	5 771
6	#4 AND #5	22

Wyszukiwanie przeprowadzono 01.07.2015 r.

14.3.2. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



14.3.3. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 75. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
<i>Askew 2011</i> [32]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez kwestionariusz EQ-5D u chorych na czerniaka w USA przy użyciu danych z Melanoma and Skin Center w Houston, Texas.	Analiza jakości życia pacjentów z czerniakiem w trakcie leczenia oraz będących pod obserwacją. Użyto modelu regresji oszacowanego Metodą Najmniejszych Kwadratów (OLS) oraz Metodą Najmniejszych Odchyłeń Bezwzględnych z Cenzurowaniem (CLAD).	273 badanych w tym 75 w trakcie leczenia oraz 198 pod obserwacją. 98% rasy białej, 58% mężczyźni, średni wiek 52 lata. Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	0,91 dla stadium I/II 0,85 dla stadium III 0,86 dla stadium IV
<i>Batty 2012</i> [33]	Oszacowanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D), EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D) oraz metody Vignette (<i>Beusterien vignettes</i>).	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Metoda loterii (<i>standard gamble</i>) pomiaru użyteczności dla SF-36, metoda handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>) pomiaru użyteczności dla EORTC QLQ-C30. Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto metody Bayesowskiej.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka, co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia; 599 badanych dla kwestionariusza SF-36, 616 badanych dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia. Dla metody Vignette: 140 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia, Australia.	Dla progresji choroby: przed progresją: 0,801 (EORTC-8D); 0,640 (SF-6D); 0,80 (Vignette); po progresji: 0,763 (EORTC-8D); 0,619 (SF-6D); 0,52 (Vignette); Dla czasu przed śmiercią [dni]: ≥180: 0,826 (EORTC-8D); 0,655 (SF-6D) 120-179: 0,763 (EORTC-8D); 0,608 (SF-6D) 90-119: 0,742 (EORTC-8D); 0,598 (SF-6D) 60-89: 0,716 (EORTC-8D); 0,572 (SF-6D) 30-59: 0,661 (EORTC-8D); 0,538 (SF-6D) <30: 0,608 (EORTC-8D); 0,505 (SF-6D)
<i>Beusterien 2009</i> [34]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz toksyczności dla 13 stanów zdrowia.	Analiza przekrojowa pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (<i>standard gamble</i>).	140 badanych chorych na czerniaka. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia (77), Australia (63). 48% mężczyźni, średni wiek 45 lat.	Dla obu krajów: 0,88 dla częściowej odpowiedzi 0,80 dla stabilnej choroby 0,52 dla progresji choroby 0,52 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Australii: 0,91 dla częściowej odpowiedzi 0,83 dla stabilnej choroby 0,47 dla progresji choroby 0,46 dla najlepszego leczenia wspomagającego Dla Anglii: 0,85 dla częściowej odpowiedzi 0,77 dla stabilnej choroby 0,59 dla progresji choroby 0,59 dla najlepszego leczenia wspomagającego
<i>Coleman King 2011</i> [35]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem w odniesieniu do stanu choroby u osób z czerniakiem dla ustalonej i nowej diagnozy. Dane pochodzą z <i>Emory Pigmented Lesion</i>	Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>) oraz komputerowy generator użyteczności.	163 badanych chorych na czerniaka, 99% rasy białej, 55% kobiety, średni wiek 51 lat. Kraj przeprowadzenia badania: Stany Zjednoczone.	Średnie dla nowej i ustalonej diagnozy łącznie: 0,926 dla stadium I 0,915 dla stadium II 0,720 dla stadium III 0,580 dla stadium IV

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	<i>and Oncology Clinics.</i>			Średnie dla nowej diagnozy: 0,904 dla stadium I 0,956 dla stadium II 0,534 dla stadium III 0,693 dla stadium IV Średnie dla ustalonej diagnozy: 0,931 dla stadium I 0,900 dla stadium II 0,908 dla stadium III 0,527 dla stadium IV
<i>Cormier 2007</i> [36]	Oszacowanie korzyści leczenia z wykorzystaniem HDI (interferon alfa) pacjentów z czerniakiem w stadium III.	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z badania <i>Kilbridge 2001</i> . Stworzony został model Markowa w celu symulacji historii przebiegu choroby dla pacjentów z czerniakiem w stadium III i obliczenia wyników z i bez zastosowania HDI.	804 chorych na czerniaka w stadium III. Wiek pacjentów 50 lat.	0,56 ogólnie dla stadium III 0,31 dla stadium IIIA 0,51 dla stadium IIIB 0,6 dla stadium IIIC
<i>Crott 2004(1)</i> [37]	Przegląd i porównanie kosztów i wyników zdrowotnych płynących z zastosowania Interferonu alfa (IFN) u pacjentów z czerniakiem pochodzących z publikacji w latach 1995-2002.	Analizy koszty-użyteczność zidentyfikowane przeglądzie: (<i>Cole 1996</i>) użyteczności obliczone zostały na podstawie danych testowych z 95% przedziałem ufności; (<i>Kilbridge 2001</i>) użyteczności wyznaczone metodą loterii (<i>standard gamble</i>); (<i>Crott 1999</i>) użyteczności wyznaczone metodą handlowania czasem (<i>time trade-off</i>); (<i>Brown 2001</i>) wizualna metoda analogowa wyznaczania jakości życia dla trzech sfer: zatroszczenie się o siebie, nastrój, stan fizyczny. Analizy koszty-efektywność zidentyfikowane w przeglądzie: (<i>Hillner 1997, 1998</i>) użyteczności wyznaczone arbitralnie przez ekspertów, zgodnie z zaobserwowanymi empirycznie przez <i>Goodwin 1988</i> i <i>Weeks 1994</i>) (<i>Messori 1997</i>) wartości użyteczności nie podane, porównane zostały różnice dotyczące przetrwania w oparciu o AUC; (<i>Gonzalez-Larriba 2000</i>) użyteczności nie podane, stany zdrowia analogiczne jak w <i>Hillner 1997</i> ; (<i>Lafuma 2004</i>) użyteczności oparte na <i>Cole 1996</i> .	(<i>Cole</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN; (<i>Kilbridge</i>) 107 pacjentów chorych na czerniaka w stadium I, rasy białej, średni wiek 50 lat, 50% mężczyźni; (<i>Crott</i>) 104 pacjentów chorych na czerniaka, Quebec, Kanada; (<i>Brown</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN; (<i>Hillner</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN; (<i>Messori</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN; (<i>Gonzalez-Larriba</i>) pacjenci chorzy na czerniaka leczeni przy użyciu IFN, Hiszpania; (<i>Lafuma</i>) Chorzy na czerniaka w stadium IIA/B, Francja.	(<i>Cole</i>) 0,9, 0,5 dla toksyczności, 0,4, 0,5 dla nawrotu choroby; (<i>Kilbridge</i>) 0,9 dla terapii IFN, 0,7 dla nawrotu choroby; (<i>Crott</i>) 0,52 dla terapii IFN, 0,23 dla nawrotu choroby; (<i>Brown</i>) wartości użyteczności nie podane, duże wahania wartości użyteczności dla tego samego stanu zdrowia. (<i>Hillner</i>) 0,7 wprowadzenie IFN, 0,8 w trakcie leczenia IFN, 0,5 nawrót choroby; (<i>Messori</i>) wartości użyteczności nie podane; (<i>Gonzalez-Larriba</i>) wartości użyteczności nie podane, stany zdrowia analogiczne jak w <i>Hillner 1997</i> ; (<i>Lafuma</i>) 0,8 dla toksyczności,, 0,5 dla nawrotu choroby.
<i>Crott 2004(2)</i> [38]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na czerniaka w stadium II i III leczonych	Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę handlowania ilością czasu (<i>time trade-off</i>). Stworzony został model Markowa w celu oszacowania	Badanie populacyjne na 104 osobach. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada (Quebec).	0,52 podczas leczenia interferonem 0,23 w przypadku nawrotu choroby 1 dla braku nawrotów

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	z wykorzystaniem HDI (interferon alfa).	przeżycia pacjentów przez 35 lat.		
<i>Curl 2014</i> [39]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF+ (dakarbazyna, wemurafenib, wemurafenib + ipilimumab).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z wcześniejszych badań (<i>Beusterien 2009</i>), gdzie otrzymane zostały metodą loterii (<i>standard gamble</i>). Przeprowadzona została analiza kosztu-użyteczność poprzez zastosowanie modelu drzewa decyzyjnego w celu porównania terapii.	Populacja nie leczonych wcześniej chorych na czerniaka nieoperowalnego lub z mutacją BRAF+ (dane dla wemurafenibu i ipilimumabu pochodzą z badania klinicznego 3 fazy, dla dakarbazyny z badania klinicznego 2 fazy).	0,88 dla częściowej odpowiedzi na leczenie 0,8 dla stabilnego stanu choroby 0,52 dla progresywnej choroby 0,46 dla trzeciej linii (<i>3rd-line salvage</i>)
<i>Delea 2015</i> [40]	Oszacowanie i porównanie efektywności 3 terapii pierwszego rzutu (dabrafenib, dakarbazyna, wemurafenib) chorych na czerniaka z mutacją BRAF V600.	Użyteczności pochodzą z niepublikowanych wyników badania BREAK-3, otrzymanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Stworzono model w oparciu o analizę przeżycia (<i>partitioned survival model</i>) dla trzech stanów zdrowia: choroba bez progresji, choroba z progresją, śmierć.	Analizę oparto o wyniki badań klinicznych 3 fazy. Chorzy na czerniaka z mutacją BRAF V600. Kraj przeprowadzenia badania: Kanada.	(brak danych dla wemurafenibu, w badaniu przyjęto, że użyteczność dla wemurafenibu jest równa użyteczności dla dabrafenibu) Choroba bez progresji vs pełne zdrowie: 0,233 (dabrafenib), 0,250 (dakarbazyna), 0,233 (wemurafenib); Progresja choroby vs brak progresji: 0,090 (dabrafenib), 0,073 (dakarbazyna), 0,090 (wemurafenib)
<i>Hatswell 2014</i> [41]	Oszacowanie i porównanie jakości życia związanych ze zdrowiem pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem otrzymanych przy pomocy kwestionariusza SF-36v2 (SF-6D) oraz EORTC QLQ-C30 (EORTC-8D). Sprawdzenie poprawności modelowania użyteczności stanu zdrowia opartego na progresji w porównaniu do modelowania opartego na czasie do śmierci.	Przeprowadzono badanie kliniczne MDX010-20 wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym czerniakiem. Do pomiaru użyteczności wykorzystano metodę loterii (SF-36) oraz handlowania ilością czasu (EORTC QLQ-C30). Do modelowania wartości użyteczności dla każdego ze stanów zdrowia użyto nieparametrycznej metody Bayesowskiej. Stworzono modele Uogólnionych Równań Szacunkowych (GEE) do predykcji użyteczności w oparciu o progresję choroby i czas do śmierci.	Chorzy na zaawansowanego czerniaka w stadium III i IV, co najmniej 1. wcześniejsza linia leczenia. Dla kwestionariusza: SF-36 611 badanych, EORTC QLQ-C30 350 badanych. Kraj przeprowadzenia badania: Anglia.	Obserwowane wartości Model dla progresji choroby: Przed progresją: 0,813 (EORTC-8D); 0,648 (SF-6D) Po progresji: 0,776 (EORTC-8D); 0,626 (SF-6D) Model dla czasu przed śmiercią [dni]: ≥180: 0,840 (EORTC-8D); 0,672 (SF-6D) 120-179: 0,767 (EORTC-8D); 0,610 (SF-6D) 90-119: 0,756 (EORTC-8D); 0,600 (SF-6D) 60-89: 0,723 (EORTC-8D); 0,574 (SF-6D) 30-59: 0,670 (EORTC-8D); 0,541 (SF-6D) <30: 0,651 (EORTC-8D); 0,531 (SF-6D) Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]: Przed progresją ≥180: 0,848 (EORTC-8D); 0,677 (SF-6D) 120-179: 0,777 (EORTC-8D); 0,615 (SF-6D) 90-119: 0,759 (EORTC-8D); 0,591 (SF-6D) 60-89: 0,737 (EORTC-8D); 0,588 (SF-6D) 30-59: 0,690 (EORTC-8D); 0,554 (SF-6D) <30: 0,629 (EORTC-8D); 0,518 (SF-6D) Po progresji ≥180: 0,820 (EORTC-8D); 0,661 (SF-6D) 120-179: 0,742 (EORTC-8D); 0,595 (SF-6D) 90-119: 0,750 (EORTC-8D); 0,623 (SF-6D)

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				60-89: 0,693 (EORTC-8D); 0,547 (SF-6D) 30-59: 0,643 (EORTC-8D); 0,521 (SF-6D) <30: 0,675 (EORTC-8D); 0,547 (SF-6D) Przewidywane wartości Model dla progresji choroby: Przed progresją: 0,803 (EORTC-8D); 0,642 (SF-6D) Po progresji: 0,755 (EORTC-8D); 0,612 (SF-6D) Model dla czasu przed śmiercią [dni]: >=180: 0,831 (EORTC-8D); 0,667 (SF-6D) 120-179: 0,771 (EORTC-8D); 0,616 (SF-6D) 90-119: 0,763 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,720 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,679 (EORTC-8D); 0,557 (SF-6D) <30: 0,653 (EORTC-8D); 0,544 (SF-6D) Model dla progresji i czasu przed śmiercią [dni]: Przed progresją >=180: 0,837 (EORTC-8D); 0,670 (SF-6D) 120-179: 0,779 (EORTC-8D); 0,620 (SF-6D) 90-119: 0,772 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,731 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,695 (EORTC-8D); 0,557 (SF-6D) <30: 0,672 (EORTC-8D); 0,544 (SF-6D) Po progresji >=180: 0,808 (EORTC-8D); 0,654 (SF-6D) 120-179: 0,749 (EORTC-8D); 0,614 (SF-6D) 90-119: 0,743 (EORTC-8D); 0,613 (SF-6D) 60-89: 0,702 (EORTC-8D); 0,585 (SF-6D) 30-59: 0,665 (EORTC-8D); 0,507 (SF-6D) <30: 0,642 (EORTC-8D); 0,534 (SF-6D)
Hillner 1997 [42]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nieleczeniem Interferonem.	Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994. Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub śmierci dla czterech stanów zdrowia: leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia).	Chorzy na czerniaka bez przerzutów w średnim wieku 50 lat leczeni terapią z wykorzystaniem Interferonu alfa-2b (IFN).	1 zdrowie, bez leczenia 0,7 wprowadzenie IFN 0,8 w trakcie leczenia IFN 0,5 nawrót choroby
Hillner 1998 [43]	Oszacowanie korzyści i kosztów zastosowania Interferonu alfa-2b (IFN) w terapii leczenia chorych na czerniaka w porównaniu z nieleczeniem Interferonem.	Użyteczności użyte w analizie zostały ustalone arbitralnie przez ekspertów i są zgodne z zaobserwowanymi empirycznie przez Goodwin 1988 i Weeks 1994.	287 nowo zdiagnozowanych pacjentów chorych na czerniaka w średnim wieku 50 lat, podzielonych na grupy: leczonych terapią z wykorzystaniem Interferonu	1 zdrowie, bez leczenia 0,7 zdrowie, wprowadzenie IFN 0,8 zdrowie, w trakcie leczenia IFN 0,5 nawrót choroby

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	leczeniem Interferonem.	Stworzono model Markowa w celu oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub śmierci dla czterech stanów zdrowia: leczenie indukcyjne, leczenie podtrzymujące, nawrót choroby, brak objawów choroby (bez leczenia).	alfa-2b (IFN) oraz obserwacyjną.	
Mooney 1997 [44]	Oszacowanie kosztów i zysków przeprowadzania rentgenogramu klatki piersiowej u pacjentów z czerniakiem z nawrotami.	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z literatury medycznej. Stworzony został model Markowa do prognozowania liczby pacjentów w różnych stadiach choroby.	38 300 chorych na czerniaka w Stanach Zjednoczonych w 1996 roku. Wiek poniżej 75 lat, 53% mężczyźni, 100% rasy białej.	0,9 dla pacjentów z wycofaniem choroby 0,5 dla pacjentów z progresją choroby
Shih 2015 [45]	Oszacowanie i porównanie kosztu i jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów z czerniakiem dla 3 terapii leczenia czerniaka z mutacją BRAF ^{V600E} (dabrafenib, wemurafenib, dakarbazyna).	Użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą ze wcześniejszych badań. Stworzony został model Markowa do porównania kosztów i efektywności dla każdej terapii.	Pacjenci z czerniakiem w stadium III i IV z mutacją BRAF ^{V600E} . 675 badanych dla porównania wemurafenib (337) - dakarbazyna (338); 250 badanych dla porównania dabrafenib (187) - dakarbazyna (63). Pacjenci pochodzili z 12 krajów (Europa, północna Ameryka, Australia).	Choroba stabilna: 0,69 (dakarbazyna) 0,79 (dabrafenib) 0,73 (wemurafenib) Progresja choroby: 0,45 (dakarbazyna) 0,52 (dabrafenib) 0,49 (wemurafenib)
Tromme 2014 [46]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz wag niesprawności pacjentów chorych na czerniaka poprzez kwestionariusze EQ-5D-5L, VAS i FACT-M.	Analiza badająca pacjentów podzielonych na 8 grup w zależności od stanu choroby (4) i czasu od leczenia (2). Wyniki kwestionariusza 5L zostały transformowane na 3L przy użyciu funkcji przejścia, następnie na wartości użyteczności przy pomocy danych dotyczących preferencji dorosłych mieszkańców Belgii.	395 pacjentów chorych na czerniaka. 68 w stadium 0/IA-T, 98 w stadium 0/IA-R, 33 w stadium IB/II-T, 76 w stadium IB/II-R, 15 w stadium III-T, 50 w stadium III-R, 41 w stadium IV-T, 14 w stadium IV-R; (T - treatment, R - remission). Średni wiek 52,6, 0,74% mężczyźni. Kraj przeprowadzenia badania: Belgia.	Średnie wartości 0,687 dla stadium 0/IA-T 0,809 dla stadium 0/IA-R 0,579 dla stadium IB/II-T 0,802 dla stadium IB/II-R 0,535 dla stadium III-T 0,703 dla stadium III-R 0,583 dla stadium IV-T 0,796 dla stadium IV-R 0,719 ogólnie

14.4. Koszty

14.4.1. Koszty dakarbazyny

Tabela 76 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających dakarbazynę, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 76. Limit refundacji produktów leczniczych zawierających dakarbazynę

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg 10 fiol.a 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	196,73 zł	206,57 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg 10 fiol.a 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	310,07 zł	325,57 zł	317,52 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg 10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg 1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg 10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,4 zł	317,52 zł	317,52 zł	bezpłatnie	0,159 zł
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg 1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,6 zł	79,38 zł	79,38 zł	bezpłatnie	0,159 zł

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4].

14.4.2. Koszty wemurafenibu

Tabela 77 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 77. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	1108.0, Wemurafenib	8 964,00 zł	9 412,20 zł	9 412,20 zł	bezpłatnie	0,700 zł

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4].

14.4.3. Koszty dabrafenibu

Tabela 78 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 78. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Tafinlar, kaps., 50 mg 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	5 129,94 zł	5 386,44 zł	5 386,44 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 50 mg 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	21 985,44 zł	23 084,71 zł	23 084,71 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 75 mg 28 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	7 694,90 zł	8 079,65 zł	8 079,65 zł	bezpłatnie	3,8475 zł
Tafinlar, kaps., 75 mg 120 kaps.	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych – dabrafenib	32 978,16 zł	34 627,07 zł	34 627,07 zł	bezpłatnie	3,8475 zł

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4].

