

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji

Analiza ekonomiczna

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii	11
1.8 [REDACTED]	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.3 Parametry kliniczne	15
2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu	15
2.3.2 Efekty zdrowotne (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia)	15
2.3.3 Zdarzenia niepożądane	50
2.4 Użyteczności	52
2.4.1 Użyteczności według stanów zdrowia	52
2.4.2 Dekrement użyteczności związany z wiekiem	55
2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	55
2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów	56
2.5.1 Koszt pembrolizumabu	56
2.5.2 Koszty substancji stosowanych w przypadku nawrotu lokoregionalnego/przerzutów odległych	58
2.5.3 Koszt podania leków	68
2.5.4 Koszt obserwacji pacjenta	68
2.5.5 Koszt monitorowania leczenia pembrolizumabem	71
2.5.6 Koszt monitorowania leczenia w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych	72
2.5.7 Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600	75
2.5.8 Koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego	76
2.5.9 Koszt opieki terminalnej	77
2.5.10 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	79
2.6 Zestawienie parametrów	81
2.7 Zakres analizy wrażliwości	81

2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	81
2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	85
2.8	Walidacja modelu	86
2.8.1	Walidacja wewnętrzna.....	86
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	87
2.8.3	Walidacja konwergencji	96
3	Wyniki	98
3.1	Wyniki analizy podstawowej	98
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	100
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	109
4	Ograniczenia	112
5	Dyskusja	116
6	Wnioski końcowe	117
Aneks 1. Przegląd użyteczności		118
Metodyka przeglądu		118
Wyniki przeglądu		118
Omówienie włączonych badań		123
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych		129
Metodyka przeglądu		129
Wyniki przeglądu		131
Omówienie włączonych badań i wnioski		133
Aneks 3. Zestawienie parametrów		135
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel		141
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego		144
Cel i zakres badania		144
Metodyka		144
Wyniki.....		144
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych.....		149
Spis rysunków		150
Spis tabel		152
Bibliografia		155

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEK	analiza efektywności klinicznej
AIC	kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna
BIA	analiza wpływu na budżet
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DM	przerzuty odległe (ang. <i>distant metastases</i>)
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. <i>distant metastasis-free survival</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	krzywa Kaplana Meiera
LR	nawrót lokoregionalny (ang. <i>locoregional recurrence</i>)
LY	lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
MSE	błąd średniokwadratowy (ang. <i>mean squared error</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLN	polski złoty
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RF	stan wolny od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free</i>)
RFS	przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. <i>recurrence-free survival</i>)



RTG

RWE

SD

SE

TK

ToT

USG

USON



zdjęcie rentgenowskie

dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*)

odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

błąd standardowy (ang. *standard error*)

tomografia komputerowa

czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*)

ultrasonografia

United States Oncology

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

Metoda

W analizie założono finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: [REDACTED]

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości pembrolizumabu względem samej obserwacji), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).


W obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu adjuwantowym po resekcji czerniaka w stopniu IIB-C, technologię opcjonalną dla pembrolizumabu stanowi standardowe postępowanie medyczne obejmujące obserwację pacjenta.


W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Wykorzystany model jest modelem Markowa, który składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (tj. wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe i zgon), co pozwala śledzić przebieg choroby i przeżywalność pacjentów w czasie. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla obu porównywanych ramion uzyskano z badania KEYNOTE-716. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-716, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-716 z uwzględnieniem polskich norm populacyjnych. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt pembrolizumabu i substancji czynnych stosowanych w leczeniu nawrotu lokoregionalnego i przerzutów odległych), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, chirurgicznym usunięciem zmiany, opieką paliatywną, przeprowadzeniem testów BRAF V600 oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDACTED]

[REDACTED] Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.


Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz ze względu na sposób finansowania substancji stosowanych po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego bądź przerzutów odległych (refundacja w ramach programu lekowego) wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki





Podsumowanie



wykazano, że terapia pembrolizumabem jest opcją wysoce kosztowo-efektywną.

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia pembrolizumabem jest skuteczną terapią stosowaną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C, po całkowitej resekcji. Wyniki pochodzące z dużego badania RCT bezpośrednio porównującego pembrolizumab vs placebo wykazały wyższość pembrolizumabu (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby czy też wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów odległych) względem samej obserwacji. Jak wykazano w badaniu KEYNOTE-716, leczenie adjuwantowe pembrolizumabem przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej i przerzutów odległych, a tym samym do poprawy rokowania chorego. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, obecnie w Polsce w leczeniu adjuwantowym po resekcji u dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C nie jest refundowane żadne aktywne leczenie. W praktyce, we wnioskowanej populacji pacjentów, po zakończonym etapie leczenia chirurgicznego, pacjenci pozostają jedynie pod obserwacją. Refundacja pembrolizumabu, skutkowałaby wprowadzeniem pierwszej opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów, tym samym umożliwiając chorym dostęp do innowacyjnej terapii zmniejszającej ryzyko nawrotu choroby.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla pembrolizumabu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Keytruda]. Pacjenci z czerniakiem, leczeni są w Polsce w ramach programu lekowego B.59.: Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, obecnie w Polsce w leczeniu adjuwantowym po resekcji u dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C nie jest refundowane żadne aktywne leczenie. W praktyce, we wnioskowanej populacji pacjentów, po zakończonym etapie leczenia chirurgicznego, pacjenci pozostają pod ścisłą obserwacją. Do najważniejszych elementów obserwacji pacjenta należą: dokładne badanie przedmiotowe z oceną blizn po wycięciu ogniska pierwotnego i po przebytej limfadenektomii oraz ocena regionalnych węzłów chłonnych [Mariuk-Jarema 2019].

Podsumowując, w obliczu braku refundowanych aktywnych terapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, technologię opcjonalną dla leku Keytruda® stanowi standardowe postępowanie medyczne obejmujące obserwację pacjenta. W badaniu KEYNOTE-716 ramię obserwacji pacjenta było reprezentowane przez placebo. Szczegółowy opis komparatora zawarto w rozdziale 2.5.4.

1.3 Populacja

W dostarczonym modelu ekonomicznym uwzględniono pacjentów (w wieku 12 lat lub starszych), którzy przeszli resekcję chirurgiczną potwierdzonego nowo rozpoznanego czerniaka wysokiego ryzyka w stopniu IIB lub IIC. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W związku z powyższym, w modelu odsetek pacjentów w wieku < 18 lat przyjęto na poziomie 0%. Należy podkreślić, że badanie KEYNOTE-716, stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, uwzględniało pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia uwzględnione w modelu przedstawiono dla całej populacji, w tym dla pacjentów pediatrycznych, przy czym należy podkreślić, że populacja pediatryczna stanowiła znikomy odsetek pacjentów uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-716, tj. 0,2% (jedynie 2 pacjentów uwzględnionych w badaniu miało < 18 lat), tym samym ich wpływ na wynik końcowy badania jest minimalny.

W modelu uwzględniono wyniki dla całkowitej populacji z badania KEYNOTE-716 (wszystkie stopnie zaawansowania czerniaka łącznie), jak i wyniki w zależności od stopnia zaawansowania czerniaka, tj. wyniki dla stopnia IIB T3b, IIB T4a i IIC T4b osobno. W ramach niniejszej analizy, ograniczono się do przedstawienia wyników wyłącznie dla całej populacji z badania KEYNOTE-716, gdyż wnioskowany program lekowy dotyczy wszystkich stopni zaawansowania czerniaka uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-716.

Charakterystykę pacjentów oparto w całości na populacji badania KEYNOTE-716. Częstość występowania mutacji BRAF V600E była niedostępna w badaniu KEYNOTE-716. Dane dotyczące rozpowszechnienia mutacji BRAF V600E, przyjęto na podstawie informacji raportowanych w badaniu KEYNOTE-054, które dotyczyło pembrolizumabu stosowanego jako leczenie adjuwantowe w resekowanym czerniaku III stopnia [Eggermont 2018]. W publikacji Ługowska 2012 (dane dotyczące pacjentów z Polski), podano, że odsetek pacjentów z mutacją BRAF wynosi 45% – dane raportowane jedynie dla czerniaka nieoperacyjnego – wartość zbliżona do danych uwzględnionych w modelu. Dane dotyczące częstości występowania mutacji BRAF, wykorzystano przy szacowaniu odsetka pacjentów stosujących poszczególne substancje w kolejnych liniach leczenia czerniaka. W badaniu KEYNOTE-716, uwzględniono pacjentów leczonych w ośrodkach w Polsce, ponadto większość uwzględnionych pacjentów stanowili pacjenci z rasą białą (89,5%), w związku z czym można przyjąć, że populacja pacjentów z badania KEYNOTE-716 odpowiada populacji polskich pacjentów, którzy będą kwalifikować się do leczenia pembrolizumabem. W Tab. 1 zaprezentowano charakterystykę pacjentów uwzględnioną w analizowanym modelu ekonomicznym.

Tab. 1. Charakterystyka podstawowa pacjentów.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Wiek [lata]	■	KEYNOTE-716 – dane przekazane przez wnioskodawcę, tak szczegółowych informacji nie raportowano w zidentyfikowanych publikacjach do badania
Odsetek kobiet	■	
Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB	■	
Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu IIC	■	
Pole powierzchni ciała [m ²], średnia	■	
Powierzchnia ciała [m ²], SD	■	
Waga [kg], średnia	■	
Waga [kg], SD	■	
Odsetek osób w wieku rozpoczęcia leczenia <18 lat	0,0%	Złożony wniosek dotyczy jedynie dorosłych pacjentów, tj. w wieku ≥18 lat
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600E	43,3%	KEYNOTE-054

SD – odchylenie standardowe.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz analizę kosztów-efektywności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach (LY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER). Wybrane typy analizy ekonomicznej uzasadnione są ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść pembrolizumabu względem uwzględnionego komparatora, tj. obserwacji pacjenta, pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych [AEK Keytruda].

1.5 Perspektywa

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

Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania substancji stosowanych po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego bądź przerzutów odległych (refundacja w ramach programu lekowego) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 59,3 lat), horyzont ten został ograniczony do 40,7 lat (tak aby łączna długość życia pacjentów wynosiła maksymalnie 100 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016].

W analizie wrażliwości, za autorami modelu, testowano krótszy horyzont czasowy, tj. horyzont 20 i 30 lat.

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

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

Jako bieżąca (przypadająca na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r przyjęto:

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych. Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych obowiązuje od 2-go cyklu analizy.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Keytruda®, 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym na dzień 18.03.2024 obwieszczeniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Keytruda® jest obecnie refundowany w ramach następujących programów lekowych:

- B.4 – zaawansowany rak jelita grubego;
- B.6 – rak płuca oraz międzybłoniak opłucnej;
- B.9.FM – rak piersi;
- B.10. – rak nerki;
- B.52 – płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi;
- B.58 – zaawansowany rak przetyku i żołądka;
- B.59 – czerniak skóry lub błon śluzowych – pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka skóry lub błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych (stopień III) oraz pacjenci w stopniu zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.

Analiza kliniczna wykazała wyższość pembrolizumabu (Keytruda®) względem technologii opcjonalnej uwzględnionej w analizie. Nie zachodzi zatem zapis art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) o populację leczonych adjuwantowo dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej.

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

Zestawienie cen wnioskowanej prezentacji preparatu Keytruda® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny preparatu Keytruda®.

Kategoria	Keytruda®, 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	
Odpłatność	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	
Koszt NFZ [PLN]	

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

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Keytruda®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 190 380 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Disaggregated Base-Case Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel).

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

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji. Wykorzystany model jest modelem Markowa, który składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia (tj. wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe i zgon), co pozwala śledzić przebieg choroby i przeżywalność pacjentów w czasie. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla obu porównywanych ramion uzyskano z badania KEYNOTE-716. W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano badanie KEYNOTE-716, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L wykorzystanego w badaniu KEYNOTE-716 z uwzględnieniem polskich norm populacyjnych. W analizie uwzględniono koszty związane z zakupem leków (koszt pembrolizumabu i substancji czynnych stosowanych w leczeniu nawrotu lokoregionalnego i przerzutów odległych), podaniem leków, monitorowaniem stanu pacjenta, chirurgicznym usunięciem zmiany, opieką paliatywną, przeprowadzeniem testów BRAF V600 oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. [REDACTED] Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

2.2 Opis modelu

Wykorzystany model jest modelem Markowa, który został zaimplementowany w MS Excel. Składa się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, co pozwala śledzić przebieg choroby i przeżywalność pacjentów w czasie:

- wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*);
- nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*);
- przerzuty odległe (ang. *distant metastases*);
- zgon (ang. *death*).