14.4.4. Koszty ipilimumabu

Tabela 79 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab), zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 79. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab)

Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit refundacji	Poziom odpłatności	Limit refundacji / 1 mg
Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 10 ml	1124.0, Iplimumab	18 443,16 zł	19 365,32 zł	19 365,32 zł	bezpłatnie	387,306 zł
Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml 1 fiol.a 40 ml	1124.0, Iplimumab	73 773,72 zł	77 462,41 zł	77 462,41 zł	bezpłatnie	387,306 zł

Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4].

14.4.5. Koszty karboplatyny

Tabela 80 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających karboplatinę, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 80. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktów leczniczych zawierających karboplatynę

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,36 zł	19,28 zł	19,28 zł	bezpłatnie	0,386 zł	1 685,16	84 258,04
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	40,5 zł	42,53 zł	42,53 zł	bezpłatnie	0,284 zł	5 329,01	799 351,40
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06 zł	107,16 zł	107,16 zł	bezpłatnie	0,238 zł	7 100,54	3 195 242,92
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	174, 96 zł	183,71 zł	183,71 zł	bezpłatnie	0,306 zł	3 531,04	2 118 625,63
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28 zł	273,29 zł	273,29 zł	bezpłatnie	0,273 zł	152,06	152 055,27
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg 1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	21,6 zł	22,68 zł	22,68 zł	bezpłatnie	0,454 zł	2,80	140,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg 1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44 zł	48,76 zł	48,76 zł	bezpłatnie	0,325 zł	13,41	2 012,00
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg 1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,4 zł	147,42 zł	147,42 zł	bezpłatnie	0,328 zł	74,16	33 373,90
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg 1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92 zł	197,32 zł	197,32 zł	bezpłatnie	0,329 zł	0,58	350,00

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg 1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270 zł	283,5 zł	283,50 zł	bezpłatnie	0,284 zł	0,00	0,00
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	15,66 zł	16,44 zł	16,44 zł	bezpłatnie	0,329 zł	2 618,01	130 900,61
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,2 zł	45,36 zł	45,36 zł	bezpłatnie	0,302 zł	8 002,35	1 200 352,46
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	108 zł	113,4 zł	113,40 zł	bezpłatnie	0,252 zł	8 690,09	3 910 539,98
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	167,56 zł	175,94 zł	175,94 zł	bezpłatnie	0,293 zł	925,74	555 444,04
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	125,7 zł	131,99 zł	131,99 zł	bezpłatnie	0,293 zł	12 193,54	5 487 092,66
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	13,96 zł	14,66 zł	14,66 zł	bezpłatnie	0,293 zł	3 959,28	197 963,92
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,9 zł	44 zł	44,00 zł	bezpłatnie	0,293 zł	8 474,48	1 271 172,51

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml 1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	167,61 zł	175,99 zł	175,99 zł	bezpłatnie	0,293 zł	6 098,74	3 659 243,73
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml 1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84 zł	26,08 zł	26,08 zł	bezpłatnie	0,522 zł	2 109,68	105 484,03
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml 1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91 zł	44,01 zł	44,01 zł	bezpłatnie	0,293 zł	4 620,35	693 052,44
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml 1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29 zł	107,4 zł	107,40 zł	bezpłatnie	0,239 zł	9 100,15	4 095 069,04
Średni koszt 1 mg ważony liczbą zrefundowanych miligramów	-	-	-	-	-	0,275 zł	-	-

¹ Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4];

² na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych w okresie od 04.2014 do 03.2015 [26,27,28].

14.4.6. Koszty paklitakselu

Tabela 81 przedstawia kwotę refundacji na opakowania jednostkowe produktów leczniczych zawierających karboplatynę, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [4].

Tabela 81. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktów leczniczych zawierających paklitaxel

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	31,32 zł	32,89 zł	32,89 zł	bezpłatne	1,096 zł	909,56	27 286,84
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92 zł	55,57 zł	55,57 zł	bezpłatne	0,555 zł	6 224,69	623 714,14
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	75,6 zł	79,38 zł	79,38 zł	bezpłatne	0,529 zł	614,02	92 102,73
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatne	0,529 zł	9 216,82	2 765 046,33
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	313,2 zł	328,86 zł	328,86 zł	bezpłatne	0,548 zł	477,43	286 457,44
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 30 mg 1 fiol.a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	43,2 zł	45,36 zł	45,36 zł	bezpłatne	1,512 zł	2 670,81	80 124,29
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg 1 fiol.a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	143,64 zł	150,82 zł	150,82 zł	bezpłatne	1,508 zł	8 251,41	825 141,09
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg 1 fiol.a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	216 zł	226,8 zł	226,80 zł	bezpłatne	1,512 zł	1 990,81	298 621,81

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg 1 fiol.a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	432 zł	453,6 zł	453,60 zł	bezpłatne	1,512 zł	2 308,10	692 429,01
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	27 zł	28,35 zł	28,35 zł	bezpłatne	0,945 zł	868,16	26 044,86
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	52,92 zł	55,57 zł	55,57 zł	bezpłatne	0,555 zł	5 849,65	586 135,12
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	151,2 zł	158,76 zł	158,76 zł	bezpłatne	0,529 zł	4 072,98	1 221 894,39
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	88,56 zł	92,99 zł	92,99 zł	bezpłatne	0,620 zł	19,86	2 979,25
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	303,48 zł	318,65 zł	318,65 zł	bezpłatne	0,531 zł	126,95	76 170,70
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 szt. - 1 fiol.a 300 mg	1032.0, Paclitaxelum	453,6 zł	476,28 zł	476,28 zł	bezpłatne	1,588 zł	743,24	222 971,43
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 30 mg	1032.0, Paclitaxelum	54 zł	56,7 zł	56,70 zł	bezpłatne	1,890 zł	40,00	1 200,00
Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 100 mg	1032.0, Paclitaxelum	162 zł	170,1 zł	170,10 zł	bezpłatne	1,701 zł	189,78	18 978,30

Produkt leczniczy	Grupa limitowa ¹	Urzędowa cena zbytu ¹	Cena hurtowa ¹	Limit refundacji ¹	Poziom odpłatności ¹	Limit refundacji / 1 mg ¹	Liczba zrefundowanych opakowań w okresie 04.2014-05.2015 ²	Liczba zrefundowanych mg w okresie 04.2014-05.2015
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	294,84 zł	309,58 zł	309,58 zł	bezpłatne	1,032 zł	17 104,11	5 131 232,02
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	40,74 zł	42,78 zł	42,78 zł	bezpłatne	1,426 zł	5 168,58	155 057,31
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 16,67 ml	1032.0, Paclitaxelum	99,79 zł	104,78 zł	104,78 zł	bezpłatne	1,046 zł	16 253,50	1 628 600,58
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml 1 fiol.a 43,33 ml	1032.0, Paclitaxelum	843,48 zł	885,65 zł	885,65 zł	bezpłatne	3,407 zł	3 423,82	890 124,27
Średni koszt 1 mg ważony liczbą zrefundowanych miligramów	-	-	-	-	-	1,0598 zł	-	-

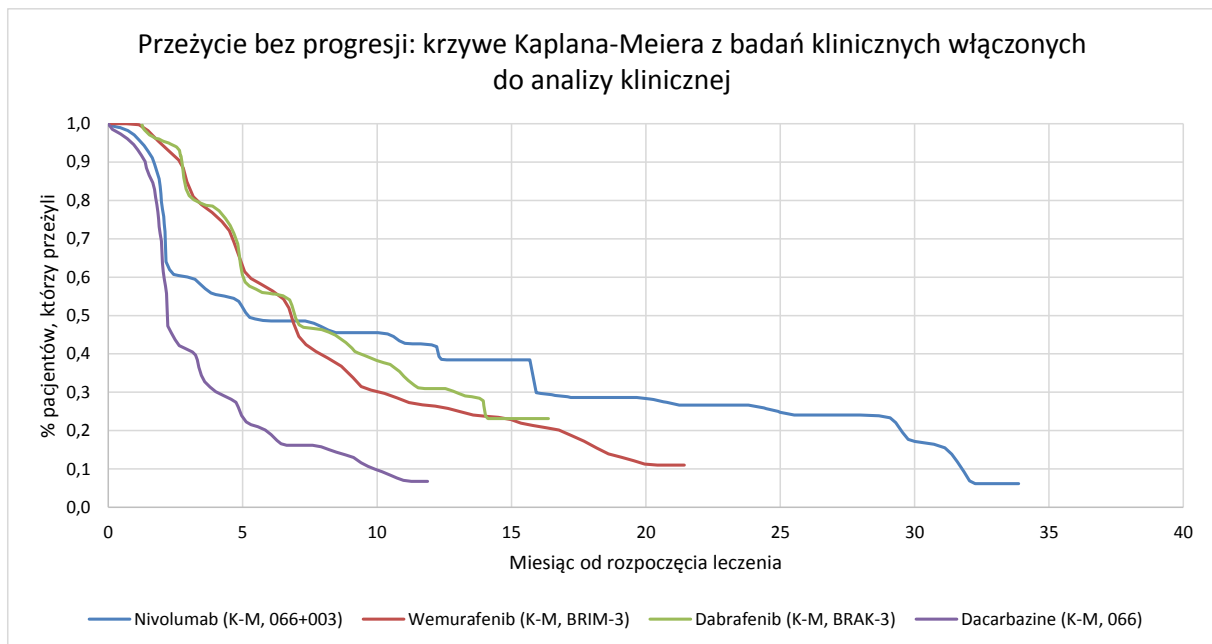
¹ Tabela sporządzona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4];

² na podstawie danych NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań poszczególnych w okresie od 04.2014 do 03.2015 [26,27,28].

14.5. Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla 1. linii leczenia

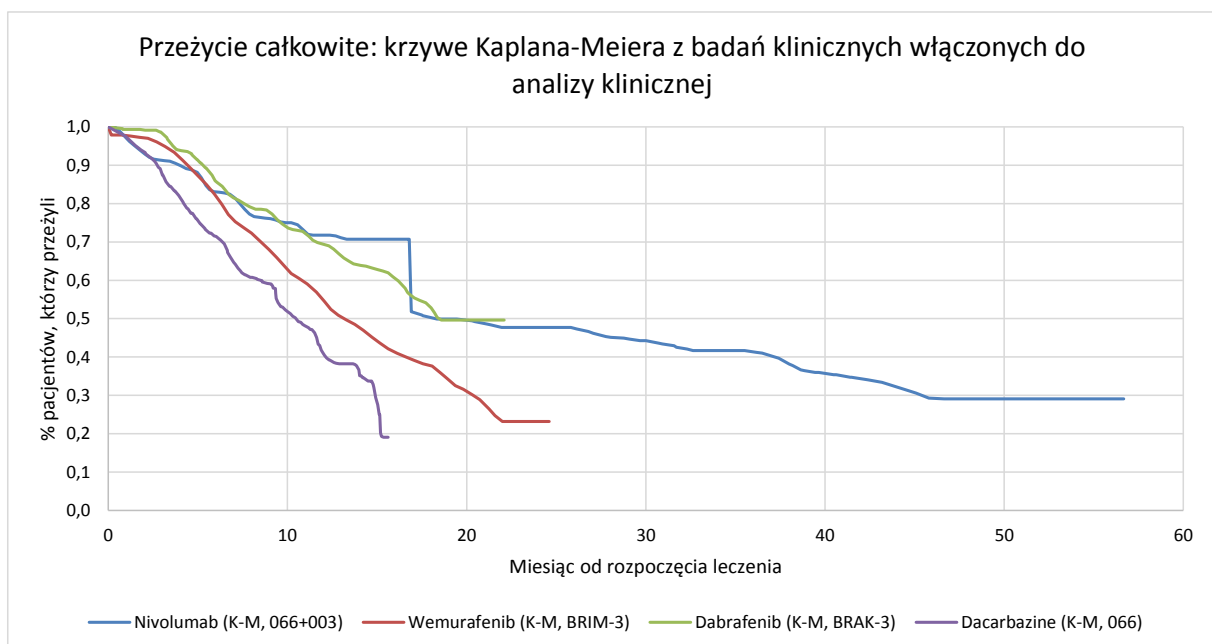
Wykres 28.

Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, DTIC, WEM, DBF), 1. linia leczenia



Wykres 29.

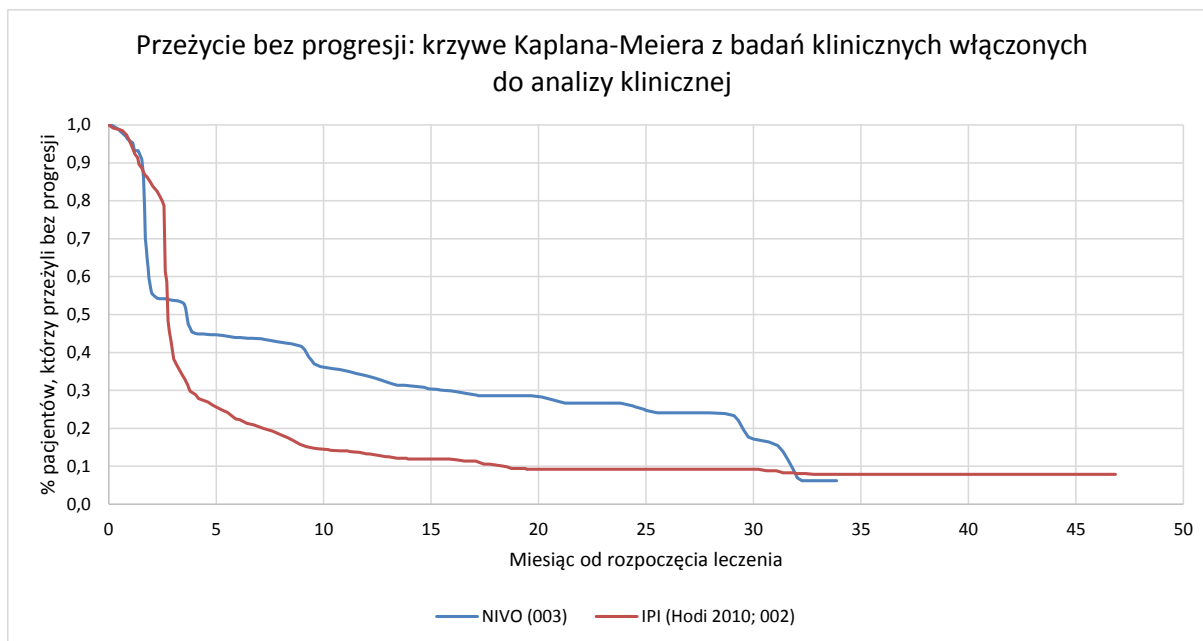
Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, DTIC, WEM, DBF), 1. linia leczenia



14.6. Zestawienie krzywych Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wykorzystanych w analizie ekonomicznej dla 2+ linii leczenia

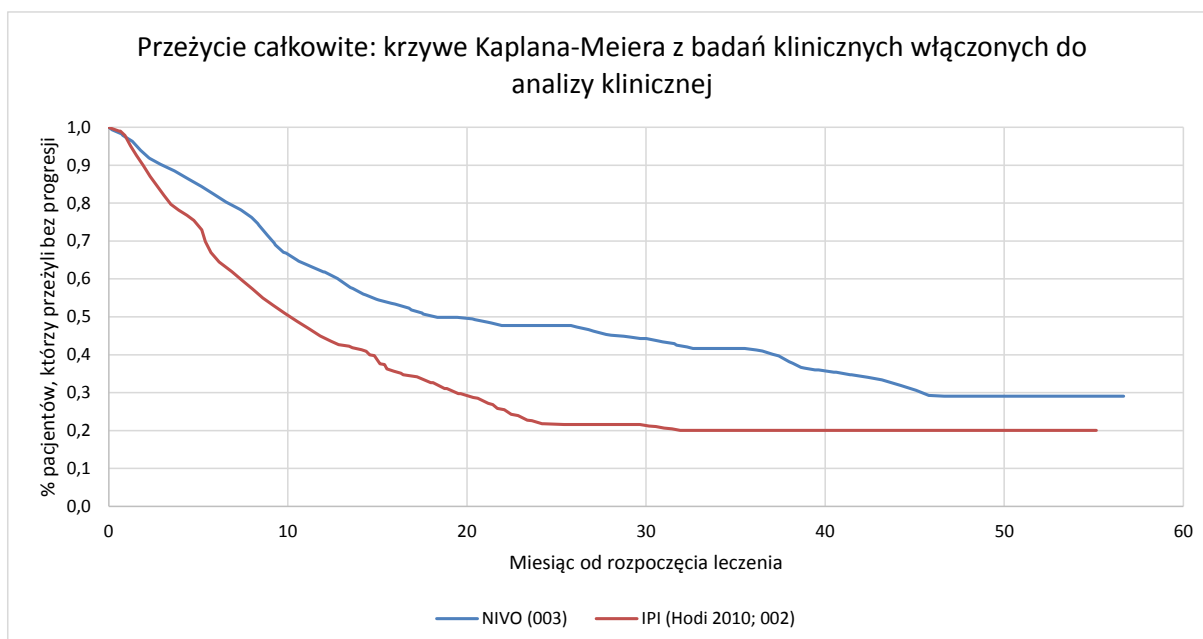
Wykres 30.

Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, IPI), 2+ linia leczenia



Wykres 31.

Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, IPI), 2+ linia leczenia



14.7. Dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do krzywych Kaplana-Meiera

14.7.1. Kod w pakiecie statystycznym R (generowanie krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do krzywych Kaplana-Meiera)

Poniżej przedstawiono kod wykorzystany w pakiecie statystycznym R, służący do wygenerowania krzywych parametrycznych najlepiej dopasowanych do wartości szczytanych z krzywych Kaplana-Meiera. Kod odpowiada przykładowi dopasowania do krzywych przeżycia całkowitego (OS).

```
setwd("wskazanie ścieżki dostępu do pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera")
data<-read.csv2("nazwa pliku zawierającego dane szczytane z krzywych Kaplana-Meiera",header=T)
```

```
# krzywa parametryczna wykładnicza
OS_exp<-nls(S.t~exp(-t*a), data, start=list(a=1.5))
summary(OS_exp)
vcov(OS_exp)
chol(vcov(OS_exp))

# krzywa parametryczna Weibulla
OS_weibull<-nls(S.t~exp(-a*(t^b)), data, start=list(a=0.5, b=0.5))
summary(OS_weibull)
vcov(OS_weibull)
chol(vcov(OS_weibull))

# krzywa parametryczna log-logistyczna
OS_loglog<-nls(S.t~1/(1+a*(t^b)), data, start=list(a=1,b=1))
summary(OS_loglog)
vcov(OS_loglog)
chol(vcov(OS_loglog))

# krzywa parametryczna log-normalna
OS_lognorm<-nls(S.t~1-plnorm(t,a,b),data,start=list(a=1,b=1))
summary(OS_lognorm)
vcov(OS_lognorm)
chol(vcov(OS_lognorm))

# kryterium AIC
AIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm)

# kryterium BIC
BIC(OS_exp,OS_weibull,OS_loglog,OS_lognorm)
```

14.7.2. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dakarbazyny, 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv DTIC”.

Tabela 82. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dakarbazyny, badanie CA209-066

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,069311$	-358,8154	-353,1270
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,024977; b=1,438447$	-525,2034	-516,6709
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,01383; b=1,873566$	-468,6269	-460,0943
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=2,280313; b=0,881859$	-457,6476	-449,1151

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa Weibulla.

Wykres 32.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dakarbazyna, badanie CA209-066

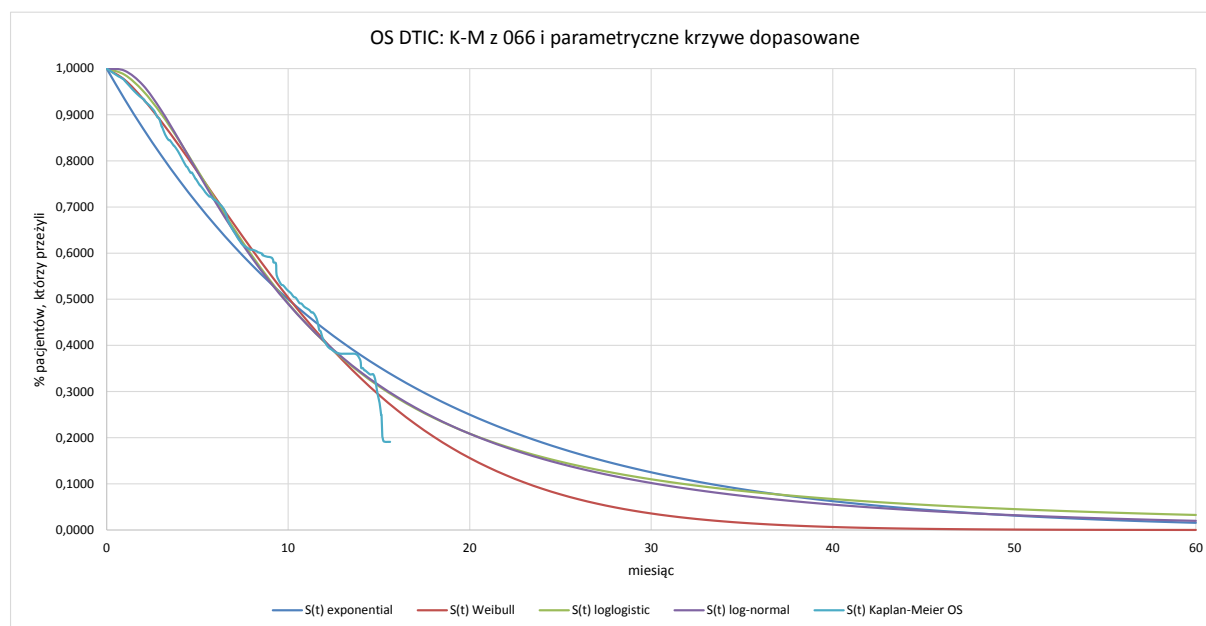


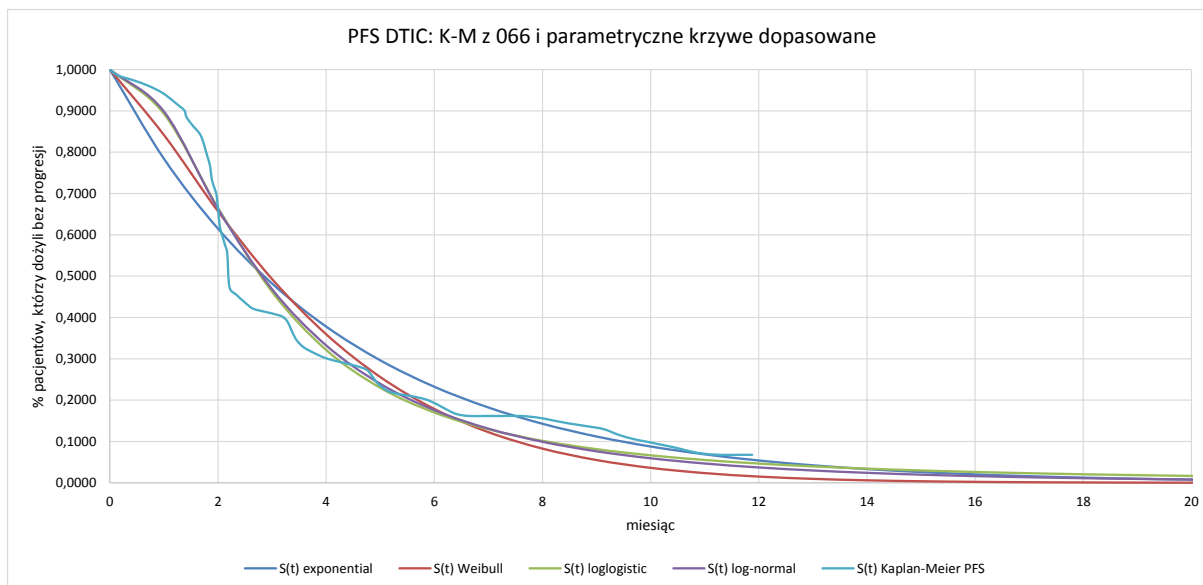
Tabela 83. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dakarbazyny, badanie CA209-066

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,243192$	-146,9345	-142,4091
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,17255; b=1,28401$	-164,5036	-157,7155
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,12003; b=2,06789$	-208,6959	-201,9079
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=1,03433; b=0,81283$	-203,3285	-196,5405

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

Wykres 33.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dakarbazyna, badanie CA209-066



14.7.3. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003, 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv NIVO 066_003”.

Tabela 84. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,030895$	-383,2039	-377,5795
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,029175; b=1,01808$	-381,6081	-373,1716
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,021445; b= 1,200344$	-386,7756	-378,3391
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=3,0645; b=1,17812$	-379,8484	-371,4119

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

Wykres 34.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badania CA209-066 i CA209-003

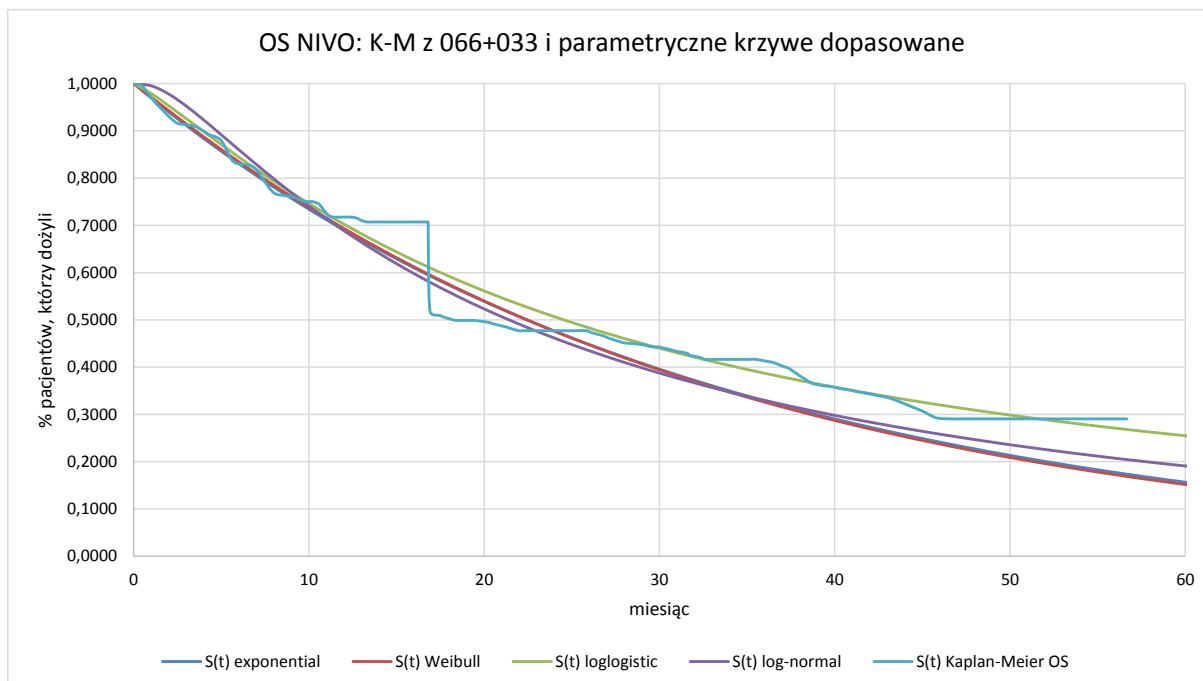


Tabela 85. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003

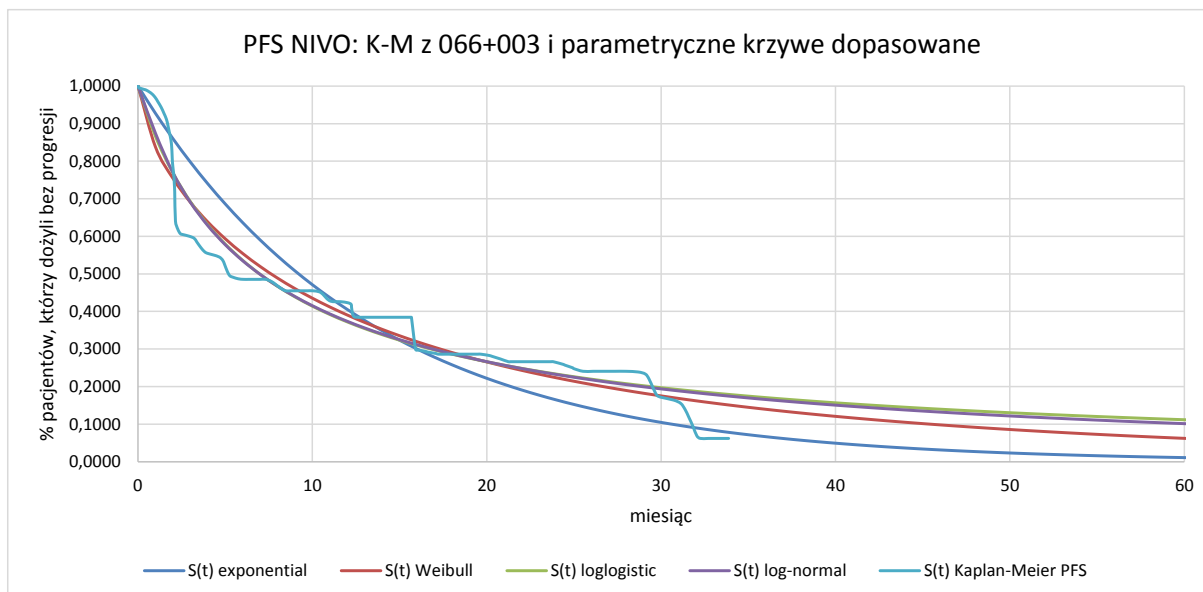
Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,075236$	-256,9854	-251,1897
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,17655; b=0,67302$	-373,3832	-364,6896
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,15403; b=0,96312$	-375,0842	-366,3907
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=1,94116; b=1,69029$	-383,4169	-374,7234

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 35.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badania CA209-066 i CA209-003



14.7.4. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066, 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie wartości liczbowe (w tym wartości tworzące krzywe Kaplana-Meiera) przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv NIVO 066”.

Tabela 86. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,025606$	-266,744	-262,49
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,04645; b=0,75675$	-310,612	-304,23
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a= 0,04318; b=0,85186$	-319,623	-313,241
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=3,78442; b=2,06771$	-330,463	-324,082

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 36.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CA209-066

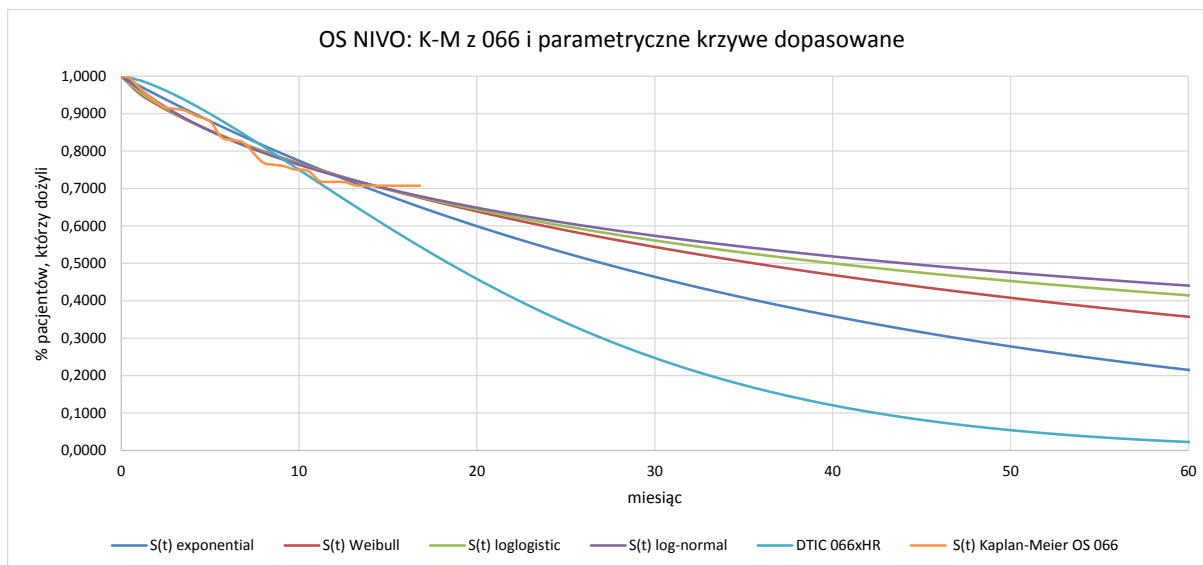


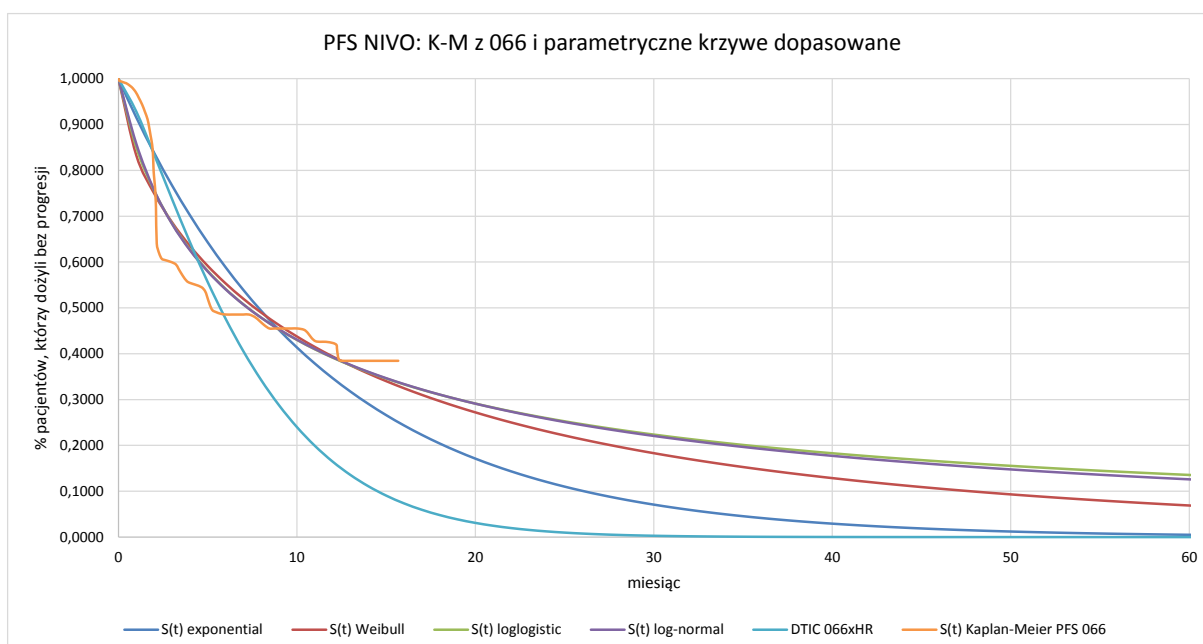
Tabela 87. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,088256$	-141,065	-136,351
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,18272$; $b=0,65546$	-194,223	-187,153
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,17585$; $b=0,87704$	-209,414	-202,344
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=1,98015$; $b=1,84549$	-214,342	-207,271

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 37.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CA209-066



14.7.5. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla wemurafenibu (porównanie pośrednie NIVO vs WEM), 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla wemurafenibu, wyznaczone w oparciu o wyniki porównania pośredniego NIVO vs WEM. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv WEM”.

Tabela 88. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o porównanie pośrednie NIVO vs WEM

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,03971; b= 1,200344

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna dla niwolumabu; przyjęto, że wemurafenibowi odpowiadać będzie ten sam typ krzywej (krzywa parametryczna OS dla niwolumabu została tak zmodyfikowana aby mediana OS dla krzywej OS dla wemurafenibu była równa medianie dla wemurafenibu wyznaczonej w oparciu o porównanie pośrednie).

Tabela 89. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o porównanie pośrednie NIVO vs WEM

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=1,94116; b=1,69029

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna dla niwolumabu; przyjęto, że wemurafenibowi odpowiadać będzie ta sama krzywa (w analizie klinicznej wykazano brak różnic w PFS pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem).

14.7.6. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla wemurafenibu (badanie BRIM-3), 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla wemurafenibu, wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BRIM-3 [47,48]. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv WEM BRIM-3”.

Tabela 90. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o badanie BRIM-3

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,052267	-158,258	-154,207
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a=0,01628; b=1,435129	-299,804	-293,728
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,006381; b=1,960724	-326,382	-320,306
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=2,57445; b=0,839234	-321,81	-315,734

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

Wykres 38.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: wemurafenib, badanie BRIM-3



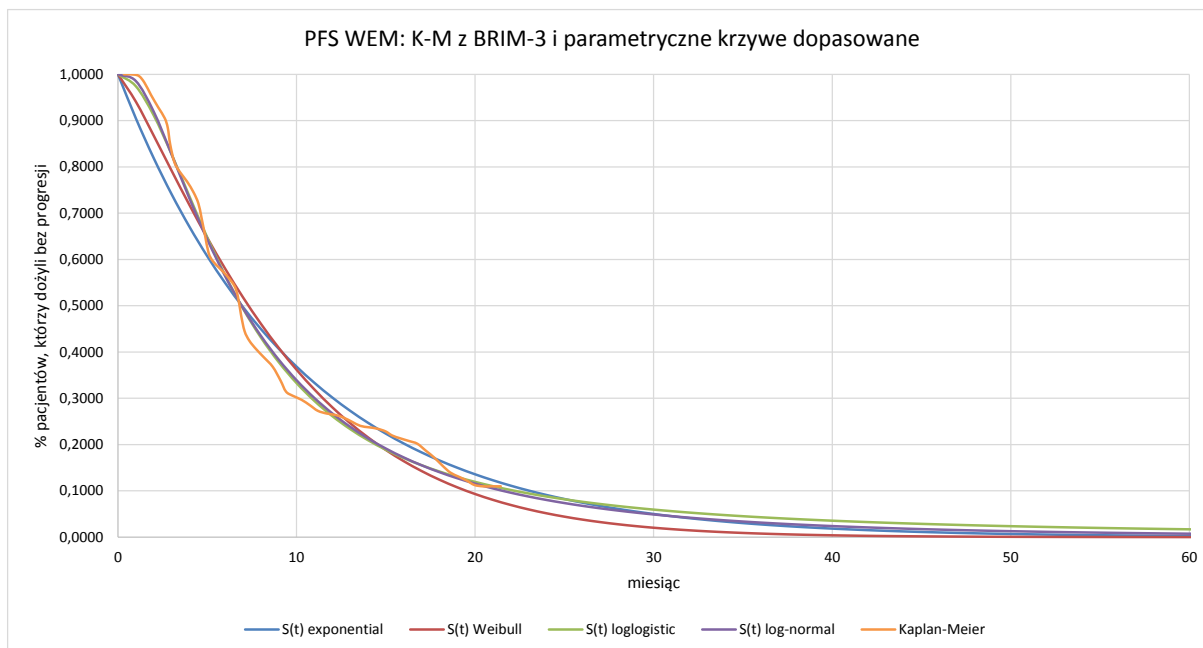
Tabela 91. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o badanie BRIM-3

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,099858$	-174,811	-170,557
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,060853; b=1,222969$	-204,484	-198,102
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,026408; b=1,880186$	-273,921	-267,539
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=1,93474; b=0,88615$	-273,538	-267,156

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

Wykres 39.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: wemurafenib, badanie BRIM-3



14.7.7. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dabrafenibu (porównanie pośrednie NIVO vs DBF), 1. linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla dabrafenibu, wyznaczone w oparciu o wyniki porównania pośredniego NIVO vs DBF. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv DAB”.