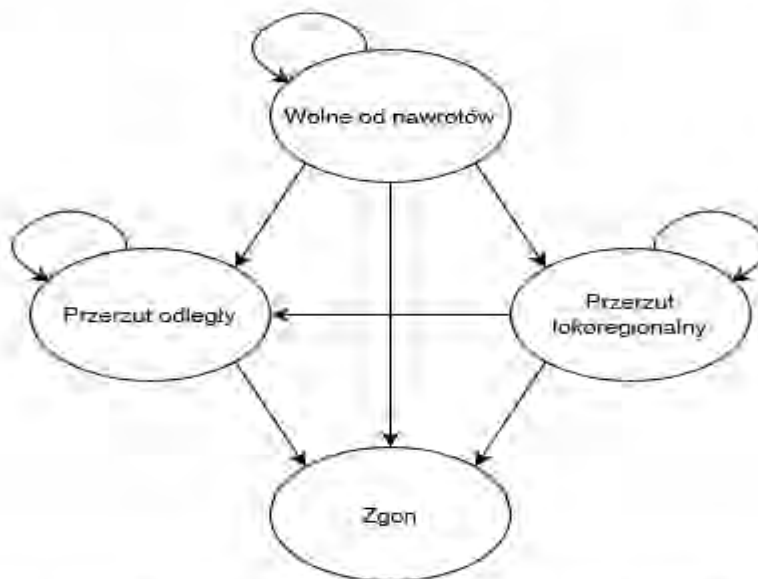
Uwzględniona struktura modelu różnicuje stany zdrowia według rodzaju nawrotu, tj. nawrót lokoregionalny lub przerzuty odległe, ponieważ pierwszorzędowy punkt końcowy badania KEYNOTE-716 [RFS – przeżycie wolne od nawrotów choroby (ang. *recurrence-free survival*)] obejmuje oba rodzaje nawrotów. Te dwa rodzaje nawrotów mają różne implikacje dla rokowania pacjentów, jakości życia i postępowania z chorobą, a zatem skutkują różnymi wynikami zdrowotnymi i kosztami.

Stan przerzutów odległych obejmuje dwa podstany: przed i po progresji przerzutów odległych, dzięki czemu możliwe jest uwzględnienie kolejnych linii terapii (I i II linia

leczenia), które pacjenci mogą otrzymywać po wystąpieniu zaawansowanego, przerzutowego czerniaka. Czas przeżycia w ramach stanu przerzutów odległych, a także względne proporcje czasu spędzonego w podstanach przed i po progresji zależą od skuteczności i udziału w rynku jedynie I linii leczenia przerzutów odległych (II linia leczenia została tylko uwzględniona w zakresie danych kosztowych i nie wpływa na długość życia pacjentów w analizowanym w modelu). Na podstawie tych względnych proporcji, całkowitą użyteczność w stanie przerzutów odległych obliczono jako średnią ważoną użyteczności w stanach przed i po progresji. W podobny sposób oszacowano koszty monitorowania pacjentów w stanie przerzutów odległych, tj. oszacowano je jako średnią ważoną kosztów poniesionych w cyklu w dwóch omawianych podstanach.

Poniżej zaprezentowano strukturę modelu Markowa wykorzystaną w modelu ekonomicznym (por. Rys. 1).

Rys. 1. Struktura analizowanego modelu ekonomicznego – model Markowa.



Model zaprojektowano przy wykorzystaniu dożywotniego horyzontu czasowego oraz tygodniowych cykli, aby umożliwić dokładne obliczenie kosztów nabycia i podawania leków.

Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędu systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami [Briggs 2006]. W związku z powyższym w ramach analizowanego modelu ekonomicznego uwzględniono korektę połowy cyklu. Korekty połowy cyklu nie zastosowano przy obliczeniach dotyczących kosztów ponoszonych na początku cyklu, w tym kosztów nabycia i podawania leku adjuwantowego (koszty oszacowane w tygodniu 0) oraz kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (uwzględnione w modelu jako koszt jednorazowy w tygodniu 0). W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia korekty połowy cyklu.

W modelowanym horyzontie czasowym, oczekiwane koszty oraz skuteczność terapii szacowano osobno dla każdego ramienia leczenia uwzględnionego w modelu. Zarówno koszty

jak i dane z zakresu skuteczności terapii (QALY, LY) raportowano łącznie oraz w rozbiciu na poszczególne komponenty kosztowe czy też w rozbiciu na poszczególne stany zdrowia.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane kliniczne wykorzystane w modelu

Głównym źródłem danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii wykorzystanym w omawianym modelu ekonomicznym jest badanie KEYNOTE-716 [Luke 2022]. Jest to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące pembrolizumab vs. placebo w adjuwantowej terapii pacjentów (w wieku 12 lat lub starszych), którzy przeszli chirurgiczną resekcję czerniaka w stopniu IIB lub IIC.

W badaniu KEYNOTE-716, 976 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia pembrolizumabu [stała dawka 200 mg lub 2 mg/kg mc. w przypadku dzieci i młodzieży (maksymalnie 200 mg), podawana dożylnie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 17 cykli] lub do ramienia placebo podawanego dożylnie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu przez maksymalnie 17 cykli (około 1 rok). Pierwszorzędownym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu. Nawrót choroby zdefiniowano jako wznowę miejscową lub pojawienie się przerzutów odległych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) i przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. *distant metastasis-free survival*). Pacjenci kontynuowali leczenie uzupełniające do czasu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, decyzji badacza o przerwaniu leczenia, wycofaniu zgody pacjenta lub ukończeniu 17 cykli terapii.

W modelu wykorzystano dane z najnowszą dostępną datą odcięcia, tj. styczeń 2023. Dane z badania KEYNOTE-716 z najnowsza datą odcięcia raportowano w formie abstraktu konferencyjnego [Luke 2023].

2.3.2 Efekty zdrowotne (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia)

Prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716, systematycznego przeglądu literatury, metaanalizy sieciowej porównującej skuteczność pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-006 z innymi metodami leczenia zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka oraz analizy retrospektywnej dostępnych danych. Dane te zostały przeanalizowane oraz zaimplementowane do modelu przez jego autorów.

Kluczowe prawdopodobieństwa przejść, które wpływają na wyniki efektywności kosztowej, to trzy przejścia rozpoczynające się od stanu wolnego od nawrotu choroby do stanu nawrotu lokoregionalnego, do stanu przerzutów odległych i do stanu zgon. Te prawdopodobieństwa przejścia oszacowano na podstawie danych z badania KEYNOTE-716, dane zarówno dla ramienia pembrolizumabu jak i dla ramienia obserwacji.

Istnieją mocne opublikowane dowody potwierdzające, że poprawa RFS, taka jak obserwowana w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść OS. W szczególności:

- Badanie EORTC 18071 wykazało, że korzyści z RFS i OS, obserwowane w trakcie leczenia uzupełniającego ipilimumabem utrzymują się przez długi czas (mediana okresu obserwacji: 7 lat) [Eggermont 2019];
- Wyniki metaanalizy 13 badań klinicznych (N>5000 pacjentów), w których oceniano zastosowanie interferonu w leczeniu uzupełniającym resektowanego czerniaka w stopniu II-III wykazały, że RFS jest dobrym predyktorem i ważnym zastępczym punktem końcowym dla OS [Suciu 2018];
- Wyniki powyższej opisanej metaanalizy zostały uzupełnione o dane z badania EORTC 18071, na podstawie których wykazano, że związek między RFS a OS utrzymuje się, w przypadku uwzględniania swoistych danych dla inhibitorów punktów kontrolnych (w tym przypadku ipilimumabu) w populacji pacjentów z resektowanym czerniakiem w stopniu III [Coart 2020].

W omawianym modelu ekonomicznym wykorzystano również dane z zakresu przeżycia wolnego od przerzutów odległych (DMFS) raportowane z poziomu pacjenta w badaniu KEYNOTE-716. DMFS wykorzystano w celu oszacowania dwóch prawdopodobieństw przejść, tj. ze stanu nawrotu lokoregionalnego do przerzutów odległych oraz ze stanu nawrotu lokoregionalnego do zgonu.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu wykorzystano dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *real-world evidence*) i opublikowane dane literaturowe. W modelu ekonomicznym założono, że po wystąpieniu u pacjenta przerzutów odległych, nie są uzyskiwane dalsze korzyści płynące z leczenia uzupełniającego pembrolizumabem, tj. przyjęto, że schemat leczenia uzupełniającego pembrolizumabem, który otrzymał pacjent po resekcji czerniaka w stopniu IIB lub IIC, nie zapewnia trwałych korzyści po wystąpieniu u pacjenta przerzutów odległych. Ponadto prawdopodobieństwa przejść ze stanu przerzuty odległe do stanu zgon zależą od udziału schematów terapii stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem, w związku z czym mogą być zróżnicowane między porównywanymi ramionami leczenia.

W Tab. 3 zestawiono źródła danych i skrócony opis metodyki szacowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu ekonomicznym.

Tab. 3. Zestawienie źródeł danych i skrócony opis metodyki szacowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu ekonomicznym.

Przejście	Sposób oszacowania prawdopodobieństwa	Źródło danych	Analiza wrażliwości
RF – LR RF – DM RF – zgon*	<ul style="list-style-type: none"> • W oparciu o wielostanowe modelowanie parametryczne. Do każdego z 3 analizowanych przejść dopasowano różne funkcje parametryczne, z uwzględnieniem ryzyka konkurującego. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dane z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716. • Tablice trwania życia, dane dla pacjentów z Polski, tj. dane z GUS – dla przejść do stanu zgon. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatywne rozkłady parametryczne, alternatywne podejścia.

Przejsście	Sposób oszacowania prawdopodobieństwa	Źródło danych	Analiza wrażliwości
LR – DM LR – zgon	<ul style="list-style-type: none"> W oparciu o model wykładniczy, dopasowany oddzielnie do obu ramion leczenia z badania KEYNOTE-716. 	<ul style="list-style-type: none"> Dane z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716. Dane RWE oraz dane z badań RCT dla pacjentów z resewowanym czerniakiem w stopniu III (HR oszacowane dla niepowodzenia w zakresie DMFS vs brak leczenia). Tablice trwania życia, dane dla pacjentów z Polski, tj. dane z GUS – dla przejść do stanu zgon. 	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie danych RWE. Prawdopodobieństwa oszacowane na podstawie danych RWE + dane z badań RCT.
DM – zgon	<ul style="list-style-type: none"> Prawdopodobieństwo przejścia z DM do stanu zgon zależy od udziału w rynku oraz skuteczności pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. W przypadku każdej terapii uwzględnionej w I linii leczenia przerzutowego czerniaka do OS dopasowano model wykładniczy. W przypadku pembrolizumabu model wykładniczy dopasowano do danych z badania KEYNOTE-006. W przypadku pozostałych terapii wykorzystano współczynniki HR uzyskane dla porównania pembrolizumabu z uwzględnionymi substancjami – dane uzyskane z NMA. W podobny sposób uzyskano modele wykładnicze dla PFS. PFS wpływa na kalkulację wartości użyteczności i kosztów monitorowania leczenia w stanie DM. 	<ul style="list-style-type: none"> Dane z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-006. NMA porównująca terapie stosowane w zaawansowanym czerniaku w zakresie OS i PFS. Tablice trwania życia, dane dla pacjentów z Polski, tj. dane z GUS – dla przejść do stanu zgon. 	Nie testowano w ramach analizy wrażliwości.

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); GUS – Główny Urząd Statystyczny; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*); RWE – dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*).

Przejście	Sposób oszacowania prawdopodobieństwa	Źródło danych	Analiza wrażliwości
-----------	---------------------------------------	---------------	---------------------

* Przyjęto, że prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon jest co najmniej tak wysokie, jak śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny oszacowana na podstawie krajowych tablic trwania życia.

2.3.2.1 Przejście od stanu wolnego od nawrotu do stanu nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych lub zgonu

Zarówno dla ramienia pembrolizumabu jak i ramienia obserwacji, prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od nawrotu oszacowano na podstawie analizy danych z poziomu pacjenta w badaniu KEYNOTE-716, zgodnie z metodyką odpowiednią dla wielostanowego modelowania parametrycznego [Williams 2017, Williams 2017a]. W celu oszacowania funkcji hazardu dla każdego z analizowanych przejść w modelu (tj. wolny od nawrotu → nawrót lokoregionalny, wolny od nawrotu → przerzuty odległe oraz wolny od nawrotu → zgon), w przypadku obu porównywanych interwencji wykorzystano modele parametryczne. W każdym tygodniowym cyklu modelu prawdopodobieństwo każdego z wyżej wymienionych przejść obliczono jako funkcję wszystkich trzech hazardów zależnych od przyczyny.

2.3.2.1.1 Oszacowanie funkcji hazardu dla każdego z poszczególnych przejść ze stanu wolny od choroby

W analizie podstawowej funkcje hazardu dla każdego z przejść w obu analizowanych ramionach oszacowano w oparciu o parametryczne modele, które osobno dopasowano do danych z ramienia pembrolizumabu i z ramienia obserwacji z badania KEYNOTE-716. W celu dopasowania modeli parametrycznych dla każdego z trzech analizowanych przejść wykorzystano standardowe modele analizy przeżycia z jedną modyfikacją uwzględniającą konkurencyjne ryzyka: szacując czas do konkretnego wydarzenia kończącego czas pobytu w stanie wolny od choroby, pozostałe zdarzenia (inne niż oceniane) traktowano jako dane cenzurowane [NICE 2017, Putter 2007]. Przykładowo, w celu zamodelowania przejścia pomiędzy stanem zdrowia wolny od choroby do stanu przerzuty odległe pacjenci, którzy doświadczają regionalnego nawrotu lub którzy umierają przed doświadczeniem modelowanego zdarzenia są traktowani jako przypadki utracone z obserwacji, zatem dane te są cenzurowane w momencie wystąpienia danego zdarzenia. Krzywe parametryczne dopasowano do danych z poziomu pacjenta przy wykorzystaniu pakietu *flexsurvreg* w oprogramowaniu R.

W celu zbadania niepewności oszacowań prawdopodobieństw przejść ze stanu wolny od choroby, autorzy modelu testowali trzy różne podejścia do modelowania krzywych parametrycznych.

- **Podejście 1. Modele parametryczne osobno dopasowane do każdego ramienia leczenia.** W tym podejściu prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych osobno dla każdego ramienia leczenia z badania KEYNOTE-716. Dla przejść do stanów nawrót lokoregionalny i przerzuty odległe uwzględniono 6 modeli parametrycznych: wykładniczy, Weibulla, Gomperta, log-logistyczny, log-normalny oraz uogólniony gamma. Ze względu na niską liczbę bezpośrednich przejść do stanu zgon zaobserwowaną w badaniu KEYNOTE-716, dla tego przejścia, w przypadku obu analizowanych ramion leczenia, dopasowano jedynie model wykładniczy.

- **Podejście 2. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze stałym efektem leczenia w czasie.** W tym podejściu prawdopodobieństwa przejść pomiędzy analizowanymi stanami oszacowano w oparciu o modele parametryczne (tj. wykładniczy, Weibull’a lub Gompertz’a), które uwzględniały stałe w czasie współczynniki ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla porównania pembrolizumabu vs obserwacja. W tym podejściu dopasowano wspólne modele dla obu porównywanych ramion leczenia. Ze względu na niską liczbę bezpośrednich przejść do stanu zgon zaobserwowaną w badaniu KEYNOTE-716, dla tego przejścia wykorzystano wykładniczy model ze stałym w czasie efektem klinicznym.
- **Podejście 3. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze zmiennym efektem leczenia w czasie (zmiana przed i po roku).** W tym podejściu prawdopodobieństwa przejść pomiędzy analizowanymi stanami oszacowano w oparciu o modele parametryczne (tj. wykładniczy, Weibull’a lub Gompertz’a), który uwzględniały zmienny współczynnik ryzyka dla pembrolizumabu vs obserwacja. Model uwzględniał możliwość różnicy w efekcie klinicznym leczenia pomiędzy pierwszym rokiem a kolejnymi latami terapii. Takie założenia przyjęto na podstawie protokołu, wg którego terapia może trwać maksymalnie do 1 roku. Podobnie jak w przypadku podejścia nr 2, ze względu na małą liczbę zdarzeń, dla przejścia ze stanu wolny od choroby do stanu zgon wykorzystano model wykładniczy z założeniem stałego efektu terapii.

W przypadku obu analizowanych ramion leczenia, prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od nawrotu oszacowano z uwzględnieniem wszystkich 3 funkcji hazardu (dla każdego analizowanego przejścia). Przewidywana krzywa RFS, w przypadku obu ramion leczenia, zależy od wszystkich 3 funkcji hazardu (tj. wystąpienia nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych i zgonu). W związku z powyższym wyboru najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego dokonano z uwzględnieniem wszystkich 54 możliwych kombinacji funkcji parametrycznych – patrz Tab. 4.

Tab. 4. Kombinacje modeli parametrycznych uwzględniane dla przejść ze stanu wolnego od nawrotu.

Przejście	Dopasowane modele parametryczne			Liczba potencjalnych kombinacji
	RF → LR	RF → DM	RF → zgon*	
Podejście 1. Modele parametryczne osobno dopasowane do każdego ramienia leczenia.	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Uogólniony gamma	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Uogólniony gamma	Wykładniczy	36 (6*6*1)

Przejsie	Dopasowane modele parametryczne			Liczba potencjalnych kombinacji
	RF → LR	RF → DM	RF → zgon*	
Podejsie 2. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze stałym efektem leczenia w czasie.	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy	9 (3*3*1)
Podejsie 3. Parametryczne modele proporcjonalnego hazardu ze zmiennym efektem leczenia w czasie	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy	9 (3*3*1)

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*).

2.3.2.1.2 Oszacowanie prawdopodobieństw przejść w oparciu o funkcje hazardów

Jak opisano w rozdziale 2.3.2.1.1 w przypadku obu analizowanych ramion leczenia, prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od nawrotu w każdym tygodniowym cyklu modelu oszacowano z uwzględnieniem wszystkich 3 funkcji hazardu. Obliczenia przeprowadzono w następujących etapach:

1. Dla każdej przyczyny niepowodzenia RFS (tj.: k – wznowa lokoregionalna, przerzuty odległe lub zgon), wyznaczono średni hazard w cyklu od tygodnia (t-1) do tygodnia t:

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t-1)$$

Gdzie: $H_k(\cdot)$ to skumulowany hazard specyficzny dla przyczyny k (wyznaczony w oparciu o funkcję parametryczną wybraną do modelowania przyczyny k).

2. Średni hazard jakiegokolwiek niepowodzenia RFS w cyklu od tygodnia (t-1) do tygodnia t [oznaczony jako $\bar{h}_{RFS}(t)$], wyznaczono jako sumę średnich hazardów dla wszystkich 3 przyczyn w analizowanym cyklu. Następnie, tak wyznaczony hazard przekształcono na prawdopodobieństwo, z wykorzystaniem wzoru:

$$1 - e^{-\bar{h}_{RFS}(t)}$$

3. W każdym cyklu, względny udział każdej z przyczyn k w łącznym hazardzie niepowodzenia RFS wyznaczono jako:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{RFS}(t)}$$

Dzięki czemu wyznaczono prawdopodobieństwo niepowodzenia RFS z przyczyny k, przy założeniu, że niepowodzenie RFS wystąpiło w danym cyklu. W celu oszacowania

prawdopodobieństwa przejścia związanego z przyczyną k, udział przyczyny k pomnożono przez prawdopodobieństwo niepowodzenia RFS z jakiegokolwiek przyczyny.

W każdym analizowanym cyklu, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu wolnego od nawrotu do stanu zgonu oszacowano jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie modelowania parametrycznego oraz śmiertelności w populacji ogólnej (z uwzględnieniem wieku i udziału kobiet/mężczyzn).

W analizie podstawowej, w modelu uwzględniono założenie o wyleczeniu pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy RFS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono brak możliwości wyleczenia pacjentów.

2.3.2.1.3 Wybór najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych

W dokumencie NICE DSU podkreślono, że ocena dopasowania modelu jest większym wyzwaniem w kontekście modeli wielostanowych niż modeli PSM (ang. *partitioned survival model*), ponieważ docelowe wyniki będące przedmiotem zainteresowania (np. odsetki osób doświadczających złożonego punktu końcowego) są określane na podstawie kombinacji modeli przeżycia, a nie pojedynczego modelu przeżycia [NICE 2017].

Dlatego też, aby wybrać najlepiej dopasowane funkcje parametryczne, pod uwagę wzięto wszystkie możliwe 54 kombinacje. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w NICE DSU, podstawowe funkcje parametryczne wybrano w taki sposób, by uwzględnić ten sam rozkład parametryczny dla danego przejścia w obu ramionach analizy. W celu wyboru najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, uwzględniono następujące kryteria:

1. Ocena wiarygodności klinicznej

Pod uwagę nie brano modeli parametrycznych, które powodowały przecinanie krzywych RFS (tj. modeli, w których uzyskano wyższy długoterminowy RFS w ramieniu obserwacji niż w ramieniu pembrolizumabu). Uzasadnieniem dla zastosowania powyżej opisanego podejścia są dane z badania KEYNOTE-716, a także długoterminowe dane z zakresu RFS i DMFS z badania KEYNOTE-054 – badanie dotyczące pembrolizumabu stosowanego po resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania. Odrzucano również modele parametryczne, w których uzyskano niższy 5-letni RFS i/lub DMFS w ramieniu pembrolizumabu lub obserwacji w porównaniu z danymi raportowanymi dla odpowiednich ramion w badaniu KEYNOTE-054, ze względu na przewidywane lepsze rokowanie w populacji z czerniakiem w stopniu IIB-C.

2. Dopasowanie w oparciu o błąd średniokwadratowy (MSE, ang. *mean squared error*)

Kryterium AIC (ang. *Akaike information criterion*) – statystyka powszechnie stosowana w modelach PSM, nie jest odpowiednią miarą dopasowania w przypadku

modelowania ryzyk konkurujących. W związku z powyższym, w celu oceny dopasowania parametrycznych krzywych RFS do krzywych Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-716 wykorzystano alternatywną statystykę, tj. błąd średniokwadratowy MSE. MSE obliczono na podstawie średniej różnicy kwadratów w przewidywanym i obserwowanym RFS, w odstępach tygodniowych w okresie objętym badaniem. Jako wagę zastosowano liczbę pacjentów z grupy ryzyka w każdym tygodniowym przedziale czasu.

3. Wizualną ocenę dopasowania

Zgodnie z podejściem przedstawionym w publikacji Williams 2017, krzywe uzyskane z różnych modeli parametrycznych porównano wizualnie z danymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-716.

4. Walidacja długoterminowej prognozy

W przypadku ramienia obserwacji, długoterminowe ekstrapolacje zweryfikowano w oparciu o wyniki kilku badań RWE (ang. *real world evidence*). W celu walidacji wykorzystano dane raportowane w elektronicznej bazie: *US Oncology* oraz dane raportowane w 4 opublikowanych badaniach RWE, w których uwzględniono pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C [Bajaj 2020, Bleicher 2020, Kanaki 2019, Garbe 2022].

Przy uwzględnieniu powyżej wymienionych kryteriów, najlepsze dopasowanie do danych obserwowanych w badaniu KEYNOTE-716 oraz umiarkowane dodatkowe korzyści w zakresie RFS dla ramienia pembrolizumabu, uzyskano przy zastosowaniu podejścia 1 (oddzielnie dopasowane modele dla ramienia pembrolizumabu i obserwacji) z wykorzystaniem funkcji Gompertza dla prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od nawrotu do stanu wznowy lokoregionalnej i funkcji Weibulla dla prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od nawrotu do stanu przerzutów odległych.

W Tab. 5 przedstawiono podsumowanie z przeprowadzonego procesu selekcji najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych.

Tab. 5. Podsumowanie procesu selekcji najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych.

Krok	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryterium
0	Wszystkie uwzględnione kombinacje funkcji parametrycznych: Łącznie 54 kombinacje: w tym 36 w ramach podejścia nr 1 (modele oddzielnie dopasowane do obu ramion); 9 w ramach podejścia nr 2 (modele łącznie dopasowane do obu ramion, stałe w czasie HR) i 9 w ramach podejścia nr 3 (modele łącznie dopasowane do obu ramion, zmienne w czasie HR)	54
1	Wstępne wykluczenia na podstawie wiarygodności klinicznej: W przypadku 6 z 54 kombinacji krzywe RFS dla pembrolizumabu i obserwacji przecięły się, w związku z czym zostały one wyłączone z rozważań. Żadna z kombinacji nie została	48

Krok	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryterium
	wykluczona w oparciu o zastosowanie 5-letniego RFS i DMFS z badania KEYNOTE-054 jako dolnej granicy.	
2	<p>Dopasowanie statystyczne na podstawie MSE</p> <p>W Tab. 7 i Tab. 8 przedstawiono ranking wszystkich 54 kombinacji funkcji parametrycznych według kryterium MSE. W tabelach raportowano również długoterminowe wyniki uzyskane z poszczególnych funkcji parametrycznych dla RFS, DMFS i OS.</p> <p>W obu uwzględnionych ramionach leczenia MSE uszeregowano dla wszystkich 54 kombinacji rozkładów (zarówno w odniesieniu do obserwowanego RFS i obserwowanego DMFS). Zidentyfikowano kilka kombinacji rozkładów o słabym dopasowaniu statystycznym zarówno w ramionach pembrolizumabu, jak i w grupie obserwacyjnej. Wartości MSE były na ogół niższe w ramieniu pembrolizumabu niż w ramieniu obserwacji, w związku z czym priorytetowo potraktowano dopasowanie statystyczne w ramieniu obserwacji. Dlatego też wykluczono kombinacje z rankingiem MSE wyższym niż 45 zarówno dla RFS jak i DMFS w ramieniu obserwacyjnym (wyłączono 6 kombinacji), niezależnie od ich rankingu w ramieniu pembrolizumabu.</p>	42
3	<p>Wizualna ocena dopasowania*</p> <p>Na Rys. 2, Rys. 3, Rys. 4, Rys. 5 i Rys. 6 zawarto wyniki wizualnej oceny uwzględnionych modeli parametrycznych dopasowanych do danych z badania KEYNOTE-716.</p> <p>Kombinacje z rozkładem wykładniczym dla RF — LR dały gorsze dopasowanie względem obserwowanej krzywej. Biorąc pod uwagę stosunkowo gorszą ocenę zarówno w przypadku RFS jak i DMFS, następująca kombinacja krzywych testowana w przypadku podejścia nr 1, tj.: wykładnicze/log-logistyczne została wykluczona.</p> <p>Większość pozostałych kombinacji zapewniała ścisłe dopasowanie wizualne do obserwowanych danych dla RF — LR, RF — DM, RF — zgon, RFS i DMFS w obu analizowanych ramionach leczenia. W związku z powyższym nie zastosowano dalszych włączeń na podstawie wizualnego dopasowania.</p>	41
4	<p>Walidacja długoterminowych ekstrapolacji w ramieniu obserwacji</p> <p>Przewidywane RFS i DMFS z ramienia obserwacji dopasowano do danych K-M z badań RWE. Przewidywana krzywa RFS mieściła się pośrodku wszystkich źródeł zewnętrznych, a przewidywany DMFS był zgodny z danymi uzyskanymi z USON. Ze względu na pewne ograniczenia zidentyfikowanych badań RWE, tj. stosunkowo mała liczba pacjentów z rakiem w stopniu IIB-C czy też niejasna definicja RFS, nie zostały one uwzględnione przy wyborze rozkładu w przypadku analizy podstawowej. Szczegółowe informacje dotyczące walidacji zewnętrznej zawarto w rozdziale 2.8.2.</p>	41