Tabela 92. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dabrafenibu

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a= 0,044356; b= 1,200344

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna dla niwolumabu; przyjęto, że dabrafenibowi odpowiadać będzie ten sam typ krzywej (krzywa parametryczna OS dla niwolumabu została tak zmodyfikowana aby mediana OS dla krzywej OS dla dabrafenibu była równa medianie dla dabrafenibu wyznaczonej w oparciu o porównanie pośrednie).

Tabela 93. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dabrafenibu

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=1,94116; b=1,69029

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna dla niwolumabu; przyjęto, że dabrafenibowi odpowiadać będzie ta sama krzywa (w analizie klinicznej wykazano brak różnic w PFS pomiędzy niwolumabem i dabrafenibem).

14.7.8. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla dabrafenibu (badanie BREAK-3), 1 linia leczenia

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla wemurafenibu, wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania BREAK-3 [71,72]. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv DBF BREAK-3”.

Tabela 94. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dabrafenibu w oparciu o badanie BREAK-3

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,052267	Krzywe parametryczne jak dla WEM
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a=0,01628; b=1,435129	
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,006381; b=1,960724	
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=2,57445; b=0,839234	

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

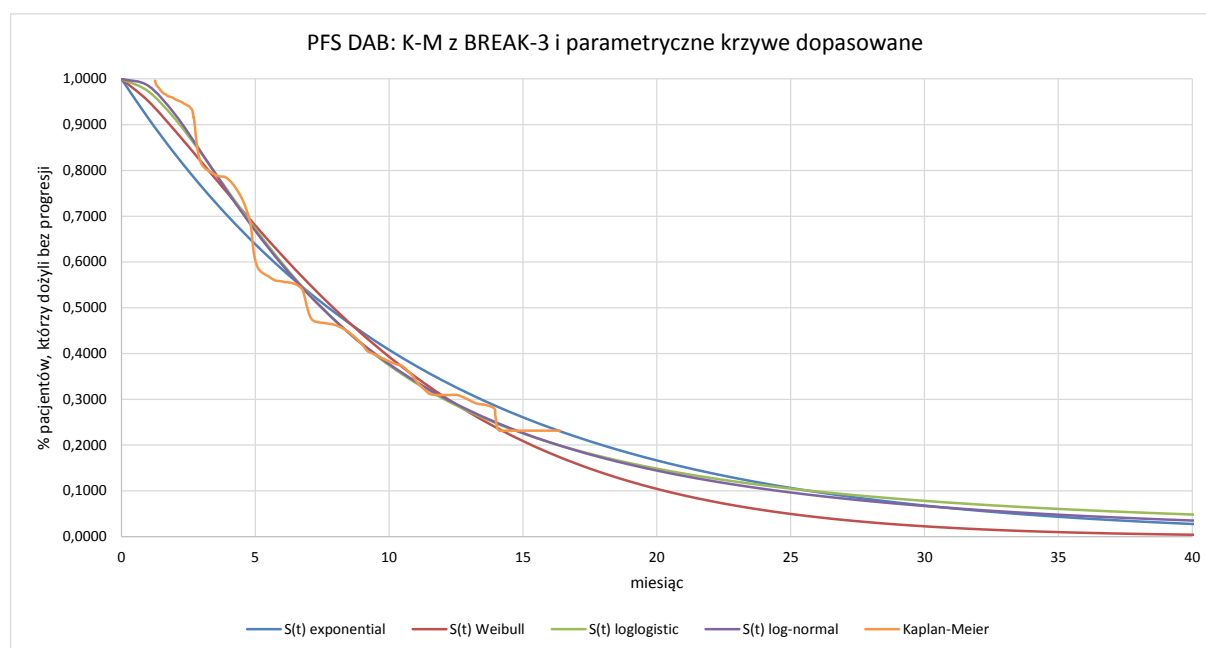
Tabela 95. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dabrafenibu w oparciu o badanie BREAK-3

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,08962	-239,139	-234,118
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a= 0,0496; b=1,2749	-294,441	-286,908
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a= 0,0278; b=1,7786	-360,365	-352,833
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a= 2,0123; b=0,9269	-377,616	-370,083

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.
Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna.

Wykres 40.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dabrafenib, badanie BREAK-3



14.7.9. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla niwolumabu (badanie 003), 2+ linia leczenia w modelu

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla niwolumabu, wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania 003 [49,50, 51]. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv NIVO 003”.

Tabela 96. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie 003

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	$a=0,029032$	-327,666	-322,124
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	$a=0,075433; b=0,711909$	-486,846	-478,534
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	$a=0,04997; b=0,97575$	-536,531	-528,219
log-normalna*	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=3,06842; b=1,66568$	-548,833	-540,521
log-normalna przeskalowana**	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	$a=2,7464678; b=1,66568$	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Wartości wyznaczone w oparciu o krzywą OS z możliwe najdłuższego horyzontu: 57 miesięcy [51].

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

* Najlepiej dopasowaną krzywą do wyników badania CA209-003 jest krzywa log-normalna.

** Krzywa log-normalna przeskalowana została wyznaczona w oparciu o krzywą log-normalną, w taki sposób aby krzywa przeskalowana przechodziła przez medianę będącą wynikiem metaanalizy z analizy klinicznej (tj. aby dla krzywej przeskalowanej skumulowany odsetek 50% zgonów miał miejsce w 15,64 miesiąca).

Wykres 41.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie 003

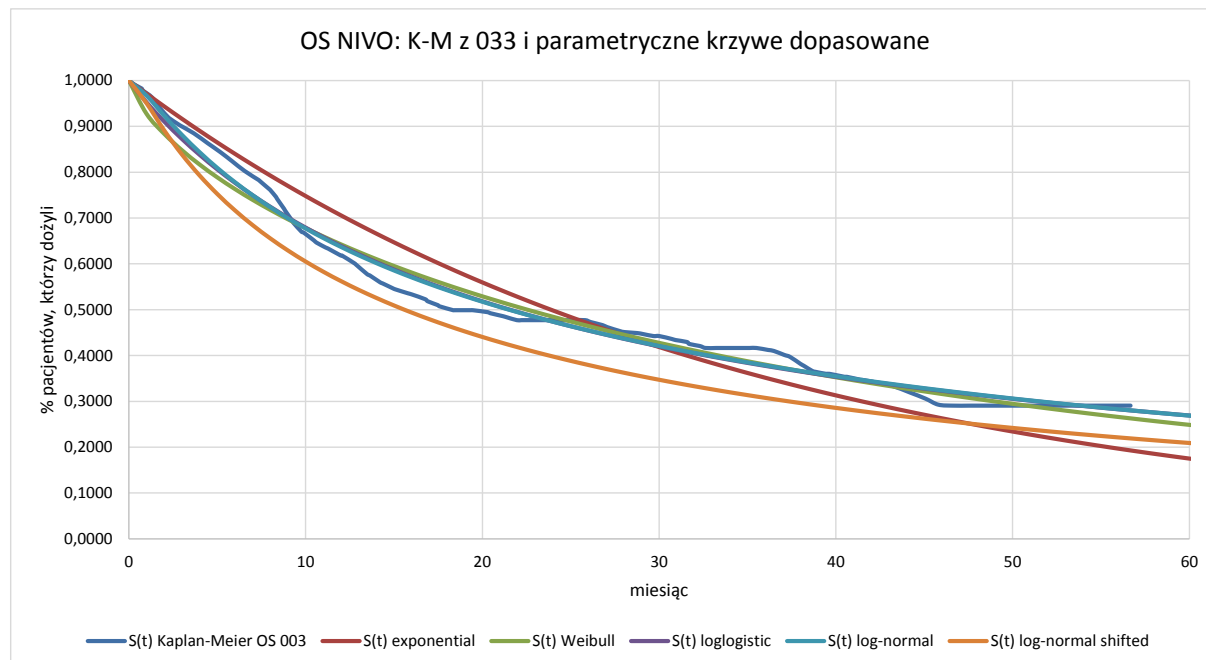


Tabela 97. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie 003

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza*	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,093152	-170,064	-164,224
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a=0,26748; b=0,55864	-325,921	-317,161
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,25803; b=0,83648	-343,698	-334,938
log-normalna*	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=1,62552; b=1,94457	-348,223	-339,463

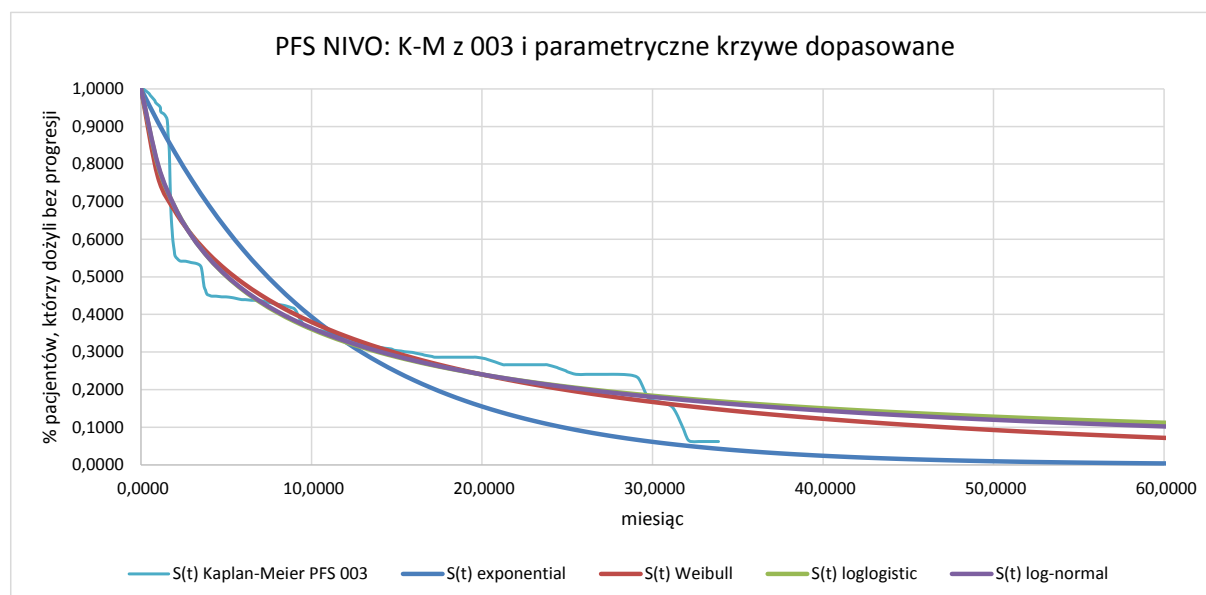
Wartości wyznaczone w oparciu o krzywą OS z możliwe najdłuższego horyzontu: 34 miesiące [49].

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.

* Analiza wizualna dopasowania wskazuje, że do 34. miesiąca najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-normalna (krzywa parametryczna oscyluje wokół krzywej Kaplana-Meiera; Wykres 42). Od 34. miesiąca jedynie krzywa wykładnicza odpowiada krzywej Kaplana-Meiera (inne krzywe parametryczne zawyżają OS stale utrzymując się nad krzywą Kaplana-Meiera, przy hipotetycznym przedłużeniu krzywej Kaplana-Meiera).

Wykres 42.

Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie 003



14.7.10. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych wyznaczonych dla ipilimumabu (badanie Hodi 2010), 2+ linia leczenia w modelu

W niniejszym rozdziale przedstawiono parametry dla krzywych parametrycznych dla ipilimumabu, wyznaczone w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania Hodi 2010 (akronim badania CA184-002) [77]. Wszystkie wartości liczbowe przedstawiono w modelu w arkuszu „Tx surv IPI Hodi 2010”.

Tabela 98. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla ipilimumabu w oparciu o badanie Hodi 2010 (CA184-002)

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,053161	-281,537	-275,849
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a=0,13341; b=0,69487	-382,465	-373,933
log-logistyczna*	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,076572; b=1,103747	-483,047	-474,514
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=2,32391; b=1,50808	-468,308	-459,775

Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
log-logistyczna przeskalowana	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,082915; b=1,103747	Nie dotyczy	Nie dotyczy

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli do miesiąca t.

* Najlepiej dopasowaną krzywą do wyników badania CA184-002 jest krzywa log-logistyczna.

** Krzywa log-logistyczna przeskalowana została wyznaczona w oparciu o krzywą log-logistyczną, w taki sposób aby krzywa przeskalowana przechodziła przez medianę będącą wynikiem metaanalizy z analizy klinicznej (tj. aby dla krzywej przeskalowanej skumulowany odsetek 50% zgonów miał miejsce w 9,52 miesiąca).

Wykres 43.

Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: ipilimumab, badanie Hodi 2010 (CA184-002)

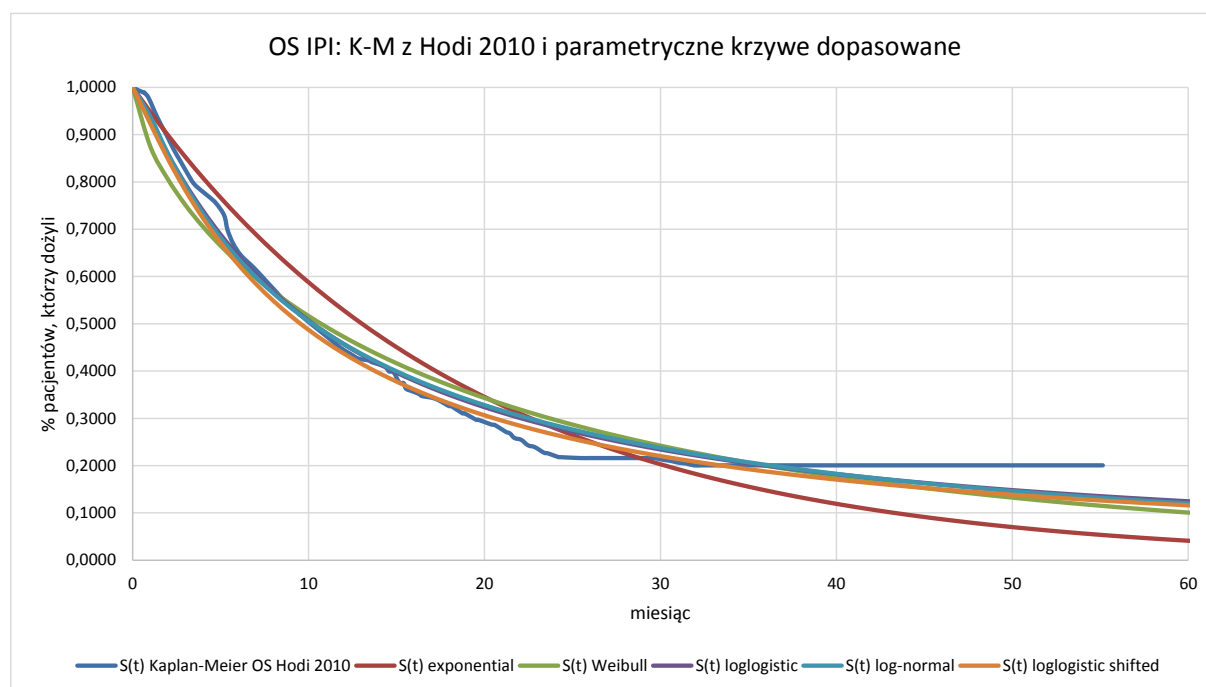


Tabela 99. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla ipilimumabu w oparciu o badanie Hodi 2010 (CA184-002)

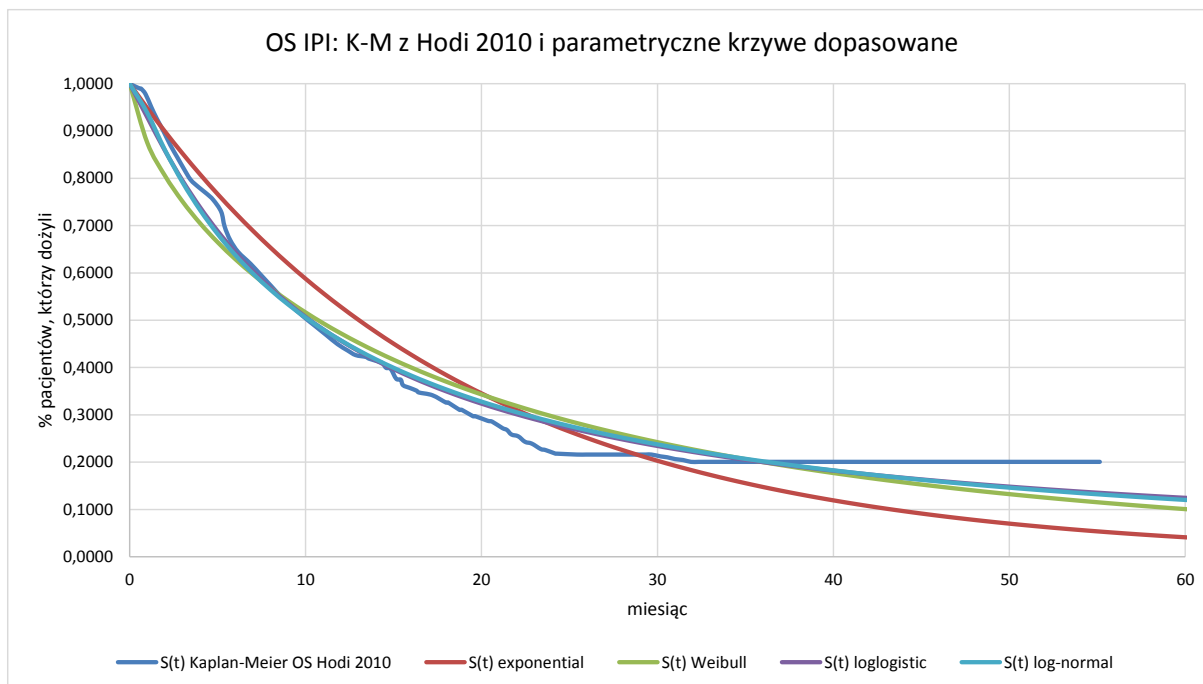
Krzywa parametryczna	Wzór matematyczny	Wartości parametrów	AIC	BIC
wykładnicza	$S(t) = \exp(-t * a)$	a=0,198662	-320,262	-313,991
Weibulla	$S(t) = \exp(-a * (t^b))$	a=0,22378; b=0,90599	-318,955	-309,547
log-logistyczna	$S(t) = 1/(1 + a * (t^b))$	a=0,16894; b=1,48379	-406,904	-397,497
log-normalna	$S(t) = 1 - \text{plnorm}(t, a, b)$	a=1,2115; b=1,17049	-382,455	-373,047

S(t) oznacza odsetek pacjentów, którzy dożyli bez progresji do miesiąca t.

Najlepiej dopasowaną krzywą jest krzywa log-logistyczna.

Wykres 44.