Krok	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryterium
5a	Wiarygodność przewidywanych dodatkowych korzyści ze stosowania pembrolizumabu w porównaniu z ramieniem obserwacji Oszacowano średnią wartość dodatkowej korzyści wynikającą ze stosowania pembrolizumabu vs obserwacja (średnia wyznaczona w oparciu o wartości uzyskane z wszystkich 41 kombinacji modeli parametrycznych) – patrz Tab. 9. Następnie wybrano kombinacje, które dawały wyniki najbardziej zbliżone do wartości średniej, tj. wybrano 10 kombinacji.	10
5b	Z 10 kombinacji wybranych w poprzednim kroku, do analizy podstawowej wybrano kombinacje, w przypadku której uzyskano umiarkowane przyrostowe korzyści w zakresie RFS dla porównania pembrolizumabu vs obserwacja, w przypadku większości ocenianych punktów czasowych.	1 Podejście nr 1 /Gompertza/Weibulla

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); K-M – krzywa Kaplana Meiera; LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); USON – *United States Oncology*.

* Na każdym wykresie linie ciągłe reprezentują wyniki ekstrapolacji z podejścia nr 1, linie przerywane z podejścia nr 2, a linie kropkowane z podejścia nr 3.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne modele parametryczne – patrz Tab. 6.

Tab. 6. Modele parametryczne testowane w ramach analizy wrażliwości.

Rozkład uwzględniony dla RF → LR i RF → DM w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Log-normalny/log-logistyczny – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	W analizie wrażliwości testowano pozostałych 9 kombinacji, w przypadku których dodatkowe korzyści obserwowane dla porównania pembrolizumabu z ramieniem obserwacji były zbliżone do średniej wartość dodatkowej korzyści (średnia wyznaczona w oparciu o wartości uzyskane z wszystkich 41 kombinacji modeli parametrycznych)
Log-normalny/Wykładniczy – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Log-logistyczny/Weibulla – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Gompertza/Log-logistyczny – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Wykładniczy/Wykładniczy – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Gompertza/Log-normalny – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Log-normalny/Log-normalny – podejście nr 1 (oddzielne dopasowanie)	
Weibulla/Wykładniczy – podejście nr 3 (wspólne dopasowanie ze zmiennym efektem leczenia w czasie)	
Gompertza/Gompertza – podejście nr 3 (wspólne dopasowanie ze zmiennym efektem leczenia w czasie)	

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*).

Tab. 7. Porównanie różnych funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania RFS w grupie pembrolizumabu: dopasowanie do obserwowanych danych i długoterminowych ekstrapolacji

Legenda:

	Kombinacje wykluczone ze względu na przecinanie się krzywych RFS, tj. uzyskano wyższy długoterminowy RFS w ramieniu obserwacji niż w ramieniu pembrolizumabu.
MSE	Kombinacje wykluczone z ramienia obserwacji względu na najgorsze dopasowanie – kryterium MSE.
	Kombinacje wykluczone na podstawie wizualnego dopasowania.

		Logit				Weibull								Gamma				Log-normal				
Model	Kombinacja	OBS		EXT		OBS		EXT		OBS		EXT		OBS		EXT		OBS		EXT		
		MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne	MSE	Wizualne			
Weibull	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 8. Porównanie różnych funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania RFS w grupie obserwacji: dopasowanie do obserwowanych danych i długoterminowych ekstrapolacji

Legenda:

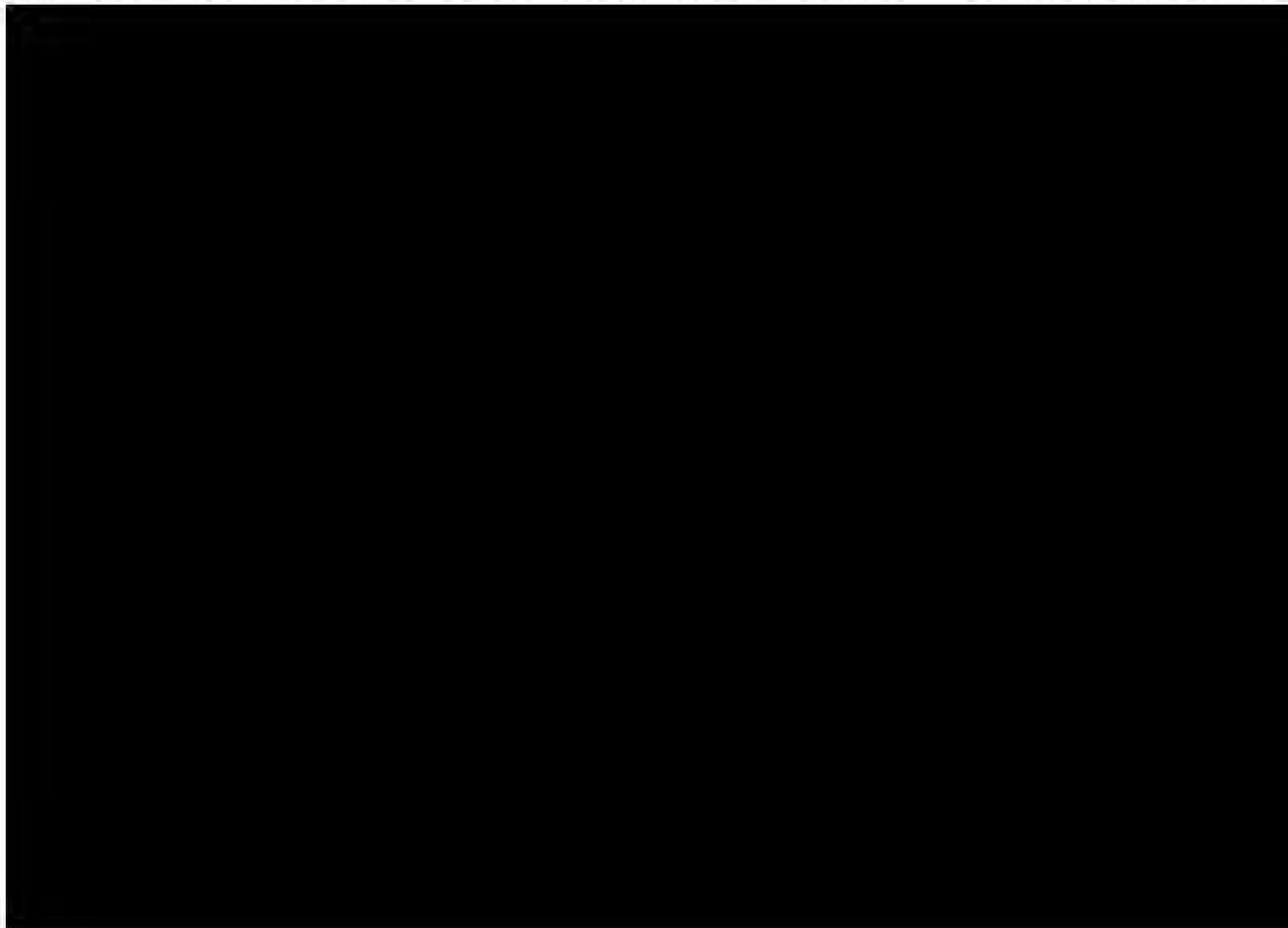
	Kombinacje wykluczone ze względu na przecinanie się krzywych RFS, tj. uzyskano wyższy długoterminowy RFS w ramieniu obserwacji niż w ramieniu pembrolizumabu.
MSE	Kombinacje wykluczone z ramienia obserwacji względu na najgorsze dopasowanie – kryterium MSE.
	Kombinacje wykluczone na podstawie wizualnego dopasowania.

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

Rys. 2. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — LR w obu analizowanych ramionach.



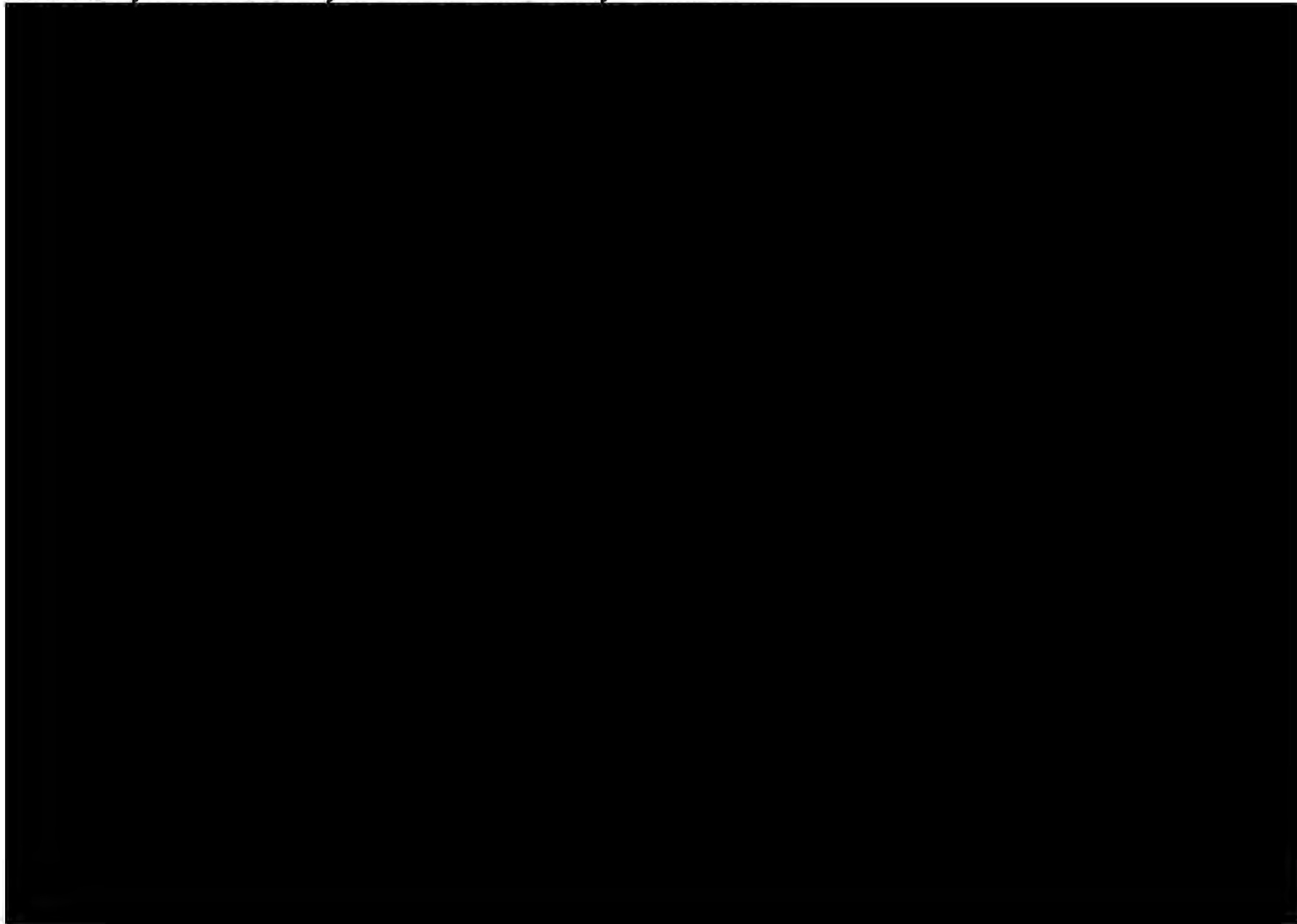
Rys. 3. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — DM w obu analizowanych ramionach.



Rys. 4. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — zgon w obu analizowanych ramionach.



Rys. 5. Szacowany vs obserwowany RFS w obu analizowanych ramionach.



Rys. 6. Szacowany vs obserwowany DMFS w obu analizowanych ramionach.



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

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*).