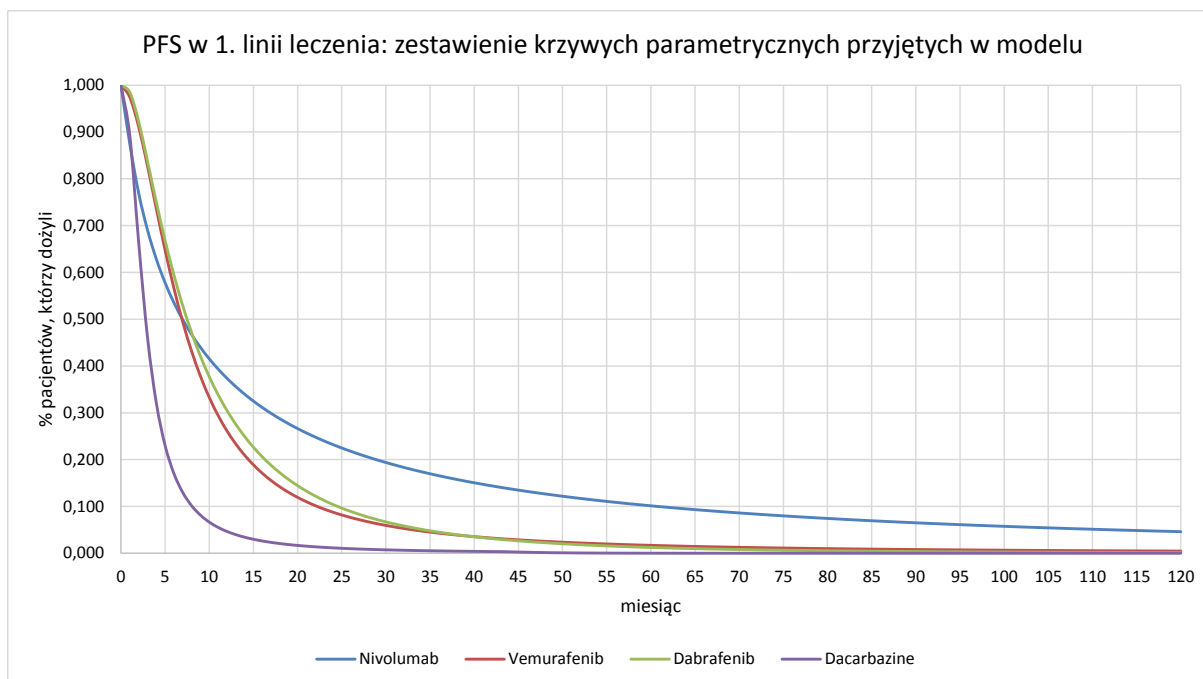
Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: ipilimumab, badanie Hodi 2010(CA184-002)



14.8. Przeżycie bez progresji (PFS) i przeżycie ogólne (OS): zestawienie krzywych parametrycznych przyjętych w modelu w analizie wrażliwości, 1. linia leczenia

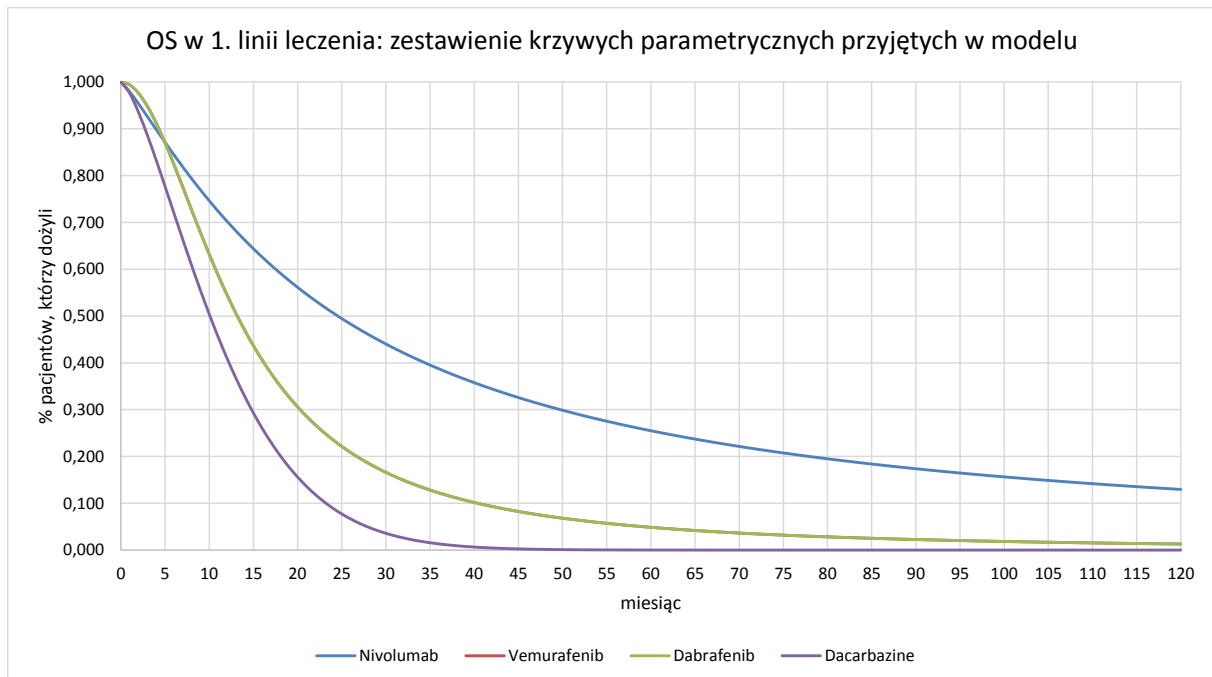
Wykres 45.

1. linia leczenia: PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF) w analizie wrażliwości



Wykres 46.

1. linia leczenia: OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu NIVO, DTIC, WEM, DBF) w analizie wrażliwości



14.9. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu statystycznego)

Tabela 100. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
1	0,000270	51	0,008050	1	0,000260	51	0,003040
2	0,000220	52	0,008870	2	0,000190	52	0,003370
3	0,000170	53	0,009760	3	0,000130	53	0,003740
4	0,000140	54	0,010700	4	0,000100	54	0,004150
5	0,000120	55	0,011700	5	0,000090	55	0,004580
6	0,000110	56	0,012770	6	0,000080	56	0,005050
7	0,000110	57	0,013900	7	0,000080	57	0,005560
8	0,000110	58	0,015090	8	0,000080	58	0,006100
9	0,000110	59	0,016350	9	0,000090	59	0,006680
10	0,000120	60	0,017680	10	0,000100	60	0,007290
11	0,000130	61	0,019060	11	0,000110	61	0,007940
12	0,000150	62	0,020500	12	0,000130	62	0,008630
13	0,000180	63	0,022000	13	0,000150	63	0,009350
14	0,000240	64	0,023550	14	0,000180	64	0,010110
15	0,000330	65	0,025170	15	0,000210	65	0,010910
16	0,000470	66	0,026860	16	0,000230	66	0,011760
17	0,000650	67	0,028650	17	0,000250	67	0,012670
18	0,000800	68	0,030560	18	0,000260	68	0,013650
19	0,000910	69	0,032620	19	0,000250	69	0,014730
20	0,000970	70	0,034890	20	0,000240	70	0,015950
21	0,000990	71	0,037410	21	0,000230	71	0,017350
22	0,001000	72	0,040220	22	0,000220	72	0,018990
23	0,001010	73	0,043370	23	0,000220	73	0,020940
24	0,001010	74	0,046890	24	0,000220	74	0,023270
25	0,001020	75	0,050840	25	0,000230	75	0,026040
26	0,001030	76	0,055230	26	0,000240	76	0,029330
27	0,001050	77	0,060080	27	0,000260	77	0,033170
28	0,001080	78	0,065420	28	0,000270	78	0,037600
29	0,001130	79	0,071240	29	0,000300	79	0,042660
30	0,001180	80	0,077550	30	0,000320	80	0,048330
31	0,001240	81	0,084360	31	0,000340	81	0,054620
32	0,001320	82	0,091660	32	0,000370	82	0,061540
33	0,001420	83	0,099490	33	0,000410	83	0,069080
34	0,001540	84	0,107850	34	0,000450	84	0,077250
35	0,001680	85	0,116780	35	0,000500	85	0,086070
36	0,001850	86	0,126330	36	0,000550	86	0,095600
37	0,002030	87	0,136500	37	0,000610	87	0,105850
38	0,002240	88	0,147370	38	0,000690	88	0,116900

kobiety		mężczyźni					
wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu	wiek	roczne prawdopodobieństwo zgonu
39	0,002470	89	0,158990	39	0,000770	89	0,128830
40	0,002720	90	0,171310	40	0,000860	90	0,141570
41	0,002990	91	0,184560	41	0,000970	91	0,155450
42	0,003290	92	0,198570	42	0,001090	92	0,170240
43	0,003620	93	0,213360	43	0,001220	93	0,185970
44	0,003990	94	0,228900	44	0,001380	94	0,202620
45	0,004400	95	0,245220	45	0,001550	95	0,220190
46	0,004860	96	0,262280	46	0,001740	96	0,238680
47	0,005370	97	0,280080	47	0,001950	97	0,258050
48	0,005950	98	0,298600	48	0,002190	98	0,278290
49	0,006590	99	0,317810	49	0,002440	99	0,299360
50	0,007290	100	0,337680	50	0,002730	100	0,321200

Tabela sporządzona na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [70].

14.10. Koszt oznaczenia mutacji BRAF

Koszt oznaczenia mutacji w genie BRAF oszacowano w oparciu o ceny rynkowe w Polsce. Ceny rynkowe zostały wyszukane z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej Google (<https://www.google.pl>), w której przeszukano dwie pierwsze strony wyników dla kwerendy wyszukiwania (test mutacja BRAF "cena"). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.12.2015 r. Poniższa tabela przedstawia wyniki wyszukiwania oraz oszacowany końcowy średni koszt oznaczenia mutacji BRAF.

Tabela 101. Koszt oznaczenia mutacji BRAF (ceny rynkowe w Polsce)

Lp.	Podmiot oferujący przeprowadzenie badania	Nazwa badania	Cena	strona WWW
1	Oncogene	BRAF – czerniak – mutacja V600	500,00 zł	http://oncogene.pl/badania/braf-czerniak-mutacja-v600/
2	medgenetix	Genetyczne predyspozycje do czerniaka – analiza mutacji genu CDKN2A (A148T) i BRAF(V600E)	200,00 zł	http://www.sklep.medgenetix.pl/pl/p/Genetyczne-predyspozycje-do-czerniaka-analiza-mutacji-genu-CDKN2A-A148T-i-BRAFV600E/199
3	Genomed	Status mutacyjny genu BRAF w czerniaku	400,00 zł	http://www.genomed.pl/index.php/pl/badania-genetyczne/lista-badan/status-mutacyjny-genu-braf-w-czerniaku-farmakogenetyka
4	NZOZ Pracownia Genetyki Nowotworów	Badanie mutacji genu BRAF	195,00 zł	http://www.genetykatorun.pl/index.php?option=com_k2&view=item&id=82:cennik
5	Centrum Zdrowia Matki, Dziecka i Młodzieży	Badanie wybranych regionów genu BRAF do zastosowania terapii celowanej	400,00 zł	http://www.czmdm.pl/index.php/cennik/99
6	Centrum Onkologii w Bydgoszczy	Oznaczenie mutacji w kodonie 600 genu BRAF (test CE-IVD)	410,00 zł	http://www.co.bydgoszcz.pl/wp-content/uploads/2015/01/cennik-IFM.pdf
7	AdvanceMed	Genetyczne predyspozycje do czerniaka - analiza mutacji genu CDKN2A (A148T) i BRAF (V600E)	275,00 zł	http://www.advancemed.pl/Media/files/AdvanceMed-Zdjecia2/Cennik%20genetyczne%202015.05-2.pdf
8	Centrum medyczne KLARA	Genetyczne predyspozycje do czerniaka – analiza mutacji genu CDKN2A (A148T) i BRAF(V600E)	250,00 zł	http://www.cm-klara.pl/dla-pacjenta/leczenie-onkologiczne/panele-nowotworowe/
9	Pracownia diagnostyki cytogenetycznej i molekularnej przy Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego	Oznaczenie mutacji BRAF	685,00 zł	http://www.genetyka.gumed.edu.pl/dok/diagnostyka.html
średnia			368,33 zł	

Data dostępu do stron WWW: 11.12.2015 r.

14.11. Analiza progowa według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji

Tabela 102. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 1. linia leczenia; wariant bez RSS

Wariant analizy	NIVO vs chemioterapia (przyjęto jak dla DTIC)			NIVO vs WEM			NIVO vs DBF			NIVO vs komparator uśredniony			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	
0	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	343 213,79 zł	3 977,16 zł; 9 942,93 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
1	206 055,87 zł	203 189,55 zł	2 332,18 zł; 5 830,46 zł	206 245,25 zł	414 805,92 zł	4 844,66 zł; 12 111,67 zł	206 245,25 zł	387 846,65 zł	4 524,29 zł; 11 310,75 zł	206 132,51 zł	342 456,67 zł	3 986,24 zł; 9 965,62 zł	2 332,18 zł; 830,46 zł
2	210 767,18 zł	203 189,55 zł	2 278,23 zł; 5 695,59 zł	210 961,03 zł	422 080,36 zł	4 818,19 zł; 12 045,49 zł	210 961,03 zł	394 342,02 zł	4 496,03 zł; 11 240,10 zł	210 845,63 zł	346 379,02 zł	3 940,33 zł; 9 850,84 zł	2 278,23 zł; 695,59 zł
3	207 573,58 zł	203 189,55 zł	2 314,53 zł; 5 786,33 zł	207 764,37 zł	417 120,14 zł	4 835,66 zł; 12 089,17 zł	207 764,37 zł	389 908,62 zł	4 514,69 zł; 11 286,75 zł	207 650,79 zł	343 710,16 zł	3 971,10 zł; 9 927,78 zł	2 314,53 zł; 786,33 zł
4	206 512,33 zł	203 189,55 zł	2 326,84 zł; 5 817,12 zł	206 702,13 zł	415 506,48 zł	4 841,99 zł; 12 105,01 zł	206 702,13 zł	388 471,34 zł	4 521,44 zł; 11 303,63 zł	206 589,14 zł	342 836,64 zł	3 981,70 zł; 9 954,27 zł	2 326,84 zł; 817,12 zł
5	█	161 308,81 zł	2 335,46 zł; 5 838,65 zł	█	406 564,90 zł	6 043,40 zł; 15 108,52 zł	█	378 810,12 zł	5 623,46 zł; 14 058,66 zł	█	322 527,99 zł	4 773,60 zł; 11 934,02 zł	2 335,46 zł; 838,65 zł
6	█	232 427,05 zł	2 314,95 zł; 5 787,38 zł	█	422 930,89 zł	4 268,91 zł; 10 672,28 zł	█	396 269,65 zł	3 995,17 zł; 9 987,95 zł	█	357 654,82 zł	3 599,88 zł; 8 999,71 zł	2 314,95 zł; 787,38 zł
7	206 919,66 zł	202 736,26 zł	2 316,75 zł; 5 791,88 zł	207 090,21 zł	416 180,42 zł	4 839,85 zł; 12 099,64 zł	207 090,21 zł	389 068,13 zł	4 519,10 zł; 11 297,77 zł	206 988,68 zł	343 043,86 zł	3 975,82 zł; 9 939,56 zł	2 316,75 zł; 791,88 zł
8	207 001,21 zł	203 501,70 zł	2 324,84 zł; 5 812,11 zł	207 204,98 zł	416 217,95 zł	4 838,93 zł; 12 097,36 zł	207 204,98 zł	389 108,17 zł	4 518,22 zł; 11 295,56 zł	207 083,67 zł	343 330,81 zł	3 978,09 zł; 9 945,24 zł	2 324,84 zł; 812,11 zł
9	206 967,95 zł	192 358,25 zł	2 193,40 zł; 5 483,51 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	339 494,70 zł	3 933,17 zł; 9 832,93 zł	2 193,40 zł; 483,51 zł
10	206 967,95 zł	198 469,55 zł	2 265,70 zł; 5 664,26 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	341 744,24 zł	3 959,78 zł; 9 899,46 zł	2 265,70 zł; 664,26 zł
11	206 967,95 zł	203 917,70 zł	2 330,15 zł; 5 825,40 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	343 525,45 zł	3 980,85 zł; 9 952,14 zł	2 330,15 zł; 825,40 zł
12	206 967,95 zł	169 910,37 zł	1 927,84 zł; 4 819,60 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	321 455,15 zł	3 719,75 zł; 9 299,40 zł	1 927,84 zł; 819,60 zł
13	206 967,95 zł	157 457,86 zł	1 780,52 zł; 4 451,30 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	311 887,81 zł	3 606,57 zł; 9 016,43 zł	1 780,52 zł; 451,30 zł
14	206 967,95 zł	170 412,32 zł	1 933,77 zł; 4 834,44 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	321 824,34 zł	3 724,12 zł; 9 310,31 zł	1 933,77 zł; 834,44 zł
15	252 704,61 zł	203 037,00 zł	1 885,65 zł; 4 714,13 zł	253 013,28 zł	470 519,54 zł	4 470,85 zł; 11 177,16 zł	253 013,28 zł	434 454,51 zł	4 121,89 zł; 10 304,73 zł	252 829,52 zł	349 489,17 zł	3 301,53 zł; 8 253,84 zł	1 885,65 zł; 714,13 zł

Wariant analizy	NIVO vs chemioterapia (przyjęto jak dla DTIC)			NIVO vs WEM			NIVO vs DBF			NIVO vs komparator uśredniony			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	
0	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	343 213,79 zł	3 977,16 zł; 9 942,93 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
16	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	343 213,79 zł	3 977,16 zł; 9 942,93 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
17	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	343 213,79 zł	3 977,16 zł; 9 942,93 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
18	143 842,07 zł	203 189,55 zł	3 383,56 zł; 8 458,91 zł	143 952,67 zł	468 400,04 zł	7 927,82 zł; 19 819,58 zł	143 952,67 zł	436 580,45 zł	7 382,38 zł; 18 455,98 zł	143 886,83 zł	378 118,51 zł	6 381,37 zł; 15 953,45 zł	3 383,56 zł; 458,91 zł
19	162 741,80 zł	203 189,55 zł	2 984,14 zł; 7 460,36 zł	163 204,11 zł	187 261,07 zł	2 733,75 zł; 6 834,38 zł	163 204,11 zł	179 922,06 zł	2 621,63 zł; 6 554,09 zł	162 928,90 zł	192 863,67 zł	2 823,54 zł; 7 058,86 zł	2 621,63 zł; 554,09 zł
20	295 818,64 zł	299 133,98 zł	2 393,68 zł; 5 984,21 zł	296 090,53 zł	567 266,36 zł	4 610,77 zł; 11 526,95 zł	296 090,53 zł	524 807,56 zł	4 259,34 zł; 10 648,37 zł	295 928,67 zł	479 988,98 zł	3 889,71 zł; 9 724,30 zł	2 393,68 zł; 984,21 zł
21	190 367,43 zł	188 312,62 zł	2 339,81 zł; 5 849,54 zł	190 542,39 zł	377 196,59 zł	4 766,98 zł; 11 917,48 zł	190 542,39 zł	351 459,24 zł	4 435,95 zł; 11 089,89 zł	190 438,23 zł	313 423,91 zł	3 948,08 zł; 9 870,21 zł	2 339,81 zł; 849,54 zł
22	209 868,61 zł	202 941,88 zł	2 285,37 zł; 5 713,42 zł	210 035,14 zł	428 126,16 zł	4 912,60 zł; 12 281,52 zł	210 035,14 zł	401 312,51 zł	4 599,53 zł; 11 498,85 zł	209 936,00 zł	359 106,51 zł	4 107,91 zł; 10 269,78 zł	2 285,37 zł; 713,42 zł
23	165 910,70 zł	197 923,98 zł	2 838,69 zł; 7 096,74 zł	166 063,19 zł	343 746,78 zł	4 988,49 zł; 12 471,23 zł	166 063,19 zł	322 926,02 zł	4 681,21 zł; 11 703,05 zł	165 972,42 zł	299 051,66 zł	4 330,22 zł; 10 825,56 zł	2 838,69 zł; 096,74 zł
24	223 695,04 zł	205 405,63 zł	2 166,05 zł; 5 415,13 zł	223 900,64 zł	444 924,51 zł	4 785,50 zł; 11 963,78 zł	223 900,64 zł	415 201,14 zł	4 460,16 zł; 11 150,42 zł	223 778,25 zł	359 812,54 zł	3 855,23 zł; 9 638,10 zł	2 166,05 zł; 415,13 zł
25	206 967,95 zł	368 636,14 zł	4 278,83 zł; 10 697,09 zł	207 158,18 zł	489 254,15 zł	5 703,53 zł; 14 258,85 zł	207 158,18 zł	467 985,80 zł	5 451,92 zł; 13 629,82 zł	207 044,93 zł	447 924,43 zł	5 215,93 zł; 13 039,84 zł	4 278,83 zł; 10 697,09 zł
26	206 967,95 zł	9 108,71 zł	25,50 zł; 63,74 zł	207 158,18 zł	371 664,09 zł	4 312,40 zł; 10 781,02 zł	207 158,18 zł	340 988,13 zł	3 949,49 zł; 9 873,75 zł	207 044,93 zł	247 434,63 zł	2 844,06 zł; 7 110,17 zł	25,50 zł; 63,74 zł
27	206 998,30 zł	203 189,55 zł	2 321,18 zł; 5 802,96 zł	207 187,71 zł	416 202,65 zł	4 838,96 zł; 12 097,42 zł	207 187,71 zł	389 091,84 zł	4 518,23 zł; 11 295,59 zł	207 074,95 zł	343 213,79 zł	3 976,81 zł; 9 942,04 zł	2 321,18 zł; 802,96 zł
28	206 922,43 zł	203 189,55 zł	2 322,08 zł; 5 805,21 zł	206 163,57 zł	416 202,65 zł	4 851,07 zł; 12 127,71 zł	206 163,57 zł	389 091,84 zł	4 530,34 zł; 11 325,88 zł	206 615,32 zł	343 213,79 zł	3 982,25 zł; 9 955,63 zł	2 322,08 zł; 805,21 zł
29	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	412 478,14 zł	4 795,25 zł; 11 988,13 zł	207 158,18 zł	389 091,84 zł	4 518,58 zł; 11 296,46 zł	207 044,93 zł	315 155,47 zł	3 645,22 zł; 9 113,08 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
30	206 967,95 zł	203 189,55 zł	2 321,54 zł; 5 803,86 zł	207 158,18 zł	416 202,65 zł	4 839,31 zł; 12 098,29 zł	207 158,18 zł	376 223,34 zł	4 366,34 zł; 10 915,86 zł	207 044,93 zł	343 213,79 zł	3 977,16 zł; 9 942,93 zł	2 321,54 zł; 803,86 zł
31	211 930,47 zł	203 189,55 zł	2 262,83 zł; 5 657,09 zł	212 120,70 zł	416 202,65 zł	4 780,60 zł; 11 951,52 zł	212 120,70 zł	389 091,84 zł	4 459,87 zł; 11 149,69 zł	212 007,45 zł	343 213,79 zł	3 918,46 zł; 9 796,16 zł	2 262,83 zł; 657,09 zł
32	102 963,40 zł	203 189,55 zł	4 785,13 zł; 11 962,86 zł	103 153,62 zł	416 202,65 zł	9 921,48 zł; 24 803,74 zł	103 153,62 zł	389 091,84 zł	9 267,18 zł; 23 167,98 zł	103 040,38 zł	343 213,79 zł	8 162,67 zł; 20 406,71 zł	4 785,13 zł; 11 962,86 zł

Tabela 103. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 1. linia leczenia; wariant z RSS

Wariant analizy	NIVO vs chemioterapia (przyjęto jak dla DTIC)			NIVO vs WEM			NIVO vs DBF			NIVO vs komparator uśredniony			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	
0		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł
1		203 189,55 zł			414 805,92 zł			387 846,65 zł			342 456,67 zł		2 439,75 zł; 6 099,39 zł
2		203 189,55 zł			422 080,36 zł			394 342,02 zł			346 379,02 zł		2 383,32 zł; 5 958,30 zł
3		203 189,55 zł			417 120,14 zł			389 908,62 zł			343 710,16 zł		2 421,29 zł; 6 053,23 zł
4		203 189,55 zł			415 506,48 zł			388 471,34 zł			342 836,64 zł		2 434,17 zł; 6 085,43 zł
5		161 308,81 zł			406 564,90 zł			378 810,12 zł			322 527,99 zł		2 443,18 zł; 6 107,96 zł
6		232 427,05 zł			422 930,89 zł			396 269,65 zł			357 654,82 zł		2 421,73 zł; 6 054,33 zł
7		202 736,26 zł			416 180,42 zł			389 068,13 zł			343 043,86 zł		2 423,61 zł; 6 059,04 zł
8		203 501,70 zł			416 217,95 zł			389 108,17 zł			343 330,81 zł		2 432,07 zł; 6 080,20 zł
9		192 358,25 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			339 494,70 zł		2 294,57 zł; 5 736,44 zł
10		198 469,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			341 744,24 zł		2 370,21 zł; 5 925,53 zł
11		203 917,70 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 525,45 zł		2 437,63 zł; 6 094,10 zł
12		169 910,37 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			321 455,15 zł		2 016,76 zł; 5 041,90 zł
13		157 457,86 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			311 887,81 zł		1 862,65 zł; 4 656,62 zł
14		170 412,32 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			321 824,34 zł		2 022,97 zł; 5 057,43 zł
15		203 037,00 zł			470 519,54 zł			434 454,51 zł			349 489,17 zł		1 972,63 zł; 4 931,58 zł
16		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł
17		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł

Wariant analizy	NIVO vs chemioterapia (przyjęto jak dla DTIC)			NIVO vs WEM			NIVO vs DBF			NIVO vs komparator uśredniony			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	
0		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł
18		203 189,55 zł			468 400,04 zł			436 580,45 zł			378 118,51 zł		3 539,62 zł; 8 849,08 zł
19		203 189,55 zł			187 261,07 zł			179 922,06 zł			192 863,67 zł		2 742,56 zł; 6 856,40 zł
20		299 133,98 zł			567 266,36 zł			524 807,56 zł			479 988,98 zł		2 504,09 zł; 6 260,24 zł
21		188 312,62 zł			377 196,59 zł			351 459,24 zł			313 423,91 zł		2 447,74 zł; 6 119,35 zł
22		202 941,88 zł			428 126,16 zł			401 312,51 zł			359 106,51 zł		2 390,78 zł; 5 976,96 zł
23		197 923,98 zł			343 746,78 zł			322 926,02 zł			299 051,66 zł		2 969,63 zł; 7 424,08 zł
24		205 405,63 zł			444 924,51 zł			415 201,14 zł			359 812,54 zł		2 265,96 zł; 5 664,91 zł
25		368 636,14 zł			489 254,15 zł			467 985,80 zł			447 924,43 zł		4 476,19 zł; 11 190,50 zł
26		9 108,71 zł			371 664,09 zł			340 988,13 zł			247 434,63 zł		26,67 zł; 66,68 zł
27		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 428,25 zł; 6 070,63 zł
28		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 429,19 zł; 6 072,97 zł
29		203 189,55 zł			412 478,14 zł			389 091,84 zł			315 155,47 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł
30		203 189,55 zł			416 202,65 zł			376 223,34 zł			343 213,79 zł		2 428,62 zł; 6 071,57 zł
31		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		2 367,21 zł; 5 918,03 zł
32		203 189,55 zł			416 202,65 zł			389 091,84 zł			343 213,79 zł		5 005,85 zł; 12 514,65 zł

Tabela 104. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 2. linia leczenia; wariant bez RSS

Wariant analizy	NIVO vs ipilimumab			NIVO vs chemioterapia (jako technologia opcjonalne nie ujęta w analizie ekonomicznej, jednak mająca zastosowanie w praktyce klinicznej)			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR – komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator*	Progowa CZN	
0	157 079,50 zł	209 993,59 zł	3 208,61 zł; 8 021,55 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
1	156 251,75 zł	208 701,23 zł	3 205,81 zł; 8 014,53 zł	156 251,75 zł	47 220,12 zł	620,95 zł; 1 552,38 zł	620,95 zł; 1 552,38 zł
2	195 585,01 zł	247 308,73 zł	3 021,69 zł; 7 554,23 zł	195 585,01 zł	47 220,12 zł	486,15 zł; 1 215,38 zł	486,15 zł; 1 215,38 zł
3	157 427,66 zł	210 471,70 zł	3 208,74 zł; 8 021,87 zł	157 427,66 zł	47 220,12 zł	615,81 zł; 1 539,52 zł	615,81 zł; 1 539,52 zł
4	156 636,61 zł	209 352,96 zł	3 207,93 zł; 8 019,84 zł	156 636,61 zł	47 220,12 zł	619,26 zł; 1 548,14 zł	619,26 zł; 1 548,14 zł
5	██████████	165 789,31 zł	3 203,63 zł; 8 009,09 zł	██████████	47 220,12 zł	789,52 zł; 1 973,80 zł	789,52 zł; 1 973,80 zł
6	██████████	240 853,19 zł	3 210,97 zł; 8 027,45 zł	██████████	47 220,12 zł	535,74 zł; 1 339,36 zł	535,74 zł; 1 339,36 zł
7	147 805,03 zł	209 993,59 zł	3 421,87 zł; 8 554,69 zł	147 805,03 zł	47 220,12 zł	658,84 zł; 1 647,11 zł	658,84 zł; 1 647,11 zł
8	157 421,55 zł	209 993,59 zł	3 201,25 zł; 8 003,15 zł	157 421,55 zł	47 220,12 zł	615,89 zł; 1 539,72 zł	615,89 zł; 1 539,72 zł
9	156 986,43 zł	209 993,59 zł	3 210,62 zł; 8 026,57 zł	156 986,43 zł	47 220,12 zł	617,71 zł; 1 544,28 zł	617,71 zł; 1 544,28 zł
10	186 180,52 zł	209 993,59 zł	2 684,04 zł; 6 710,11 zł	186 180,52 zł	47 220,12 zł	511,74 zł; 1 279,35 zł	511,74 zł; 1 279,35 zł
11	151 567,43 zł	209 993,59 zł	3 332,83 zł; 8 332,10 zł	151 567,43 zł	47 220,12 zł	639,93 zł; 1 599,84 zł	639,93 zł; 1 599,84 zł
12	125 245,34 zł	209 993,59 zł	4 079,91 zł; 10 199,79 zł	125 245,34 zł	47 220,12 zł	788,52 zł; 1 971,29 zł	788,52 zł; 1 971,29 zł
13	128 443,57 zł	209 993,59 zł	3 971,96 zł; 9 929,91 zł	128 443,57 zł	47 220,12 zł	766,95 zł; 1 917,39 zł	766,95 zł; 1 917,39 zł
14	157 079,50 zł	211 583,67 zł	3 233,93 zł; 8 084,83 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
15	157 079,50 zł	211 240,74 zł	3 228,47 zł; 8 071,18 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
16	157 079,50 zł	210 428,01 zł	3 215,53 zł; 8 038,83 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
17	157 079,50 zł	282 620,45 zł	4 364,81 zł; 10 912,03 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
18	157 079,50 zł	245 946,50 zł	3 780,97 zł; 9 452,44 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
19	157 079,50 zł	212 463,14 zł	3 247,93 zł; 8 119,83 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
20	157 079,50 zł	199 748,30 zł	3 045,51 zł; 7 613,79 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
21	269 906,48 zł	322 903,08 zł	2 847,48 zł; 7 118,71 zł	269 906,48 zł	47 220,12 zł	344,13 zł; 860,32 zł	344,13 zł; 860,32 zł

Wariant analizy	NIVO vs ipilimumab			NIVO vs chemioterapia (jako technologia opcjonalne nie ujęta w analizie ekonomicznej, jednak mająca zastosowanie w praktyce klinicznej)			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR – komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator*	Progowa CZN	
0	157 079,50 zł	209 993,59 zł	3 208,61 zł; 8 021,55 zł	157 079,50 zł	47 220,12 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł	617,32 zł; 1 543,30 zł
22	214 493,57 zł	287 980,61 zł	3 222,98 zł; 8 057,46 zł	214 493,57 zł	47 220,12 zł	416,10 zł; 1 040,26 zł	416,10 zł; 1 040,26 zł
23	134 077,34 zł	179 490,22 zł	3 213,23 zł; 8 033,08 zł	134 077,34 zł	47 220,12 zł	746,28 zł; 1 865,71 zł	746,28 zł; 1 865,71 zł
24	135 354,63 zł	177 086,69 zł	3 147,65 zł; 7 869,15 zł	135 354,63 zł	47 220,12 zł	715,96 zł; 1 789,91 zł	715,96 zł; 1 789,91 zł
25	126 271,50 zł	174 152,00 zł	3 314,45 zł; 8 286,15 zł	126 271,50 zł	47 220,12 zł	800,73 zł; 2 001,82 zł	800,73 zł; 2 001,82 zł
26	169 619,12 zł	224 079,64 zł	3 169,14 zł; 7 922,85 zł	169 619,12 zł	47 220,12 zł	561,75 zł; 1 404,37 zł	561,75 zł; 1 404,37 zł
27	160 767,29 zł	209 993,59 zł	3 149,90 zł; 7 874,77 zł	160 767,29 zł	47 220,12 zł	558,61 zł; 1 396,53 zł	558,61 zł; 1 396,53 zł
28	151 602,18 zł	204 309,59 zł	3 205,32 zł; 8 013,32 zł	151 602,18 zł	47 220,12 zł	704,52 zł; 1 761,29 zł	704,52 zł; 1 761,29 zł
29	162 556,82 zł	215 677,59 zł	3 211,90 zł; 8 029,77 zł	162 556,82 zł	47 220,12 zł	530,12 zł; 1 325,31 zł	530,12 zł; 1 325,31 zł
30	125 249,96 zł	209 993,59 zł	4 079,66 zł; 10 199,17 zł	125 249,96 zł	47 220,12 zł	788,56 zł; 1 971,41 zł	788,56 zł; 1 971,41 zł

* współczynnik CUR obliczony na podstawie wyników analizy ekonomicznej [78]; gdzie dla porównania IPI vs PC, dla PC uzyskano wyniki: koszty 27 859,87 zł, wyniki zdrowotne =0,596 QALY.

Tabela 105. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 2. linia leczenia; wariant z RSS

Wariant analizy	NIVO vs ipilimumab			NIVO vs chemioterapia (jako technologia opcjonalne nie ujęta w analizie ekonomicznej, jednak mająca zastosowanie w praktyce klinicznej)			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator*	Progowa CZN	
0		209 993,59 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
1		208 701,23 zł			47 220,12 zł		649,59 zł; 1 623,98 zł
2		247 308,73 zł			47 220,12 zł		508,57 zł; 1 271,44 zł
3		210 471,70 zł			47 220,12 zł		644,21 zł; 1 610,53 zł
4		209 352,96 zł			47 220,12 zł		647,82 zł; 1 619,55 zł
5		165 789,31 zł			47 220,12 zł		825,94 zł; 2 064,84 zł
6		240 853,19 zł			47 220,12 zł		560,46 zł; 1 401,14 zł

Wariant analizy	NIVO vs ipilimumab			NIVO vs chemioterapia (jako technologia opcjonalne nie ujęta w analizie ekonomicznej, jednak mająca zastosowanie w praktyce klinicznej)			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator*	Progowa CZN	
0		209 993,59 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
7		209 993,59 zł			47 220,12 zł		689,23 zł; 1 723,08 zł
8		209 993,59 zł			47 220,12 zł		644,29 zł; 1 610,74 zł
9		209 993,59 zł			47 220,12 zł		646,20 zł; 1 615,51 zł
10		209 993,59 zł			47 220,12 zł		535,34 zł; 1 338,36 zł
11		209 993,59 zł			47 220,12 zł		669,45 zł; 1 673,63 zł
12		209 993,59 zł			47 220,12 zł		824,89 zł; 2 062,22 zł
13		209 993,59 zł			47 220,12 zł		802,33 zł; 2 005,83 zł
14		211 583,67 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
15		211 240,74 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
16		210 428,01 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
17		282 620,45 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
18		245 946,50 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
19		212 463,14 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
20		199 748,30 zł			47 220,12 zł		645,79 zł; 1 614,49 zł
21		322 903,08 zł			47 220,12 zł		360,00 zł; 900,00 zł
22		287 980,61 zł			47 220,12 zł		435,30 zł; 1 088,24 zł
23		179 490,22 zł			47 220,12 zł		780,71 zł; 1 951,77 zł
24		177 086,69 zł			47 220,12 zł		748,99 zł; 1 872,47 zł
25		174 152,00 zł			47 220,12 zł		837,66 zł; 2 094,16 zł
26		224 079,64 zł			47 220,12 zł		587,66 zł; 1 469,14 zł
27		209 993,59 zł			47 220,12 zł		584,38 zł; 1 460,95 zł

Wariant analizy	NIVO vs ipilimumab			NIVO vs chemioterapia (jako technologia opcjonalne nie ujęta w analizie ekonomicznej, jednak mająca zastosowanie w praktyce klinicznej)			CZN progowa dla komparatora o najniższej wartości CUR
	CUR - NIVO	CUR - komparator	Progowa CZN	CUR - NIVO	CUR - komparator*	Progowa CZN	
0	██████████	209 993,59 zł	██████████	██████████	47 220,12 zł	██████████	645,79 zł; 1 614,49 zł
28	██████████	204 309,59 zł	██████████	██████████	47 220,12 zł	██████████	737,01 zł; 1 842,53 zł
29	██████████	215 677,59 zł	██████████	██████████	47 220,12 zł	██████████	554,57 zł; 1 386,44 zł
30	██████████	209 993,59 zł	██████████	██████████	47 220,12 zł	██████████	824,94 zł; 2 062,34 zł

* współczynnik CUR obliczony na podstawie wyników analizy ekonomicznej ██████████ [78]; gdzie dla porównania IPI vs PC, dla PC uzyskano wyniki: koszty 27 859,87 zł, wyniki zdrowotne =0,596 QALY.

14.12. Oszacowanie własne kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem

W rozdziale 5.6.6 (str. 44) przeanalizowano zapisy dotyczące badań diagnostycznych i monitorujących w programach lekowych niwolumabu, wemurafenibu, dabrafenibu oraz ipilimumabu. Zapisy projektu programu lekowego dla niwolumabu [9] w zakresie badań przy kwalifikacji do programu lekowego są najbardziej zbliżone do zapisów aktualnego programu lekowego dla wemurafenibu (przy czym w programie leczenia wemurafenibem wymagane są jeszcze dodatkowe badania: badanie elektrokardiogramem i oznaczenie mutacji BRAF) oraz ipilimumabu [13] (zobacz Tabela 15, str. 45.) W programie dla dabrafenibu wymagane są dodatkowo badania okulistyczne. W zakresie monitorowania leczenia wykaz badań przeprowadzanych podczas leczenia niwolumabem jest zbliżony do wykazu badań wykonywanych podczas leczenia ipilimumabem, z tym zastrzeżeniem, że czas leczenia w programie leczenia ipilimumabem wynosi 10 tygodni (do 10 tygodni doliczyć należy ewentualne przerwy w leczeniu spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych). Programy lekowe dla niwolumabu oraz wemurafenibu są generalnie najbardziej zbliżone pod względem badań przeprowadzanych w ramach leczenia (dodatkowo podczas leczenia wemurafenibem wymagane jest badanie elektrokardiogramem oraz oznaczenie mutacji BRAF) z uwzględnieniem zbliżonych kryteriów wyłączenia z programu (przede wszystkim: progresja lub nieakceptowalna toksyczność).

W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym dla niwolumabu będzie równy rocznemu ryczałtowi za diagnostykę w programie lekowym dla wemurafenibu, pomniejszonemu o koszt oznaczenia mutacji BRAF. Od kosztu diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem nie odjęto kosztu badania elektrokardiogramem (EKG), co wynikało z zasad rozliczania badania (EKG). Aktualnie badanie EKG jest badaniem finansowanym przez płatnika publicznego, jednak badanie to nie posiada odrębnej wyceny, a koszt tego badania może wchodzić w koszt różnych świadczeń ambulatoryjnych (zgodnie z załącznikiem nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.)