2.3.2.1.4 Zanikanie korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu

Oczekuje się, że pembrolizumab stosowany uzupełniająco po resekcji czerniaka będzie miał ciągłe działanie immunoterapeutyczne, zmniejszając ryzyko pierwszego nawrotu choroby. Celem terapii uzupełniającej jest zapobieganie nawrotom choroby poprzez usuwanie mikroprzerzutów. Jeżeli leczenie uzupełniające pozwoli osiągnąć cel wyleczenia, oczekuje się, że korzyści z leczenia będą trwałe. Oczekiwanie trwałego efektu leczenia w zakresie RFS potwierdzają dane z długoterminowej obserwacji z badania KEYNOTE-054 dotyczącego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu IIIA-C. Podobnie jak w badaniu KEYNOTE-716, leczenie uzupełniające pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-054 kontynuowano przez maksymalny czas leczenia wynoszący ~1 rok. HR dla RSF w przypadku porównania pembrolizumabu vs placebo wyniósł 0,61 – trzecia data odcięcia (mediana obserwacji 5 lat) [Eggermont 2022], co jest zgodne z HR wynoszącym 0,59 raportowanym w przypadku drugiej daty odcięcia (mediana obserwacji 45,5 miesiąca) [Eggermont 2021].

W ramach analizy wrażliwości testowano opcję uwzględnienia zanikania korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu. W ramach tej opcji, uwzględniono, że ryzyko przejścia ze stanu wolnego od nawrotu choroby w ramieniu pembrolizumabu będzie liniowo zbliżać się do ryzyka z ramienia obserwacji pomiędzy dwoma modyfikowalnymi przez użytkownika punktami czasowymi, tj. 8 a 10 lat od rozpoczęcia leczenia uzupełniającego. Po osiągnięciu drugiego punktu czasowego, ryzyko nawrotu choroby w ramieniu pembrolizumabu będzie takie samo jak w ramieniu obserwacji.

2.3.2.2 Przejście od stanu nawrotu lokoregionalnego do stanu przerzutów odległych i stanu zgonu

2.3.2.2.1 Analiza podstawowa z wykorzystaniem danych z badania KEYNOTE-716

W modelu do oszacowania współczynników funkcji wykładniczej i błędów standardowych dla przejść rozpoczynających się od stanu nawrotu lokoregionalnego (tj. nawrót lokoregionalny → przerzuty odległe i nawrót lokoregionalny → zgon) wykorzystano najnowsze dane z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716.

Do oszacowania swobodnego ryzyka dla każdego przejścia rozpoczynającego się od stanu nawrotu lokoregionalnego (tj. LR → DM i LR → zgon) w ramach adjuwantowego ramienia pembrolizumabu i placebo wykorzystano modele wykładnicze. Przy szacowaniu prawdopodobieństw przejścia dla pośrednich stanów zdrowia w modelu Markova powszechnie stosuje się rozkład wykładniczy [Briggs 2011]. W każdym ramieniu, próba analityczna obejmowała pacjentów, u których LR było pierwszym zdarzeniem w zakresie niepowodzenia RFS. Wśród tych pacjentów dopasowano wykładniczą funkcję parametryczną od momentu wejścia w stan LR do wejścia w stan DM. Pacjenci bez tego przejścia byli cenzurowani pod koniec okresu obserwacji. W obu analizowanych ramionach leczenia nie zaobserwowano bezpośredniego przejścia od LR do zgonu. W związku z powyższym ryzyko związane z przyczyną dla tej zmiany w obu ramionach oszacowano na podstawie współczynnika funkcji wykładniczej dla przejścia ze stanu RF do zgonu w grupie placebo z badania KEYNOTE-716 (tj. ramię z wyższym współczynnikiem przejść RF → zgon). Założono, że wskaźnik przejść LR → zgon będzie co najmniej tak samo wysoki.

Nie dokonano żadnych korekt w zakresie ponownego zastosowania pembrolizumabu czy też przejścia z ramienia placebo do ramienia pembrolizumabu. W związku z powyższym oszacowane prawdopodobieństwa przejścia uwzględniają wpływ zmiany leczenia/ponownej prowokacji na ryzyko powstawania przerzutów odległych lub zgon. Powyższe podejście należy uznać za właściwe, ponieważ w praktyce pacjenci, u których wystąpiła wznowa miejscowa, kwalifikują się do ponownego leczenia uzupełniającego resekowanego czerniaka w III stopniu zaawansowania (w tym kwalifikują się do leczenia pembrolizumabem). Współczynnik funkcji wykładniczej LR → DM, oszacowany dla ramienia obserwacji jest niższy niż w przypadku ramienia pembrolizumabu, co wynika z faktu, że nawrót w grupie otrzymującej placebo w badaniu KEYNOTE-716 następował częściej niż ponowne leczenie w grupie pembrolizumabu (według danych dla najnowszej daty odcięcia z badania KEYNOTE-716, tj. 4 stycznia 2023 r., tylko 8 pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab rozpoczęło ponowne leczenie pembrolizumabem, podczas gdy 63 pacjentów w grupie placebo rozpoczęło zmianę leczenia na pembrolizumab).

W Tab. 10 zaprezentowano tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego, oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-716 – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.

Tab. 10. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-716.

Terapia adjuwantowa	LR → DM		LR → zgon	
	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE
Pembrolizumab	██████	██████	██████	██████
Obserwacja	██████	██████	██████	██████

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

2.3.2.2 Analiza wrażliwości z wykorzystaniem innych źródeł danych

W analizowanym modelu przyjęto, że po wejściu w stan LR u pacjentów występuje czerniak III stopnia nadający się do resekcji i do leczenia adjuwantowego po resekcji (założenie poparte przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii). Resekcja nie jest wykonywana u wszystkich pacjentów, zgodnie z informacjami przekazanymi przez ekspertów klinicznych, część pacjentów nie ma resekcji, co zostało uwzględnione w koszcie leczenia chirurgicznego – patrz 2.5.8. Specyficzne dla przyczyny ryzyko przejścia ze stanu LR do DM i LR do zgonu, w ramach analizy wrażliwości modelowano w oparciu o udziały w rynku i względną skuteczność kolejnych terapii, które pacjenci mogą otrzymać w stanie LR. Potencjalne strategie postępowania w stanie LR mogą obejmować leczenie uzupełniające w przypadku usuniętego czerniaka w III stopniu lub brak leczenia uzupełniającego (tj. sama obserwacja). W Polsce pacjenci z czerniakiem leczeni są w ramach programu lekowego B.59. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, pacjenci z resekowanym czerniakiem w III stopniu mogą otrzymać następujące schematy leczenia:

- Pembrolizumab;
- Niwolumab;

- Dabrafenib + trametynib.

Udział poszczególnych schematów leczenia przyjęto w oparciu o dane raportowane przez NFZ oraz wyniki ankiety eksperckiej – patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.5.2.1.

W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymują terapii uzupełniającej w stanie LR, ryzyko specyficzne dla przejścia LR → DM i LR → zgon oszacowano przy użyciu danych RWE – dane z baz elektronicznych, tj. badanie obserwacyjne przeprowadzone z wykorzystaniem *US Oncology Network's iKnowMed* (iKM) [iKM] – baza elektronicznej dokumentacji medycznej oraz baza *Limited Access Death Master File* (LADMF) [LADMF]. Próba analityczna obejmowała pacjentów, którzy przeszli chirurgiczną resekcję czerniaka w stopniu IIB lub IIC, a następnie zostali zidentyfikowani jako pacjenci ze wznową lokoregionalną. Wśród tych pacjentów do obserwowanych danych dotyczących czasu jaki minął od momentu wejścia w stan wznowy lokoregionalnej do wejścia w stan przerzutów odległych oraz do wejścia w stan zgonu, dopasowano wykładnicze funkcje parametryczne (przy uwzględnieniu ryzyk konkurencyjnych). Modelując każde z tych przejść, pacjenci byli cenzurowani pod koniec obserwacji lub po wystąpieniu konkurencyjnego przejścia. W stanie LR pacjenci mogą otrzymać leczenie polegające na operacji ratunkowej, po której następuje rutynowa obserwacja, samodzielnie lub z leczeniem uzupełniającym zatwierdzonym dla czerniaka po resekcji w III stopniu zaawansowania.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują leczenie uzupełniające w stanie LR, w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu LR w modelu uwzględniono dwa następujące podejścia:

- Wykorzystanie współczynników HR oszacowanych dla niepowodzenia DMFS: w ramach tego podejścia prawdopodobieństwa przejścia obliczono na podstawie współczynników HR oszacowanych dla niepowodzenia DMFS dla każdego uwzględnionego leczenia uzupełniającego vs placebo – dane obliczone w oparciu o wyniki badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania. Następnie oszacowane HR (HR obliczone vs placebo) odniesiono do współczynników funkcji wykładniczej przejścia LR → DM i LR → zgon oszacowanych dla pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia uzupełniającego. W każdym analizowanym ramieniu leczenia, współczynniki funkcji wykładniczej LR → DM i LR → zgon obliczono jako średnią ważoną w oparciu o współczynniki funkcji wykładniczej tych przejść dla każdego kolejnego schematu leczenia uzupełniającego oraz udziały w rynku poszczególnych terapii uzupełniających. Szczegółowe informacje zawarto w Tab. 11. i [REDACTED].
- Wykorzystanie danych RWE, tj. danych z bazy elektronicznej dokumentacji medycznej: w ramach tego podejścia współczynniki funkcji wykładniczej przejścia LR → DM i LR → zgon oszacowano na podstawie analizy rzeczywistych danych z elektronicznej dokumentacji zdrowotnej. W tym podejściu prawdopodobieństwa przejścia nie są różnicowane w zależności od specyficznego leczenia uzupełniającego zastosowanego w przypadku czerniaka w III stopniu, wskaźniki zróżnicowano jedynie względem aktywnego leczenia (taki sam wskaźnik dla wszystkich substancji) i braku aktywnego leczenia. Szczegółowe informacje zawarto w Tab. 12. i [REDACTED].

Tab. 11. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z badań RCT + danych z bazy dokumentacji medycznej.

Zastosowane leczenie adjuwantowe	HR dla niepowodzenia DMFS vs brak leczenia adjuwantowego			Tygodniowy współczynnik funkcji wykładniczej**	
	HR	SE z ln(HR)	Źródło	LR → DM	LR → zgon
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastasis-free survival*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ln – logarytm naturalny; LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*).

* W badaniu CheckMate 238 [Weber 2017] dotyczącym niwolumabu stosowanego w leczeniu uzupełniającym resektowanego czerniaka w stopniu III lub IV, ramieniem porównawczym był schemat leczenia uzupełniającego ipilimumabem, który różnił się od schematu ipilimumabu ocenianego w badaniu EORTC 18071 (tj. maksymalny czas trwania leczenia ipilimumabem wyniósł 1 rok w CheckMate 238 w porównaniu z 3 latami w EORTC 18071). W związku z powyższym danych z badania CheckMate 238 nie można było wykorzystać w celu oszacowania HR dla porównania vs brak leczenia adjuwantowego.

** Wartości uzyskane w wyniku przemnożenia HR przez tygodniowy współczynnik funkcji wykładniczej, oszacowany dla grupy braku leczenia adjuwantowego, tj. 0,0061 w przypadku przejścia z stanu LR do DM i 0,0010 w przypadku przejścia ze stanu LR do zgon – patrz Tab. 12.

Tab. 12. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z bazy dokumentacji medycznej.

Zastosowane leczenie adjuwantowe	LR → DM		LR → Zgon		Źródło
	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE	Współczynnik funkcji wykładniczej	SE	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz 2			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*).

* Wyznaczone jako średnia ważona w oparciu o współczynniki funkcji wykładniczej tych przejść dla każdego kolejnego schematu leczenia uzupełniającego (patrz Tab. 11.) oraz udziały w rynku poszczególnych terapii uzupełniających.

** Wyznaczone jako średnia ważona w oparciu o współczynniki funkcji wykładniczej tych przejść dla leczenia adjuwantowego i braku leczenia adjuwantowego (patrz Tab. 12) oraz udziały w rynku poszczególnych terapii.

2.3.2.3 Przejście od stanu przerzutów odległych do stanu zgonu

W każdym analizowanym ramieniu leczenia założono, że prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon zależy od udziału w rynku oraz skuteczności pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka. W modelu uwzględniono również drugą linię leczenia zaawansowanego czerniaka, przy czym nie wpływa ona na długość życia pacjentów, a jedynie na koszty terapii. W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia II linii leczenia.

W Polsce pacjenci z czerniakiem leczeni są w ramach programu lekowego B.59. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, pacjenci z przerzutami odległymi mogą otrzymać następujące schematy leczenia:

- Pembrolizumab;
- Niwolumab;
- Niwolumab + ipilimumab;
- Dabrafenib + trametynib;

- Wemurafenib + kobimetynib;
- Enkorafenib + binimetynib.

Udział poszczególnych schematów leczenia (w I jak i II linii leczenia) przyjęto w oparciu o dane raportowane przez NFZ oraz wyniki ankiety eksperckiej – patrz szczegółowy opis w rozdziale 2.5.2.2.

Dla każdego analizowanego ramienia terapii wyznaczono krzywe wykładnicze dla OS oraz PFS wykorzystując poniższe podejście:

- W przypadku pembrolizumabu stosowanego w leczeniu zaawansowanego czerniaka, wykładnicze modele OS i PFS dopasowano do danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-006. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z zaawansowanym lub nieoperowalnym czerniakiem, którzy nie otrzymywali wcześniej ipilimumabu [Schachter 2022]. Uzyskane krzywe wykładnicze oceniono wizualnie względem dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-006. W analizie podstawowej uwzględniono dane OS i PFS raportowane dla całkowitej populacji uwzględnionej w badaniu KEYNOTE-006, która obejmowała zarówno pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie zaawansowanego czerniaka jak i pacjentów, którzy nie otrzymali żadnego leczenia. W celu dokładniejszego oszacowania skuteczności pembrolizumabu jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego czerniaka, w analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania raportowane jedynie dla grupy pacjentów, która nie otrzymywała wcześniej żadnego leczenia. Szczegółowe informacje zawarto w Tab. 14.
- W przypadku pozostałych schematów terapii uwzględnionych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, wykorzystano współczynniki HR oszacowane oddzielnie dla OS i PFS, tj. współczynniki HR vs pembrolizumab uzyskane na podstawie wyników metaanalizy sieciowej badań w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu. Szczegółowe informacje zawarto w Tab. 15.
- Dla ipilimumab + niwolumabu oraz niwolumabu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych dla populacji ogólnej z zaawansowanym czerniakiem. Dla wemurafenib + kobimetynibu, dabrafenibu + trametynibu i enkorafenibu + binimetynibu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych dla podgrupy pacjentów z mutacją BRAF.

W oryginalnym modelu schemat wemurafenib + kobimetynib nie został uwzględniony jako możliwa terapia u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Na potrzeby adaptowania modelu do warunków polskich, powyżej wymieniony schemat uwzględniono w miejsce monoterapii wemurafenibem, podstawiając w miejsce wemurafenibu dane dla terapii skojarzonej wemurafenib + kobimetynib (tj. dane kosztowe, dane dotyczące skuteczności tego schematu).

Tab. 14. Rozkłady parametryczne dla OS i PFS w przypadku pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku.

Wariant analizy	Model wykładniczy dla OS		Model wykładniczy dla PFS		Źródło
	Współczynniki	SE	Współczynniki	SE	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycia wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Tab. 15. Współczynniki HR dla porównania pembrolizumabu z innymi schematami leczenia stosowanymi w zaawansowanym czerniaku.

Advanced regimen	HR dla OS vs. pembrolizumab		HR dla PFS vs. pembrolizumab		Oczekiwane przeżycia w stanie DM (tygodnie)	
	HR	SE z ln(HR)	HR	SE z ln(HR)	OS	PFS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ln – logarytm naturalny; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycia wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

W Tab. 16 podsumowano dane z zakresu ryzyka przejścia ze stanu przerzutów odległych do stanu zgonu w obu analizowanych ramionach leczenia – wartości oszacowane z uwzględnieniem udziału w rynku terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Tab. 16. Tygodniowe wskaźniki przejść od przerzutów odległych do zgonu.

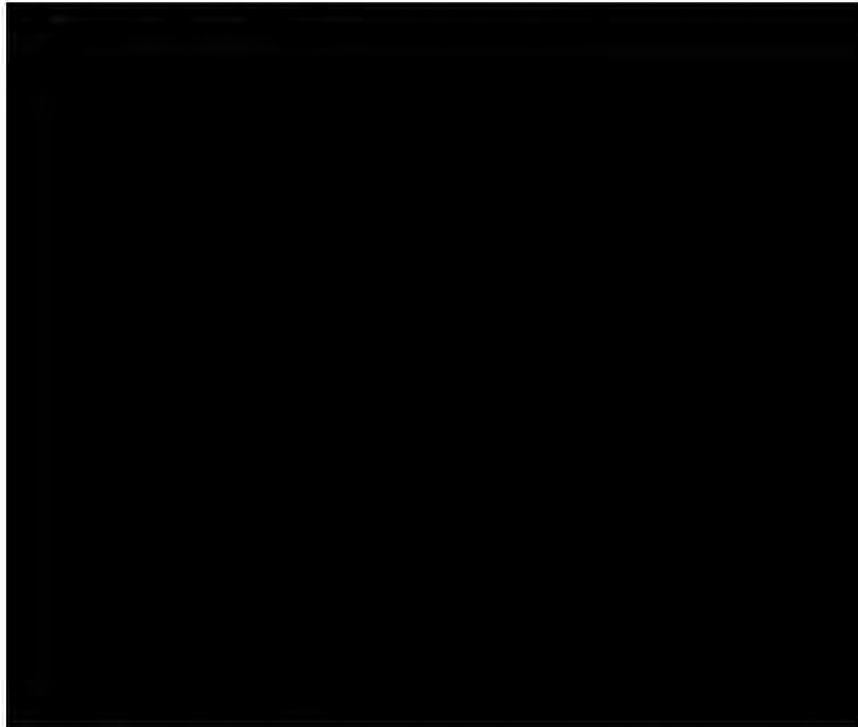
Zastosowane leczenie adjuwantowe	Oczekiwane przeżycie w stanie przerzutów odległych [tygodnie]*			Współczynnik funkcji wykładniczej dla przejścia DM → Zgon
	OS	PFS	Stosunek OS do PFS	
Analiza podstawowa				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza wrażliwości				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD-1 – receptor śmierci programowanej 1 (ang. *programmed death receptor-1*); PFS – przeżycia wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

* Wartości oszacowane z uwzględnieniem udziału w rynku leków stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Poniżej zaprezentowano modele wykładnicze dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera w badaniu KEYNOTE-006.

Rys. 7. Model Wykładniczy OS dopasowany do danych Kaplana-Meiera dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (subpopulacja I linii w badaniu KEYNOTE-006).



Rys. 8. Model Wykładniczy PFS dopasowany do danych Kaplana-Meiera dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (subpopulacja I linii w badaniu KEYNOTE-006).



Przyjęto, że w każdym analizowanym ramieniu leczenia, wykładniczy współczynnik ryzyka przejścia ze stanu przerzutów odległych do stanu zgonu, zależy od udziału terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka (patrz rozdział 2.5.2.2) oraz oczekiwanego przeżycia dla poszczególnych uwzględnionych terapii (patrz Tab. 15). Podsumowując, oczekiwany OS (szacowany od chwili wejścia do stanu przerzuty odległe) dla każdego analizowanego ramienia leczenia wyznaczono jako średnią oczekiwanego przeżycia poszczególnych terapii, ważoną udziałami tych terapii stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka w danym ramieniu analizy. Następnie oczekiwany OS przekształcono na tygodniowy współczynnik hazardu. W analogiczny sposób wyznaczono oczekiwany PFS. Dla każdego ramienia leczenia oszacowano stosunek średniego PFS do średniego OS. Współczynnik ten wykorzystano do obliczenia wartości użyteczności oraz tygodniowych kosztów leczenia choroby w obrębie stanu przerzutów odległych.

2.3.3 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane, których częstość występowania w badaniu klinicznym KEYNOTE-716 wyniosła co najmniej 5% w co najmniej jednym z ramion badania. Ze względu na fakt, że wpływ zdarzeń niepożądanych w stopniu łagodnym na ewentualne koszty ich leczenia oraz spadek jakości życia jest znikomy, w modelu ekonomicznym uwzględniono wyłącznie pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3+. Wyjątek stanowi biegunka, w przypadku której uwzględniono również zdarzenia w ≥ 2 stopnia nasilenia, ze względu na wysokie spodziewane koszty leczenia tego zdarzenia niepożądanego, nawet w przypadku zdarzeń 2. stopnia.

W modelu uwzględniono dwa typy zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z dowolnej przyczyny oraz zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem. W analizie podstawowej uwzględniono AE z dowolnej przyczyny. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia AE związanych ze stosowanym leczeniem.

Średni czas trwania każdego zdarzenia oraz średnią liczbę zdarzeń przypadających na jednego pacjenta, oszacowano zgodnie z informacjami raportowanymi w badaniu KEYNOTE-716 – wykorzystano zbiorcze dane dla obu ramion leczenia. Powyższe dane wykorzystano przy szacowaniu czasu trwania dekrementu użyteczności dla uwzględnionych zdarzeń niepożądanych.

W Tab. 17 i Tab. 18 zaprezentowano dane wykorzystane w analizie.

Tab. 17. Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny (badanie KEYNOTE-716) – analiza podstawowa.

Zdarzenie	Ryzyko wystąpienia AE [%]		Średnia liczba epizodów AE na pacjenta [tygodnie]	Średni czas trwania jednego epizodu [tygodnie]
	Pembrolizumab	Obserwacja		
Biegunka	7,25%	2,26%	■	■
Nadczynność tarczycy	0,21%	0,00%	■	■
Astenia	0,21%	0,00%	■	■

Zdarzenie	Ryzyko wystąpienia AE [%]		Średnia liczba epizodów AE na pacjenta [tygodnie]	Średni czas trwania jednego epizodu [tygodnie]
	Pembrolizumab	Obserwacja		
Zmęczenie	0,41%	0,21%	■	■
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	1,04%	0,21%	■	■
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	0,62%	0,62%	■	■
Zmniejszony apetyt	0,41%	0,00%	■	■
Hiperglikemia	0,41%	0,21%	■	■
Ból stawów	0,41%	0,41%	■	■
Ból pleców	0,41%	0,00%	■	■
Ból mięśni	0,41%	0,00%	■	■
Ból kończyn	0,00%	0,21%	■	■
Rak podstawnokomórkowy	0,00%	0,41%	■	■
Świąd	0,62%	0,00%	■	■
Wysypka	1,45%	0,41%	■	■
Wysypka plamisto-grudkowa	0,41%	0,21%	■	■
Nadciśnienie	3,31%	3,50%	■	■

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Tab. 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (badanie KEYNOTE-716) – analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Ryzyko wystąpienia AE [%]		Średnia liczba epizodów AE na pacjenta [tygodnie]	Średni czas trwania jednego epizodu [tygodnie]
	Pembrolizumab	Obserwacja		
Biegunka	5,18%	1,65%	■	■
Nadczynność tarczycy	0,21%	0,00%	■	■
Astenia	0,21%	0,00%	■	■
Zmęczenie	0,21%	0,21%	■	■
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	0,83%	0,21%	■	■
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	0,21%	0,21%	■	■
Zmniejszony apetyt	0,21%	0,00%	■	■
Hiperglikemia	0,00%	0,00%	■	■
Ból stawów	0,21%	0,00%	■	■

Zdarzenie	Ryzyko wystąpienia AE [%]		Średnia liczba epizodów AE na pacjenta [tygodnie]	Średni czas trwania jednego epizodu [tygodnie]
	Pembrolizumab	Obserwacja		
Ból pleców	0,00%	0,00%	■	■
Ból mięśni	0,41%	0,00%	■	■
Ból w kończynach	0,00%	0,00%	■	■
Rak podstawnokomórkowy	0,00%	0,00%	■	■
Świąd	0,62%	0,00%	■	■
Wysypka	1,45%	0,21%	■	■
Wysypka plamisto-grudkowa	0,41%	0,00%	■	■
Nadciśnienie	0,21%	0,00%	■	■

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

2.4 Użyteczności

Struktura modelu wymagała uwzględnienia wartości użyteczności dla rozważanych stanów zdrowia, tj. stan wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe przed i po progresji. Parametryzację w zakresie wartości użyteczności wykonano w oparciu o dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdrowiem wg kwestionariusza EQ-5D-5L zbieranego w badaniu KEYNOTE-716 oraz w oparciu o zidentyfikowane źródła literaturowe.

2.4.1 Użyteczności według stanów zdrowia

W przypadku analizy podstawowej, wartości użyteczności dla stanów: wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe przed progresją choroby, oszacowano na podstawie analizy regresji danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716, dane z kwestionariusza EQ-5D-5L dla daty odcięcia: 4 stycznia 2023 r. W modelu wykorzystano wartości użyteczności oszacowane z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych – dane dostarczone przez wnioskodawcę (opcja *user-specified utility* w modelu ekonomicznym).

Wartości użyteczności/dekrementu użyteczności oparte na wynikach badania KEYNOTE-716 wyprowadzono z dwóch modeli regresji użyteczności, z których oba uwzględniały efekty losowe na poziomie pacjenta, aby uwzględnić korelację między powtarzаныmi pomiarami dla tej samej osoby. Zmienną zależną obu modeli była użyteczność.

W celu oszacowania wartości użyteczności dla stanu wolnego od nawrotu choroby (bez toksyczności) i dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AE 3+ stopnia, pomiar użyteczności miał miejsce w okresie wolnym od nawrotów u każdego pacjenta (N = 967 pacjentów, z 6 365 unikalnymi wizytami pacjentów). W zakresie zmiennych niezależnych uwzględniono: brak jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas wizyty pacjenta oraz obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych innego stopnia (tj. poniżej 3. stopnia) podczas wizyty pacjenta. Oczekiwano, że użyteczność w stanie RF będzie się różnić w przypadku pembrolizumabu i obserwacji jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych ramionach leczenia. W związku z powyższym uwzględniono zbiorcze wartości użyteczności dla stanu RF (bez toksyczności) i dekrementu

użyteczności związanego ze zdarzeniami niepożądanymi, a dekrement związany z AEs zastosowano do każdego ramienia leczenia zgodnie z zaobserwowanym ryzykiem wystąpienia AEs specyficznym dla danego leczenia.