W analizie dodatkowej I przyjęto, że roczny koszt badań diagnostycznych w programie lekowym leczenia niwolumabem będzie równy rocznemu kosztowi diagnostyki w programie leczenia wemurafenibem. Jest to założenie konserwatywne, najprawdopodobniej zawyżające koszty (z perspektywy NFZ) diagnostyki w programie lekowym leczenia niwolumabem; w porównaniu do kosztu z analizy podstawowej, gdzie przyjęty w analizie podstawowej koszt diagnostyki w programie lekowym leczenia niwolumabem jest potencjalnie zawyżony, należy stwierdzić, że koszt przyjęty w analizie dodatkowej I, jest również potencjalnie zawyżony (gdyż nie uwzględnia odjęcia kosztu oznaczenia mutacji BRAF).

Wobec powyżej opisanych wątpliwości w ocenie dokładności oszacowań przyjętych ryczałtów za diagnostykę w programie lekowym leczenia niwolumabem, autorzy niniejszej analizy przeprowadzili oszacowanie własne kosztu badań diagnostycznych i monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem. Rzeczone oszacowanie zostało uwzględnione w analizie dodatkowej II.

Oszacowanie własne oparto na wycenie przez płatnika publicznego (NFZ) świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. W pierwszym etapie oszacowania własnego wyszczególniono wszystkie badania przewidywane w ramach programu lekowego leczenia niwolumabem [9]. Poszczególnym badaniom przypisano odpowiednie procedury z *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* (załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.) lub świadczenia diagnostyczne kosztochłonne z *KATALOGU ZAKRESÓW AMBULATORYJNYCH ŚWIADCZEŃ DIAGNOSTYCZNYCH KOSZTOCHŁONNYCH* (załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.) Procedury z *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* zgrupowano w grupy procedur, możliwe do rozliczenia w ramach kontraktu z płatnikiem publicznym

w ramach specjalistycznych świadczeń ambulatoryjnych (załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.) Specjalistycznym świadczeniom ambulatoryjnym przyporządkowano stosowną liczbę punktów w oparciu o załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. Punkty przemnożono przez cenę punktu rozliczeniowego oraz liczbę poszczególnych specjalistycznych świadczeń ambulatoryjnych rozliczanych w rozważanym okresie czasu. Świadczeniom diagnostycznym kosztochłonnym przypisano stosowną liczbę punktów w oparciu o załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r., natomiast punkty przemnożono przez cenę punktu rozliczeniowego oraz liczbę poszczególnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnnych w rozważanym okresie czasu. Szczegóły obliczeń wraz z komentarzami i wyjaśnieniami przedstawiono w poniższych tabelach:

- Tabela 107 (str. 197) przedstawia oszacowanie własne kosztu badań diagnostycznych przy kwalifikacji do programu lekowego leczenia niwolumabem;
- Tabela 108 (str. 199) przedstawia oszacowanie własne kosztu badań monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem;
- Tabela 109 (str. 201) przedstawia oszacowanie kosztu jednostkowego badań diagnostycznych: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny.

Tabela 106 przedstawia zestawienie oszacowania własnego z kosztami aktualnych kosztów w programach leczenia wemurafenibem, dabrafenibem oraz ipilimumabem. Oszacowania własne wskazały na koszt zbliżony do kosztu przyjętego w analizie ekonomicznej (gdzie przyjęto koszt dla wemurafenibu pomniejszony o koszt oznaczenia mutacji BRAF). Przyjęto, że oszacowany koszt własny będzie taki sam w kolejnych latach leczenia w ramach programu lekowego leczenia niwolumabem.

Tabela 106. Koszty diagnostyki i monitorowania w programach lekowych niwolumabu - zestawienie z kosztami aktualnych kosztów w programach leczenia wemurafenibem, dabrafenibem oraz ipilimumabem

Program lekowy	łączy koszt roczny diagnostyki i monitorowania
Program lekowy leczenia wemurafenibem	5 274,88 zł ³
Program lekowy leczenia dabrafenibem	6 063,20 zł ³
Program lekowy leczenia ipilimumabem	1 406,08 zł ³
Program lekowy leczenia niwolumabem (oszacowanie własne)	4 911,07 zł (=1 497,55 zł + 413,52 zł)
Program lekowy leczenia niwolumabem (analiza podstawowa: koszt dla wemurafenibu minus koszt oznaczenia mutacji BRAF)	4 906,55 zł (= 5 274,88 zł - 368,33 zł)

¹ szczegóły przedstawia Tabela 107 (str. 197);

² szczegóły przedstawia Tabela 108 (str. 199);

³ zobacz Tabela 14, str. 44.

Tabela 107. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych przy kwalifikacji do programu lekowego leczenia niwolumabem

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki przy kwalifikacji ¹	Procedura	ICD-9	Grupa zabiegowa, w skład której wchodzi procedura	Świadczenia ambulatoryjne możliwe do rozliczenia	Wycena procedur i punktu	Koszt procedury
1) histologiczne potwierdzenie czerniaka	Biopsja skóry/ tkanki podskórnej ²	86.11 ²	Z103 Świadczenia zabiegowe - grupa 103 ² Z1 Procedury dodatkowe ² (aby rozliczyć Z92 Świadczenia zabiegowe - grupa 92	Zsumowane grupy zabiegowe: W1 Lista podstawowa: 15 procedur W2 Badania dodatkowe - grupa 1: 1 procedura Z103 Świadczenia zabiegowe - grupa 103: 1 procedura	W12: 7 pkt. ⁶ W42: 15,5 pkt. ⁶ Z103: 15 pkt. ⁶ Wycena punktu: 1 pkt. = 11,87 zł ⁷	Koszt procedur: W12: 83,09 zł ⁸ W42: 183,99 zł ⁸ W103: 178,05 zł ⁸ Koszt TK i MRI: TK: 478,04 zł ³ MRI: 837,49 zł ³
	Badanie histopatologiczne (Procedura dodatkowa (Y90) ²)	Nie dotyczy	wymagane jest wskazanie co najmniej 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z92 oraz co najmniej 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy Z1) ²	Procedury możliwe do rozliczenia w ramach list podstawowych⁵: (podkreślono warunki spełnione do rozliczenia świadczenia) W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu <u>konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1</u> lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5	Wycenę TK i MRI przedstawia Tabela 109 (str. 201.)	Łączny koszt procedur. Przyjęto, że mają miejsce dwie wizyty ambulatoryjne: 1. wizyta, w ramach której zlecone zostają badania (przyjęto, że jest to świadczenie W42). Koszt wizyty 1. wynosi: 183,99 zł; 2. wizyta, w ramach której rozliczone zostaną niektóre świadczenia nie rozliczone w ramach wizyty pierwszej, i w ramach której wyniki badań zostaną poddane analizie (przyjęto, że jest to świadczenie W12). Koszt wizyty 2. wynosi: 83,09 zł. Należy również doliczyć koszt histologicznego potwierdzenia czerniaka (uwzględniono koszt biopsji; świadczenie Z103; koszt 178,05 zł).
2) diagnostyka obrazowa adekwatna do sytuacji klinicznej: RTG kłp, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórce)	Rtg klatki piersiowej ²	87.440 ²	W2 Badania dodatkowe - grupa 1 ²	W42 Świadczenie pierwszorazowe 3-go typu konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3 lub konieczne wykazanie od 3 do 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5		
	TK ³	Nie dotyczy	Nie dotyczy	konieczne wykazanie co najmniej 2 procedur z listy W2 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W3		
	MRI ³	Nie dotyczy	Nie dotyczy	konieczne wykazanie od 3 do 4 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5		
	USG (różne lokalizacje) ²	-	W1 Lista podstawowa ²	konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W7 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 oraz co najmniej jednej procedury z listy W8		
3) pomiar masy ciała	Wizyta ambulatoryjna ⁴			konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W2		
4) pełne badanie przedmiotowe	Wizyta ambulatoryjna ⁴					
5) ocena sprawności w skali ECOG	Wizyta ambulatoryjna ⁴					
6) badania laboratoryjne: a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek	Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) ²	C55 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Płytki krwi – liczba (pod warunkiem, że jest to jedyny cel badania) ²	C6 ²	W1 Lista podstawowa ²			
6) badania laboratoryjne:	Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) ²	I17 ²	W1 Lista podstawowa ²			Koszt badań TK i MRI zosta-

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki przy kwalifikacji ¹	Procedura	ICD-9	Grupa zabiegowa, w skład której wchodzi procedura	Świadczenia ambulatoryjne możliwe do rozliczenia	Wycena procedur i punktu	Koszt procedury
b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia, magnezu, TSH i wolna T4)	Aminotransferaza asparaginianowa (AST) ²	I19 ²	W1 Lista podstawowa ²			je doliczony do kosztu grup zabiegowych. Przyjęto, że w związku z podejrzeniem zaawansowanego stadium czerniaka (III lub IV stadium) przeprowadzone zostaje badanie TK (u 80% pacjentów) lub MRI (u 80% pacjentów). Łączny koszt TK i MRI wynosi: 1 052,42 zł (obliczone jako TK: 80% x 478,04 zł + MRI: 80% x 837,49 zł) Łączny koszt diagnostyki wynosi: 1 497,55 zł (obliczone jako: 445,13 zł + 1 052,42 zł)
	Bilirubina całkowita ²	I89 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Kreatynina ²	M37 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Glukoza ²	L43 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) ²	K33 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Sód (Na) ²	O35 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Potas (K) ²	N45 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Wapń całkowity (Ca) ²	O77 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Magnez całkowity (Mg) ²	M87 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Hormon tyreotropowy (TSH) ²	L69 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Tyroksyna wolna (FT4) ²	O69 ²	W1 Lista podstawowa ²			

¹ na podstawie projektu programu lekowego [9];

² na podstawie załącznika nr 2 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r.

³ zobacz Tabela 109, str. 201.

⁴ przyjęto, że badanie wchodzi w koszt wizyty ambulatoryjnej (nie jest wycenione odrębnie);

⁵ w oparciu o załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁶ w oparciu o załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁷ średnia cena punktu w województwie mazowieckim w 2015 r. [19];

⁸ iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

Tabela 108. Oszacowanie kosztu badań monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki przy kwalifikacji ¹	Procedura	ICD-9	Grupa zabiegowa, w skład której wchodzi procedura	Świadczenia ambulatoryjne możliwe do rozliczenia	Wycena procedur i punktu	Koszt procedury
Monitorowanie leczenia 7) diagnostyka obrazowa: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w skórze i tkance podskórnej) – po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji	TK ³	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zsumowane grupy zabiegowe: W1 Lista podstawowa: 15 procedur Procedury możliwe do rozliczenia⁵: (podkreślono warunki spełnione do rozliczenia świadczenia) W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu <u>konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1</u> lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5	W12: 7 pkt. ⁶ Wycena punktu: 1 pkt. = 11,87 zł ⁷ Wycenę TK i MRI przedstawia Tabela 109 (str. 201.)	Koszt procedur: W12: 83,09 zł ⁸ Koszt TK i MRI: TK: 478,04 zł ³ MRI: 837,49 zł ³ Łączny koszt procedur. Przyjęto, że mają miejsce dwie wizyty ambulatoryjne: 1. wizyta, w ramach której zlecone zostają badania (przyjęto, że jest to świadczenie W12). Koszt wizyty 1. wynosi: 83,09 zł. 2. wizyta kolejna, w ramach której rozliczone zostaną niektóre świadczenia nie rozliczone w ramach wizyty pierwszej, i w ramach której wyniki badań zostaną poddane analizie (przyjęto, że jest to świadczenie W12). Koszt wizyty 2. wynosi: 83,09 zł. Zgodnie z zapisami programu lekowego leczenia niwolumabem badania laboratoryjne powinny być przeprowadzane co 6 tygodni, co w skali roku wymaga przeprowadzenia 8,7 badań (52 tygodnie / 6 tygodni). Łączny koszt grup zabiegowych to 1 440,23 zł (=2* 83,09 zł*8,7 razy/rok) Koszt badań TK i MRI zostaje doliczony do kosztu grup zabiegowych. Przyjęto, że w związku z zaawansowanym stadium czerniaka (III lub IV stadium) przeprowadzone zostaje badanie TK (u 50% pacjentów) lub MRI (u 50% pacjentów). TK lub MRI powinno być przeprowadzone po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji, wobec czego przyjęto 3 badania w skali roku. Łączny koszt TK i MRI wynosi: 1 973,30 zł (obliczone jako 3*(50% x 478,04 zł + 50% x 837,49 zł))
	MRI ³	Nie dotyczy	Nie dotyczy			
	USG (różne lokalizacje) ²	-	W1 Lista podstawowa ²			
8) pełne badanie przedmiotowe	Wizyta ambulatoryjna ⁴					
9) badania laboratoryjne: a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek	Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów) ²	C55 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Płytki krwi – liczba (pod warunkiem, że jest to jedyny cel badania) ²	C6 ²	W1 Lista podstawowa ²			
9) badania laboratoryjne: b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina całkowita, kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia, magnezu, TSH i wolna T4)	Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT) ²	I17 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Aminotransferaza asparaginianowa (AST) ²	I19 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Bilirubina całkowita ²	I89 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Kreatynina ²	M37 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Glukoza ²	L43 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Dehydrogenaza mleczanowa (LDH) ²	K33 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Sód (Na) ²	O35 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Potas (K) ²	N45 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Wapń całkowity (Ca) ²	O77 ²	W1 Lista podstawowa ²			
	Magnez całkowity (Mg) ²	M87 ²	W1 Lista podstawowa ²			

Zapisy programu lekowego w zakresie diagnostyki przy kwalifikacji ¹	Procedura	ICD-9	Grupa zabiegowa, w skład której wchodzi procedura	Świadczenia ambulatoryjne możliwe do rozliczenia	Wycena procedur i punktu	Koszt procedury
	Hormon tyreotropowy (TSH) ²	L69 ²	W1 Lista podstawowa ²			Łączny roczny koszt monitorowania wynosi: 3 413,52 zł (obliczone jako: 1 440,23 zł + 1 973,30 zł)
	Tyroksyna wolna (FT4) ²	O69 ²	W1 Lista podstawowa ²			
10) ocena zdarzeń niepożądanych i adekwatna diagnostyka	Trudne do oszacowania; zależne od działania niepożądanego; rozliczane odrębnymi świadczeniami.					

¹ na podstawie projektu programu lekowego [9];

² na podstawie załącznika nr 2 do zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r.

³ zobacz Tabela 109, str. 201.

⁴ przyjęto, że badanie wchodzi w koszt wizyty ambulatoryjnej (nie jest wycenione odrębnie);

⁵ w oparciu o załącznik nr 7 do zarządzenia nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁶ w oparciu o załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.

⁷ średnia cena punktu w województwie mazowieckim w 2015 r. [19];

⁸ iloczyn liczby punktów i wyceny punktu.

Tabela 109. Oszacowanie kosztu jednostkowego badań diagnostycznych: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny

Ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne	Kod świadczenia ¹	Wykaz świadczeń w ramach zakresu ¹	Wartość punktowa świadczenia ¹ [pkt.]	Uwagi ¹	Cena punktu ² [zł/pkt.]	Koszt świadczenia jednostkowego ³ [zł]	Koszt świadczenia jednostkowego ⁴ [zł]
badania tomografii komputerowej (TK)	5.03.00.00 00025	TK: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	18	Badanie głowy obejmuje wszystkie struktury wewnątrzczaszkowe. Ponadto, w ramach tej procedury, w zależności od wskazań medycznych, wykonuje się:	11,87	213,66	
	5.03.00.00 00094	TK: badanie głowy ze wzmocnieniem kontrastowym	25	TK okolicy szczękowo-twarzowej bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym , bez i ze wzmocnieniem kontrastowym;	11,87	296,75	
	5.03.00.00 00027	TK: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	30	TK stawów skroniowo-zuchwowych bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym;	11,87	356,10	
	5.03.00.00 00098	TK głowy bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	35	TK kości skroniowej bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK siódła lub tylnej jamy bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK podstawy czaszki bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK oczodołów bez wzmocnienia kontrastowego, ze wzmocnieniem kontrastowym, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym.	11,87	415,45	
	5.03.00.00 00070	TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	30		11,87	356,10	478,04
	5.03.00.00 00095	TK: badanie innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	40		11,87	474,80	
	5.03.00.00 00071	TK: innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	45	TK szyi - badanie szyi obejmuje wszystkie struktury (tkanki miękkie) szyi;	11,87	534,15	
	5.03.00.00 00096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego	45	TK klatki piersiowej - badanie obejmuje wszystkie struktury klatki piersiowej;	11,87	534,15	
	5.03.00.00 00097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	60	TK jamy brzusznej lub miednicy małej - badanie obejmuje wszystkie struktury jamy brzusznej lub wszystkie struktury miednicy małej;	11,87	712,20	
	5.03.00.00 00073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	65	TK kończyny - badanie obejmuje określoną okolicę anatomiczną kończyny. Badanie obejmuje badanie tkanek miękkich i układu kostno-stawowego.	11,87	771,55	
5.03.00.00 00099	TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym	50		11,87	593,50		
badania rezonansu magnetycznego	5.03.00.00 00075	MR: badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego	45	Badanie głowy obejmuje wszystkie struktury mózgowia z klinicznie uzasadnionymi sekwencjami. Ponadto, w ramach tej procedury, w	11,87	534,15	837,49

Ambulatoryjne świadczenie diagnostyczne	Kod świadczenia ¹	Wykaz świadczeń w ramach zakresu ¹	Wartość punktowa świadczenia ¹ [pkt.]	Uwagi ¹	Cena punktu ² [zł/pkt.]	Koszt świadczenia jednostkowego ³ [zł]	Koszt świadczenia jednostkowego ⁴ [zł]
tycznego (RM)							
	5.03.00.00 00078	MR: badanie głowy bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	60	zależności od wskazań medycznych, wykonuje się: <u>RM twarzoczaszki ogólne</u> bez wzmocnienia kontrastowego, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; <u>RM oczodołu</u> bez wzmocnienia kontrastowego, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; <u>RM kości skroniowych</u> bez wzmocnienia kontrastowego, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; <u>RM przysadki</u> bez wzmocnienia kontrastowego, bez i ze wzmocnieniem kontrastowym).	11,87	712,2	
	5.03.00.00 00076	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego	55	TK szyi - badanie szyi obejmuje wszystkie struktury (tkanki miękkie) szyi; TK klatki piersiowej - badanie obejmuje wszystkie struktury klatki piersiowej; TK jamy brzusznej lub miednicy małej - badanie obejmuje wszystkie struktury jamy brzusznej lub wszystkie struktury miednicy małej;	11,87	652,85	
	5.03.00.00 00079	MR: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	70	TK kończyny - badanie obejmuje określoną okolicę anatomiczną kończyny. Badanie obejmuje badanie tkanek miękkich i układu kostno-stawowego.	11,87	830,90	
	5.03.00.00 00100	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	65	-	11,87	771,55	
	5.03.00.00 00101	MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	80	-	11,87	949,60	
	5.03.00.00 00102	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	85	-	11,87	1008,95	
	5.03.00.00 00103	MR: badanie dwóch okolic anatomicznych ¹⁾ innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	100	-	11,87	1 187,00	
	5.03.00.00 00105	badanie bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym - MR	75	-	11,87	890,25	

¹ W oparciu o załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.; pisownia oryginalna;

² średnia cena punktu w województwie mazowieckim w 2015 r. [19];

³ iloczyn wartości punktowej świadczenia i ceny punktu;

⁴ średnia arytmetyczna.

15. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).....	16
Tabela 2. Sekwencje schematów leczenia w polskiej praktyce klinicznej: 1. i 2. linia leczenia	25
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; 1. linia leczenia	28
Tabela 4. Obliczenie różnicy median w przeżyciu całkowitym pomiędzy niwolumabem i wemurafenibem w oparciu o wyniki analizy klinicznej.....	34
Tabela 5. Obliczenie różnicy median w przeżyciu całkowitym pomiędzy niwolumabem i dabrafenibu w oparciu o wyniki analizy klinicznej.....	35
Tabela 6. Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u ≥10% pacjentów; NIVO vs DTIC (Robert 2014)	38
Tabela 7. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs DTIC.....	40
Tabela 8. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; NIVO vs WEM.....	40
Tabela 9. Utrata pacjentów z badania ogółem; NIVO vs DAB	40
Tabela 10. Wyznaczenie kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Opdivo®.....	41
Tabela 11. Koszty jednostkowe (1 mg) leków aktualnie stosowanych w leczeniu czerniaka w ramach programów lekowych albo chemioterapii	42
Tabela 12. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych w leczeniu czerniaka	43
Tabela 13. Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w chemioterapii	43
Tabela 14. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych.....	44
Tabela 15. Zestawienie zapisów programów lekowych dedykowanych chorym na czerniaka.....	45
Tabela 16. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach programów lekowych.....	48
Tabela 17. Miesięczny koszt badań diagnostycznych w ramach chemioterapii	48
Tabela 18. Jednostkowe koszty leczenia trombocytopenii i neutropenii	48
Tabela 19. Kalkulacje miesięcznych kosztów refundacji leków i kosztów podania leków według poszczególnych schematów leczenia.....	50
Tabela 20. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-066).....	52
Tabela 21. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego	53
Tabela 22. Sekwencje schematów leczenia w praktyce klinicznej; 2. linia leczenia	54
Tabela 23. Charakterystyka pacjentów rozpoczynających leczenie w modelu; 2+. linia leczenia	56
Tabela 24. Zestawienie wyników analizy klinicznej: skuteczność kliniczna (zdarzenia typu „czas do wystąpienia”): NIVO vs IPI (2. linia leczenia).....	57
Tabela 25. Zestawienie danych – bezpieczeństwo (utrata pacjentów z badania): NIVO vs IPI.....	60
Tabela 26. Parametry wieloczynnikowego modelu dla użyteczności (na podstawie badania CA209-037)	62
Tabela 27. Wartości minimalne oraz maksymalna użyteczności u chorych na czerniaka odnalezione w ramach przeglądu systematycznego	63
Tabela 28. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; 1. linia leczenia	65
Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu; 2. linia leczenia	68
Tabela 30. Zestawienie wyników zdrowotnych – 1. linia leczenia (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza podstawowa	71

Tabela 31. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza podstawowa.....	72
Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza podstawowa.....	73
Tabela 33. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza podstawowa.....	73
Tabela 34. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa I.....	74
Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza dodatkowa I.....	75
Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza dodatkowa I.....	75
Tabela 37. Zestawienie kosztów – 1. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa II.....	76
Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant z RSS; analiza dodatkowa II.....	77
Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej; 1. linia leczenia, wariant bez RSS; analiza dodatkowa II.....	77
Tabela 40. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 1. linii leczenia.....	79
Tabela 41. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla niwolumabu w ramach analizy wrażliwości; 1. linia leczenia, wariant z RSS.....	81
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(-).....	82
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(-).....	86
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+) i BRAF(-).....	90
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+) i BRAF(-).....	94
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+).	98
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+)... ..	103
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS, BRAF(+).	107
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant bez RSS, BRAF(+).	112
Tabela 50. Zestawienie wyników zdrowotnych – 2. linia leczenia (wyniki w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	116
Tabela 51. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta).....	116
Tabela 52. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia.....	116
Tabela 53. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa I.....	117
Tabela 54. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia; analiza dodatkowa I.....	117
Tabela 55. Zestawienie kosztów – 2. linia leczenia (koszty w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego pacjenta); analiza dodatkowa II.....	118
Tabela 56. Wyniki analizy ekonomicznej; 2. linia leczenia; analiza dodatkowa II.....	118
Tabela 57. Zestawienie wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości dla 2. linii leczenia.....	119
Tabela 58. Koszty oraz wyniki zdrowotne dla niwolumabu w ramach analizy wrażliwości; 2. linia leczenia.....	120
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS.....	121
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS.....	125
Tabela 61. Kryteria oceny leków onkologicznych według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne.....	130
Tabela 62. Sumaryczna ocena niwolumabu według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne.....	133
Tabela 63. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600 (BRAF(+)).....	142

Tabela 64. Wyniki badania ankietowego: aktualnie stosowane schematy w 1. linii oraz w 2. linii leczenia (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600 (BRAF(-)).....	143
Tabela 65. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów z mutacją genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)” (BRAF(+))	144
Tabela 66. Wyniki badania ankietowego: prognoza w zakresie schematów leczenia stosowanych w 1. linii oraz w 2. linii (w zależności od zastosowanej 1. linii leczenia) u pacjentów bez mutacji genu BRAF V600, po wprowadzeniu programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH NIWOLUMABEM (ICD-10 C43)” (BRAF(-)).....	145
Tabela 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed	146
Tabela 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Embase</i>	147
Tabela 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i>	147
Tabela 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i>	147
Tabela 71. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Medline</i> przez PubMed.....	150
Tabela 72. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Embase</i>	150
Tabela 73. Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Cochrane</i>	151
Tabela 74. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i>	151
Tabela 75. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	153
Tabela 76. Limit refundacji produktów leczniczych zawierających dakarbazynę	158
Tabela 77. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib)	158
Tabela 78. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib)	159
Tabela 79. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab)	159
Tabela 80. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktów leczniczych zawierających karboplatinę	161
Tabela 81. Limit refundacji opakowania jednostkowego produktów leczniczych zawierających paklitaksel.....	164
Tabela 82. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dakarbazyny, badanie CA209-066	170
Tabela 83. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dakarbazyny, badanie CA209-066	170
Tabela 84. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003.....	171
Tabela 85. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badania CA209-066 i CA209-003.....	172
Tabela 86. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066.....	173
Tabela 87. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie CA209-066.....	174
Tabela 88. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o porównanie pośrednie NIVO vs WEM.....	175
Tabela 89. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o porównanie pośrednie NIVO vs WEM.....	175
Tabela 90. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o badanie BRIM-3.....	175
Tabela 91. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla wemurafenibu w oparciu o badanie BRIM-3.....	176
Tabela 92. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dabrafenibu	177
Tabela 93. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dabrafenibu	177

Tabela 94. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla dabrafenibu w oparciu o badanie BREAK-3.....	178
Tabela 95. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla dabrafenibu w oparciu o badanie BREAK-3.....	178
Tabela 96. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie 003	179
Tabela 97. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla niwolumabu w oparciu o badanie 003	180
Tabela 98. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych OS wyznaczonych dla ipilimumabu w oparciu o badanie Hodi 2010 (CA184-002)	180
Tabela 99. Wartości parametrów dla krzywych parametrycznych PFS wyznaczonych dla ipilimumabu w oparciu o badanie Hodi 2010 (CA184-002)	181
Tabela 100. Śmiertelność w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego)	184
Tabela 101. Koszt oznaczenia mutacji BRAF (ceny rynkowe w Polsce)	186
Tabela 102. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 1. linia leczenia; wariant bez RSS	187
Tabela 103. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 1. linia leczenia; wariant z RSS	189
Tabela 104. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 2. linia leczenia; wariant bez RSS	191
Tabela 105. Wyniki analizy progowej według okoliczności, o których mowa w art. 13. Ustawy o refundacji; 2. linia leczenia; wariant z RSS	192
Tabela 106. Koszty diagnostyki i monitorowania w programach lekowych niwolumabu - zestawienie z kosztami aktualnych kosztów w programach leczenia wemurafenibem, dabrafenibem oraz ipilimumabem	196
Tabela 107. Oszacowanie kosztu badań diagnostycznych przy kwalifikacji do programu lekowego leczenia niwolumabem	197
Tabela 108. Oszacowanie kosztu badań monitorujących w programie lekowym leczenia niwolumabem	199
Tabela 109. Oszacowanie kosztu jednostkowego badań diagnostycznych: tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny	201

16. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat modelu służącego symulacji przebiegu życia chorego z czerniakiem	23
Wykres 2. Zestawienie krzywej Kaplana-Meiera PFS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera; niwolumab, 1. linia leczenia.....	30
Wykres 3. Zestawienie krzywej Kaplana-Meiera OS oraz krzywych najlepiej dopasowanych w zależności od konstrukcji krzywej Kaplana-Meiera; niwolumab, 1. linia leczenia.....	31
Wykres 4. Zestawienie parametrycznych krzywych PFS i OS w 1. linii leczenia: niwolumab vs dakarbazyna	32
Wykres 5. 1. linia leczenia: PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF).....	37
Wykres 6. 1. linia leczenia: OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF).....	37
Wykres 7. 2. linia leczenia: OS, PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, IPI).....	59
Wykres 8. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS	84
Wykres 9. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant z RSS	85
Wykres 10. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	88
Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DTIC, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	89
Wykres 12. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS	92
Wykres 13. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant z RSS	93
Wykres 14. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	96
Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs komparator uśredniony, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	97
Wykres 16. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS	101
Wykres 17. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant z RSS.....	102
Wykres 18. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	105
Wykres 19. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs WEM, 1. linia leczenia, wariant bez RSS.....	106
Wykres 20. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS	110
Wykres 21. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant z RSS	111
Wykres 22. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	114
Wykres 23. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs DBF, 1. linia leczenia, wariant bez RSS	115
Wykres 24. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS.....	123
Wykres 25. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant z RSS	124
Wykres 26. Wyniki analizy wrażliwości: ICUR, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS.....	127
Wykres 27. Wyniki analizy wrażliwości: ICER, NIVO vs IPI, 2. linia leczenia, wariant bez RSS	128
Wykres 28. Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, DTIC, WEM, DBF), 1. linia leczenia	167
Wykres 29. Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, DTIC, WEM, DBF), 1. linia leczenia	167
Wykres 30. Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, IPI), 2+ linia leczenia	168
Wykres 31. Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej i wykorzystanych w analizie ekonomicznej (NIVO, IPI), 2+ linia leczenia	168
Wykres 32. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dakarbazyna, badanie CA209-066.....	170
Wykres 33. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dakarbazyna, badanie CA209-066	171

Wykres 34. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badania CA209-066 i CA209-003	172
Wykres 35. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badania CA209-066 i CA209-003	173
Wykres 36. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CA209-066	174
Wykres 37. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie CA209-066	174
Wykres 38. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: wemurafenib, badanie BRIM-3	176
Wykres 39. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: wemurafenib, badanie BRIM-3	177
Wykres 40. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: dabrafenib, badanie BREAK-3	178
Wykres 41. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie 003	179
Wykres 42. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: niwolumab, badanie 003	180
Wykres 43. Krzywa Kaplana-Meiera OS oraz dopasowane krzywe parametryczne: ipilimumab, badanie <i>Hodi 2010</i> (CA184-002)	181
Wykres 44. Krzywa Kaplana-Meiera PFS oraz dopasowane krzywe parametryczne: ipilimumab, badanie <i>Hodi 2010</i> (CA184-002)	182
Wykres 45. 1. linia leczenia: PFS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu (NIVO, DTIC, WEM, DBF) w analizie wrażliwości	182
Wykres 46. 1. linia leczenia: OS - zestawienie parametrycznych krzywych w modelu NIVO, DTIC, WEM, DBF) w analizie wrażliwości	183
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	149
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	152

17. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
- █ [REDACTED]
- █ [REDACTED]
- █ [REDACTED]
8. 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.
<http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>, data dostępu 2014-11-06
9. Projekt programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem (ICD-10 C43)”. Materiały niepublikowane, dokument udostępniony przez firmę BMS, stan na dzień 11.12.2015 r.
10. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf, data dostępu 28.07.2015
11. Opis programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY (ICD-10 C43)”; wemurafenib. Załącznik B.48 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
12. Opis programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY (ICD-10 C43)”; dabrafenib. Załącznik B.72 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
13. Opis programu lekowego „LECZENIE CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH IPILIMUMABEM (ICD-10 C43)”; ipilimumab. Załącznik B.59 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27).
14. Kryteria wykonania porady z okresową oceną skuteczności chemioterapii. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 50/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2014 r.
15. Rutkowski P, Wysocki PJ (red.). Czerniaki skóry. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.
http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory.pdf, data dostępu 03.03.2015 r.
16. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30.

19. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 15.07.2015 r.
20. Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ.
21. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.
22. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. CZĘŚĆ A. Załącznik do zarządzenia nr 25/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 maj 2015 r.
23. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog leków refundowanych stosowanych w ramach wspomagającego leczenia chorych na nowotwory. CZĘŚĆ B. Załącznik do zarządzenia nr 25/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 maj 2015 r.
24. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog świadczeń podstawowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik do zarządzenia nr 20/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 kwietnia 2015 r.
25. Narodowy Fundusz Zdrowia. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 50/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2014 r.
26. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do marca 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6701.html>, data dostępu 04.08.2015 r.
27. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6698.html>, data dostępu 04.08.2015 r.
28. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do lutego 2014 r. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6146.html> data dostępu 04.08.2015 r.
29. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf, data dostępu 28.07.2015
30. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf® (wemurafenib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf, data dostępu 28.07.2015
31. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (ipilimumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf, data dostępu 28.07.2015
32. Askew RL, Swartz RJ, Xing Y, Cantor SB, Ross MI, Gershenwald JE, Palmer JL, Lee JE, Cormier JN. Mapping FACT-melanoma quality-of-life scores to EQ-5D health utility weights. Value Health; 2011; 14; 6; 900-906.
33. Batty A, Winn B, Pericleous L, Rowen D, Lee D, Nikoglou T. A comparison of general population and patient utility values for advanced melanoma. Ann Oncol; 2012; 23. ix372 (poster konferencyjny)
34. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. Br J Cancer 2009; 101; 3; 387-389.
35. Coleman King SM, Bonaccorsi P, Bendeck S, Hadley J, Puttgen K, Kolm PG, Veledar E, Lawson D, Chen SC. Melanoma quality of life: Pilot study using utility measurements. Arch Dermatol; 2011; 147; 3; 353-354.

36. Cormier JN, Xing Y, Ding M, Cantor SB, Salter KJ, Lee JE, Mansfield PF, Gershenwald JE, Ross MI. Cost effectiveness of adjuvant interferon in node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2007; 25; 17; 2442-2448.
37. Crott R. Cost effectiveness and cost utility of adjuvant interferon (alpha) in cutaneous melanoma: A review. *Pharmacoeconomics*; 2004; 22; 9; 569-580.
38. Crott R, Ali F, Burdette-Radoux S. Cost-utility of adjuvant high-dose interferon alpha therapy in stage III cutaneous melanoma in Quebec. *Value Health* 2004 Jul; 7; 4; 423-432.
39. Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS ONE*; 2014; 9; 9.
40. Delea TE, Amdahl J, Wang A, Amonkar MM, Thabane M. Cost Effectiveness of Dabrafenib as a First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in Canada. *Pharmacoeconomics*; 2014; Apr; 33(4):367-80.
41. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes*; 2014; 12; 1.
42. Hillner BE, Kirkwood JM, Atkins MB, Johnson ER, Smith TJ. Economic analysis of adjuvant interferon alfa-2b in high-risk melanoma based on projections from Eastern Cooperative Oncology Group 1684. *J Clin Oncol* 1997; 15; 6; 2351-2358.
43. Hillner B. Cost-effectiveness assessment of interferon alfa-2b as adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1998; 34(Supplement 3); S18-S21.
44. Mooney MM, Mettlin C, Michalek AM, Petrelli NJ, Kraybill WG. Life-long screening of patients with intermediate-thickness cutaneous melanoma for asymptomatic pulmonary recurrences: a cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 80(6); 1052-1064.
45. Shih V, Ten Ham RM, Bui CT, Tran DN, Ting J, Wilson L. Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of braf v600e metastatic melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Skin Cancer*; 2015; Article ID 505302; 1-8.
46. Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain J, Cornelis F, Bertrand C, Legrand N, Deguel-dre J, Thomas L, Legrand C, Lambert J, Haagsma J, Speybroeck N. Health-related quality of life in patients with melanoma expressed as utilities and disability weights. *Br J Dermatol* 2014; 171; 6; 1443-1450.
47. Chapman P. et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30; 364(26): 2507–2516.
48. McArthur G. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):323-32
49. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1020-30.
50. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54.
51. Hodi FS, Sznol M, Kluger HM, et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 9002) <http://meetinglibrary.asco.org/content/125578-144>, data dostępu 06.08.2015 r.
52. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375-84.
53. BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy. Interim Clinical Study Report for Study CA209037. Materiały niepublikowane, udostępnione przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
54. Larkin J. et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. Published online May 21, 2015.
55. Johnston KM, McPherson E, Osenenko K, Vergidis J, Levy AR, Peacock S. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Apr;15(2):229-42.

56. Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, et al. Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 10;27(17):2823-30.
57. Paly VF, Baker T, Gilloteau I, Orsini L, Briggs A. Long-term survival extrapolation for nivolumab (anti-PD-1) in advanced melanoma (AM) from trial data: A response-stratified approach. EADO2015-ABSTRACTS-1206. Abstrakt udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.
58. Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, Gast A, Sucker A, Mueller-Berghaus J, Rittgen W, Hemminki K, Becker JC, Kumar R, Schadendorf D. B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis. *PLoS One*. 2007 Feb 21;2(2):e236.
59. Saint-Jean M et al. Younger age at the time of first metastasis in BRAF-mutated compared to BRAF wild-type melanoma patients. *Oncol Rep*. 2014 Aug;32(2):808-14. doi: 10.3892/or.2014.3265. Epub 2014 Jun 13.
60. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, Hughes TM, Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.
61. Chang DZ. et al. Clinical significance of BRAF mutations in metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine* 2004, 2:46
62. Kumar R. et al. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2003 Aug 15;9(9):3362-8.
63. Edlundh-Rose E. et al. NRAS and BRAF mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing. *Melanoma Res*. 2006 Dec;16(6):471-8.
64. Larkin J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34.
65. Shahabi V, Whitney G, Hamid O, Schmidt H, Chasalow SD, Alaparthi S, Jackson JR. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother*. 2012 May;61(5):733-7.
66. Postow M. et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2006-2017.
67. Robert C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. April 19, 2015
68. Birkeland E, Busch C, Berge EO, Geisler J, Jönsson G, Lillehaug JR, Knappskog S, Lønning PE. Low BRAF and NRAS expression levels are associated with clinical benefit from DTIC therapy and prognosis in metastatic melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2013 Oct;30(7):867-76. doi: 10.1007/s10585-013-9587-4. Epub 2013 May 15
69. Meckbach D, Keim U, Richter S, Leiter U, Eigentler TK, Bauer J, Pflugfelder A, Büttner P, Garbe C, Weide B. BRAF-V600 mutations have no prognostic impact in stage IV melanoma patients treated with monochemotherapy. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e89218
70. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Tablice trwania życia 1990-2013. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2013.zip&sys=trwanie>, data dostępu 11.08.2015 r.
71. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *Journal of Clinical* 31, 2013 (suppl; abstr 9013).
72. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 28;380(9839):358-65. ncolgy, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: 9013.
73. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 9013). <http://meetinglibrary.asco.org/content/110742-132>, <http://meetinglibrary.asco.org/content/80856?media=vm&poster=1>, data dostępu 21.08.015 r.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
76. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma version 3 2015.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, data dostępu 19.08.2015 r.
77. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma; The New England Journal of Medicine, 2010 Aug 19;363(8):711- 23.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42).
81. Krzakowski M, Wysocki P, Jassem J. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycja Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, tom 11, nr 1, 9–15.
82. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T Jr, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. Ipilimumab monotherapy in patients with pre-treated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):155-64.
83. European Medicines Agency. Opdivo : EPAR - Public assessment report.
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/003985/WC500189767.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf), data dostępu 23.09.2015 r.
- [REDACTED]