W celu oszacowania wartości użyteczności dla stanów LR i DM, do danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716 dopasowano drugą regresję, wykorzystując wszystkie wizyty pacjentów z pomiarem użyteczności (N = 969 pacjentów, z 6 512 unikalnymi wizytami pacjentów). W zakresie zmiennych niezależnych uwzględniono: bycie w stanie wznowy lokoregionalnej oraz przebywanie w stanie przerzutów odległych podczas wizyty pacjenta. W przeciwieństwie do pierwszej regresji (dane dla stanu RF), w ramach tego modelu nie uwzględniono obecności/nieobecności zdarzeń niepożądanych. Uzasadnieniem takiego postępowania było uzyskanie wartości użyteczności dla stanów LR i DM, które uwzględniały wszelkie dekrementy związane z AEs dla kolejnych linii leczenia. W analizowanym modelu ekonomicznym nie uwzględniono oddzielnego dekrementu użyteczności dla AEs występujących w stanie LR lub DM.

W przypadku wartości użyteczności dla stanu przerzutów odległych po progresji choroby, w ramach analizy podstawowej uwzględniono dane raportowane w badaniu Beusterien 2009. Badanie KEYNOTE-716 miało zbyt krótki horyzont obserwacji, aby uchwycić średnią użyteczność dla pobytu pacjenta w stanie przerzutów odległych po progresji choroby aż do śmierci. Beusterien 2009 jest przekrojowym badaniem przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii (N = 63) i Australii (N = 77), w którym w celu oszacowania wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z zaawansowanym czerniakiem wykorzystano bezpośrednią metodę pomiaru użyteczności, tj. metodę loterii (ang. *standard gamble*). W analizowanym modelu ekonomicznym, w zakresie wartości użyteczności dla stanu przerzutów odległych po progresji choroby, autorzy modelu uwzględnili wartości raportowane w Beusterien 2009 dla choroby postępującej – uwzględniono dane raportowane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym testowano wartość użyteczności dla stanu po progresji choroby oszacowaną na podstawie wyników badania KEYNOTE-006 – wartość testowana przez komisję ERG we wniosku złożonym do NICE [NICE 2022].

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników z badania KEYNOTE-716 z uwzględnieniem brytyjskich norm populacyjnych (wartości uwzględnione w oryginalnym modelu). W ramach wartości użyteczności oszacowanych z wykorzystaniem brytyjskich norm populacyjnych uwzględniono dwie opcje: użyteczności EQ-5D-3L uzyskane w wyniku mapowania metodą *crosswalk* z kwestionariusza EQ-5D-5L oraz wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L bezpośrednio oceniane w badaniu KEYNOTE-716.

Autorzy zaimplementowali w modelu również wartości użyteczności raportowane w badaniu Middleton 2017 – dane wykorzystane w ramach analizy wrażliwości. Badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i Australii, w którym w celu pomiaru wartości użyteczności wykorzystano metodę loterii (ang. *standard gamble*). W modelu uwzględniono dane raportowane dla pacjentów z Wielkiej Brytanii.

W modelu, w przypadku stanu LR i DM uwzględniono również wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania KEYNOTE-054, badanie w którym oceniano pembrolizumab stosowany w populacji pacjentów z resektowanym czerniakiem w stopniu III

– dane testowane w ramach analizy wrażliwości. W KEYNOTE-054 ocenę jakości życia przeprowadzono m.in. za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.

Wartości użyteczności wykorzystane w ramach analizy podstawowej podsumowano w Tab. 19.

Tab. 19. Wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia – analiza podstawowa.

Stany zdrowia	Użyteczność, wartość (SE)	Źródło
Wolny od nawrotu choroby	██████████	KEYNOTE-716 z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	Beusterien 2009

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

W Tab. 20 podsumowano zestawy wartości użyteczności testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 20. Wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia – analiza wrażliwości.

Stany zdrowia	Użyteczność, wartość (SE)	Źródło
Scenariusz 1		
Wolny od nawrotu choroby	██████████	KEYNOTE-716 (EQ-5D-3L <i>crosswalk</i>), brytyjskie normy populacyjne
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	
Scenariusz 2		
Wolny od nawrotu choroby	██████████	Middleton 2017
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	
Scenariusz 3		
Wolny od nawrotu choroby	██████████	KEYNOTE-716 (EQ-5D-5L <i>scoring</i>), brytyjskie normy populacyjne
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	
Scenariusz 4		
Wolny od nawrotu choroby	██████████	KEYNOTE-716 z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	KEYNOTE-054
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	

Stany zdrowia	Użyteczność, wartość (SE)	Źródło
Scenariusz 5		
Wolny od nawrotu choroby	██████████	KEYNOTE-716 z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych
Regionalny nawrót	██████████	
Odległe przerzuty (przed progresją)	██████████	
Odległe przerzuty (po progresji)	██████████	KEYNOTE-006 [NICE 2022]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

2.4.2 Dekrement użyteczności związany z wiekiem

W celu oszacowania dekrementów użyteczności zależnych od wieku pacjentów, wykorzystano algorytm regresji opublikowany w Ara 2010. Wybrany algorytm jest modelem regresji liniowej prognozującym średnie wartości użyteczności dla osób w populacji ogólnej w zależności od trzech zmiennych, tj. wieku, wieku podniesionego do potęgi oraz płci – patrz Tab. 21. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w ramach którego nie uwzględniono dekrementu użyteczności związanego z wiekiem pacjentów.

Tab. 21. Współczynniki regresji wykorzystane do szacowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem.

Parametr	Współczynnik regresji
Wiek (lata)	██████████
Wiek ²	██████████
Mężczyźni	██████████
Stała	██████████

2.4.3 Dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych

Dekrement związany z wystąpieniem AEs zastosowano jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelowym (tj. w tygodniu 0). Dekreментy związane z AEs w obu analizowanych ramionach leczenia oszacowano przy uwzględnieniu: ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs, średniej liczby epizodów u pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym, średniego czasu trwania tych zdarzeń niepożądanych na epizod oraz dekrementu związanego z AE 3+ stopnia oszacowanego na podstawie analizy danych EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-716.

W scenariuszu podstawowym dekreментy dla zdarzeń niepożądanych otrzymano na podstawie użyteczności wyznaczonych w oparciu o polskie normy populacyjne. W przypadku testowania scenariuszy dotyczących wartości użyteczności oszacowanych z wykorzystaniem brytyjskich norm populacyjnych, również dekreментy są oszacowane na podstawie brytyjskich norm populacyjnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono dekrementów użyteczności dla zdarzeń niepożądanych.

Wykorzystany współczynnik zaprezentowano w Tab. 22.

Tab. 22. Współczynnik regresji reprezentujący dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi.

Status AE	Dekrement (SE)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

2.5 Koszty i struktura zużycia zasobów

2.5.1 Koszt pembrolizumabu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

[REDACTED]

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanej populacji pacjentów to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu. W przypadku badania KEYNOTE-716 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia pembrolizumabu, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono intensywność dawkowania pembrolizumabu, co pozwoliło na ujęcie w kosztach nabycia leku wszelkich opóźnień lub przerw w podawaniu (np. z powodu zdarzeń niepożądanych). Intensywność dawkowania pembrolizumabu w modelu przyjęto na poziomie 98,9%, co jest zgodne ze średnią wartością przestrzegania dawki przez pacjentów w badaniu KEYNOTE-716. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z brakiem uwzględnienia intensywności dawkowania w przypadku ramienia pembrolizumabu.

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Długość trwania leczenia

Odsetek pacjentów przyjmujących pembrolizumab w ramach leczenia uzupełniającego przy każdym zaplanowanym wlewie przyjęto w oparciu o obserwowaną krzywą Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia w badaniu KEYNOTE-716. W badaniu tym pacjenci randomizowani do adjuwantowego pembrolizumabu otrzymywali leczenie przez okres do 1 roku lub do ukończenia 17 dawek (tj. liczby zaplanowanych dawek w ciągu 1 roku). W oparciu o ten maksymalny czas trwania leczenia uzyskano wystarczającą ilość danych z badania, aby bezpośrednio obserwować czas leczenia adjuwantowego bez konieczności ekstrapolacji.

Niewielki odsetek pacjentów w ramieniu pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-716 pozostał na terapii adjuwantowej po upływie 1 roku, ponieważ protokół pozwalał pacjentom na ukończenie wszystkich 17 dawek po upływie 1 roku, jeśli wystąpiły wcześniejsze opóźnienia w leczeniu. W modelu koszty adjuwantowego leczenia pembrolizumabem są modelowane w oparciu o stały odstęp co 3 tygodnie, a zatem koszty 17. dawki są uwzględnione w $t = 48$ tygodni od rozpoczęcia leczenia dla odsetka pacjentów nadal pozostających na leczeniu adjuwantowym w tym punkcie czasowym. W związku z tym w modelu nie wykorzystuje się części krzywej Kaplana-Meiera wykraczającej poza zaplanowany roczny okres leczenia reprezentowany przez linię przerywaną – patrz Rys. 9.

Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia w ramieniu pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-716.



2.5.2 Koszty substancji stosowanych w przypadku nawrotu lokoregionalnego/przerzutów odległych

Koszty nabycia leków i ich podawania w przypadku nawrotu lokoregionalnego są naliczane w modelu po wejściu w stan nawrotu lokoregionalnego. W przypadku przerzutów odległych koszty nabycia i podawania leków są naliczane jako koszt jednorazowy w momencie wejścia w stan odległych przerzutów. Założono, że wszyscy pacjenci, którzy wchodzi w stan odległych przerzutów, otrzymują aktywne leczenie pierwszej linii zaawansowanego czerniaka. Ponadto założono, że część tych pacjentów otrzyma aktywną terapię drugiej linii zaawansowanego czerniaka.

W kolejnych podrozdziałach zaprezentowano szacowane koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych u pacjentów z nawrotami lokoregionalnymi oraz z przerzutami odległymi uwzględnione w analizie, a także właściwe im schematy dawkowania oraz udziały w rynku. Koszty leków refundowanych stosowanych w leczeniu nawrotu lokoregionalnego/przerzutów odległych oszacowano na podstawie danych publikowanych przez DGL (dane sprzedażowe NFZ, dotyczące kwoty refundacji poszczególnych analizowanych preparatów poniesionej przez NFZ w styczniu-czerwcu 2023 roku) oraz danych ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, dotyczących liczby zużytych mg poszczególnych analizowanych substancji. Dzięki wykorzystaniu powyżej wymienionych danych, oszacowano ceny z uwzględnieniem umów podziału ryzyka.

2.5.2.1 Leczenie w przypadku nawrotu lokoregionalnego

W modelu pacjenci wchodzący w stan nawrotu lokoregionalnego mogą otrzymać leczenie adjuwantowe zatwierdzone dla resektowanego czerniaka w stopniu III. W Polsce pacjenci ci będą kwalifikować się do leczenia systemowego w ramach programu lekowego: B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD C43). W przypadku terapii uzupełniającej czerniaka III stopnia w ramach PL dostępne są następujące preparaty:

- pacjenci bez mutacji BRAF mogą otrzymać leczenie z zastosowaniem:

- pembrolizumabu,
- niwolumabu,
- pacjenci z mutacją BRAF mogą otrzymać leczenie z zastosowaniem:
 - pembrolizumabu,
 - niwolumabu
 - dabrafenibu + trametynybu.

Poniżej zaprezentowano koszty, schematy dawkowania i udziały rynkowe dla poszczególnych preparatów uwzględnionych w modelu. Dawkowanie poszczególnych preparatów przyjęto za Programem Lekowym i jednocześnie za ChPL dla właściwych leków. Dla preparatów, w przypadku których możliwe jest zastosowanie kilku, równorzędnych schematów dawkowania (pembrolizumab i niwolumab) przyjęto schemat przewidujący podawanie preparatu w mniejszej dawce i w krótszych odstępach czasowych. Dla wszystkich preparatów stosowanych w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego przyjęto intensywność dawkowania na poziomie 100,0%.

Tab. 25. Jednostkowe koszty leków stosowanych w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.

Schemat terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu III	Preparat w schemacie złożonym	I schemat podania		II schemat podania	
		Zawartość w jednostce [mg]	Koszt jednostki [PLN]	Zawartość w jednostce [mg]	Koszt jednostki [PLN]
Pembrolizumab	n.d.	100	█	n.d.	n.d.
Niwolumab	n.d.	40	1 530,08	100	3 825,19
Dabrafenib + Trametynyb	Dabrafenib	75	120,71	n.d.	n.d.
	Trametynyb	2	59,60	n.d.	n.d.

n.d. – nie dotyczy.

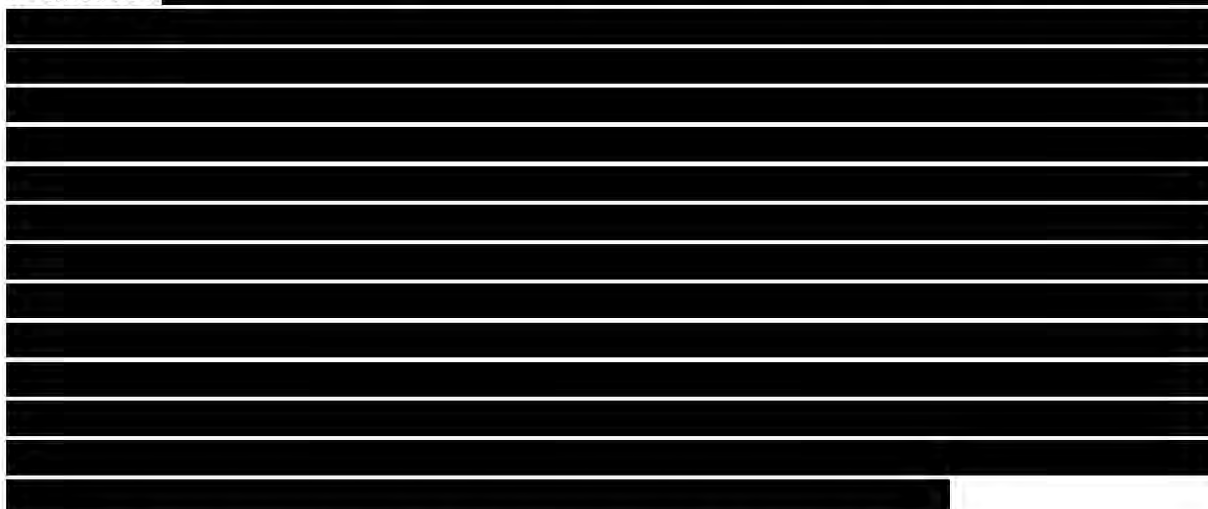
Tab. 26. Sposób dawkowania podanych substancji w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.

Schemat terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu III	Droga podania	Dawkowanie zgodnie z ChPL	Dawkowanie zastosowane w analizie
Pembrolizumab	dożylnie	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, [ChPL Keytruda]	200 mg co 3 tygodnie, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz 400 mg co 6 tygodni
Niwolumab	dożylnie	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie, [ChPL Opdivo]	240 mg co 2 tygodnie, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie

Schemat terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu III	Droga podania	Dawkowanie zgodnie z ChPL	Dawkowanie zastosowane w analizie
Dabrafenib	doustnie	150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę, [ChPL Tafinlar]	150 mg dwa razy na dobę
Trametynib	doustnie	2 mg raz na dobę, [ChPL Mekinist]	2 mg raz na dobę

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Udziały rynkowe dla poszczególnych preparatów stosowanych w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych – patrz szczegółowe wyniki w aneksie 5



W Tab. 27 zaprezentowano wartości zastosowane w niniejszej analizie.

Tab. 27. Udziały w rynku w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.

Leczenie adjuwantowe w stopniu III w stanie LR	Udziały w rynku w ramieniu pembrolizumabu*	Udziały w rynku w ramieniu obserwacji*
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Brak leczenia adjuwantowego	■	■

* Udziały oszacowane z uwzględnieniem danych podanych dla udziału poszczególnych substancji stosowanych w leczeniu adjuwantowym resekowanego czerniaka w stopniu III oraz danych dotyczących odsetka pacjentów, którzy nie otrzymują leczenia adjuwantowego w przypadku resekowanego czerniaka w stopniu III.

Długość trwania leczenia

W celu oszacowania średniego czasu trwania leczenia adjuwantowego w stopniu III wykorzystano dwa podejścia:

- Statystyki dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*): średni czas trwania każdego leczenia adjuwantowego w stopniu III został oszacowany na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania każdego

z analizowanych preparatów w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu III. Wariant uwzględniony w ramach analizy podstawowej.

- Model wykładniczy dla RFS: w analizie wrażliwości średni czas trwania każdego leczenia adjuwantowego w stopniu III oszacowano przy wykorzystaniu modelu wykładniczego dopasowanego do danych RFS – dane z poziomu pacjenta w badaniu KEYNOTE-054. W ten sposób oszacowano współczynnik funkcji wykładniczej dla pembrolizumabu, tj. 0,0030 (SE=0,000). W przypadku pozostałych terapii wykorzystano współczynniki HR dla niepowodzenia RFS vs pembrolizumab, które następnie odniesiono dla oszacowanego współczynnika funkcji wykładniczej dla pembrolizumabu. HR uzyskano w wyniku przeprowadzonej przez autorów modelu metaanalizy sieciowej.

W analizie pod uwagę wzięto wyłącznie preparaty refundowane w terapii adjuwantowej w Polsce w ramach programu lekowego B.59: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. W Tab. 28 podsumowano dane dotyczące czasu trwania leczenia poszczególnych terapii uwzględnionych w adjuwantowej terapii czerniaka w stopniu III.

Tab. 28. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku adjuwantowych terapii po resekcji czerniaka w stopniu III.

Schemat terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu III	Preparat w schemacie złożonym	Tydzień rozpoczęcia stosowania składowej leczenia	Maksymalny czas leczenia, [tygodnie]	Analiza podstawowa, na podstawie ToT		Analiza wrażliwości, model wykładniczy dla RFS	
				Wskaźnik przerwania leczenia	Źródło	HR dla niepowodzenia RFS vs pembrolizumab	SE z ln(HR)
Pembrolizumab	n.d.	0	52	■	■	■	■
Niwolumab	n.d.	0	52	■	■	■	■
Dabrafenib + Trametynib	Dabrafenib	0	52	■	■	■	■
	Trametynib	0	52	■	■	■	■

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ln – logarytm naturalny; n.d. – nie dotyczy; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); ToT – czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*).

* W badaniu CheckMate 238 [Weber 2017] dotyczącym niwolumabu stosowanego w leczeniu uzupełniającym resektowanego czerniaka w stopniu III lub IV, ramieniem porównawczym był schemat leczenia uzupełniającego ipilimumabem, który różnił się od schematu ipilimumabu ocenianego w badaniu EORTC 18071 (tj. maksymalny czas trwania leczenia ipilimumabem wynosił 1 rok w CheckMate 238 w porównaniu z 3 latami w EORTC 18071). W związku z powyższymi danymi z badania CheckMate 238 nie można było wykorzystać w celu oszacowania HR dla porównania vs pembrolizumab, brak komparatorów możliwych do uwzględnienia w przypadku porównania pośredniego.

2.5.2.2 Leczenie w przypadku przerzutów odległych

W modelu założono, że wszyscy pacjenci, którzy wchodzi w stan odległych przerzutów, jednorazowo otrzymują aktywne leczenie pierwszej linii zaawansowanego czerniaka.

Ponadto założono, że część tych pacjentów otrzyma aktywną terapię drugiej linii zaawansowanego czerniaka. W ramach analiz wrażliwości testowano brak uwzględnienia kosztów terapii II linii leczenia.

Pacjenci, u których wystąpią przerzuty odległe będą kwalifikować się do leczenia systemowego w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD C43). W ramach PL dostępne są następujące preparaty:

- pacjenci bez mutacji BRAF mogą otrzymać leczenie z zastosowaniem:
 - pembrolizumabu,
 - niwolumabu
 - niwolumabu z ipilimumabem,
- pacjenci z mutacją BRAF mogą otrzymać leczenie z zastosowaniem:
 - pembrolizumabu,
 - niwolumabu
 - niwolumabu + ipilimumabu,
 - wemurafenibu + kobimetynybu,
 - dabrafenibu + trametynybu,
 - enkorafenibu + binimetynybu.

Poniżej zaprezentowano koszty, schematy dawkowania i udziały rynkowe dla poszczególnych preparatów uwzględnionych w modelu.

Tab. 29. Jednostkowe koszty leków stosowanych w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.

Schemat terapii czerniaka	Preparat w schemacie złożonym	I schemat podania		II schemat podania	
		Zawartość w jednostce [mg]	Koszt jednostki [PLN]	Zawartość w jednostce [mg]	Koszt jednostki [PLN]
Pembrolizumab	n.d.	100	█	n.d.	n.d.
Niwolumab	n.d.	40	1 530,08	100	3 825,19
Niwolumab + Ipilimumab	Niwolumab	40	1 530,08	100	3 825,19
	Ipilimumab	50	7 636,53	200	30 546,13
Wemurafenib + Kobimetynyb	Wemurafenib	240	43,56	n.d.	n.d.
	Kobimetynyb	20	135,43	n.d.	n.d.
Dabrafenib + Trametynyb	Dabrafenib	75	120,71	n.d.	n.d.
	Trametynyb	2	59,60	n.d.	n.d.
Enkorafenib + Binimetynyb	Enkorafenib	75	83,44	n.d.	n.d.
	Binimetynyb	15	23,98	n.d.	n.d.
Dakarbazyne	n.d.	100	18,32	n.d.	n.d.

n.d. – nie dotyczy.

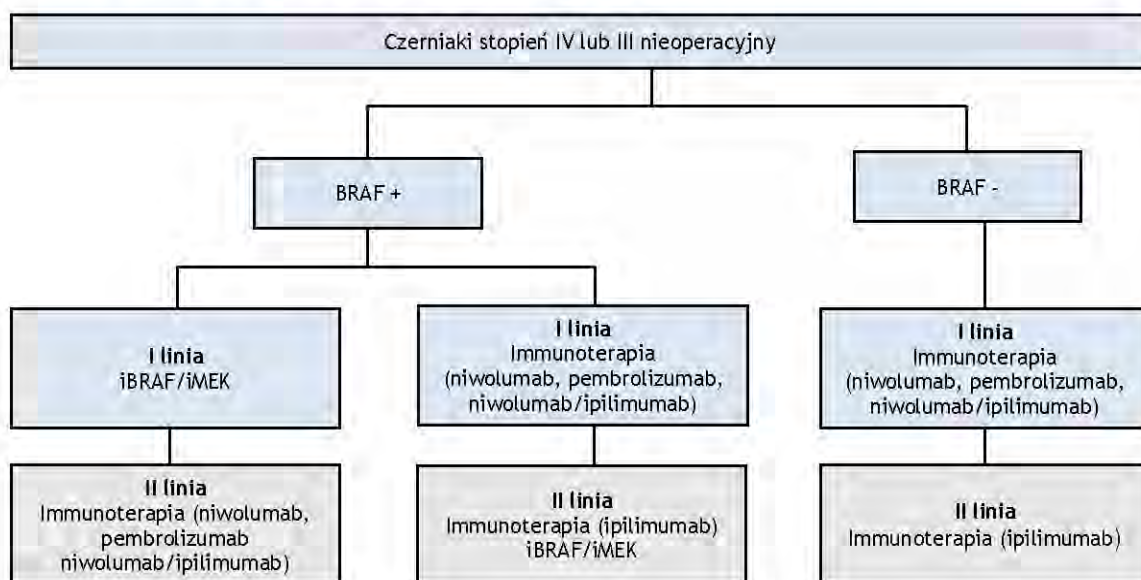
Tab. 30. Sposób dawkowania podanych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.

Schemat terapii czerniaka	Droga podania	Dawkowanie zgodnie z ChPL	Dawkowanie zastosowane w analizie
Pembrolizumab	dożylnie	200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, [ChPL Keytruda]	200 mg co 3 tygodnie, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz 400 mg co 6 tygodni
Niwolumab	dożylnie	240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie, [ChPL Opdivo]	240 mg co 2 tygodnie, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie
Niwolumab + ipilimumab	dożylnie	1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie, [ChPL Opdivo, Yervoy]	1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z dawkowaniem 480 mg co 4 tygodnie
Wemurafenib	doustnie	960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę, [ChPL Zelboraf]	960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę
Kobimetynib	doustnie	60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje siedmiodniowa przerwa, każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu, [ChPL Cotellic]	60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje siedmiodniowa przerwa
Dabrafenib	doustnie	150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę, [ChPL Tafinlar]	150 mg dwa razy na dobę
Trametinib	doustnie	2 mg raz na dobę, [ChPL Mekinist]	2 mg raz na dobę
Enkorafenib	doustnie	450 mg (6 kapsułek 75 mg) raz na dobę, [ChPL Braftovi]	450 mg (6 kapsułek 75 mg) raz na dobę
Binimetynib	doustnie	45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę, [ChPL Mektovi]	45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę
Dakarbazylna	dożylnie	200-250 mg/m ² /dzień przez 5 dni co 3 tygodnie, [ChPL Detimedac]	225 mg/m ² /dzień przez 5 dni co 3 tygodnie

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Substancje stosowane w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w wytycznych PTOK 2021 – patrz Rys. 10. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, niwolumab + ipilimumab nie jest refundowany w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka (refundacja tylko w I linii leczenia), w związku z powyższym nie uwzględniono schematu niwolumab + ipilimumab w II linii leczenia. W przypadku pacjentów, którzy w I linii otrzymali inhibitory BRAF/MEK w II linii uwzględniono, że otrzymają immunoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem. Pacjenci z mutacją BRAF, którzy w I linii otrzymali immunoterapię (odsetek pacjentów z mutacją BRAF, którzy otrzymali immunoterapię oszacowano poprzez odjęcie od odsetka pacjentów z mutacją BRAF, tj. 43%, odsetka pacjentów którzy w I linii otrzymali inhibitory BRAF/MEK), w II linii otrzymają inhibitory BRAF/MEK. Natomiast pacjenci bez mutacji BRAF, którzy w I linii otrzymali immunoterapię, zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych w II linii mogą otrzymać jedynie monoterapię ipilimumabem. Jak wspomniano powyżej, monoterapia ipilimumabem nie jest refundowana w leczeniu zaawansowanego czerniaka. W związku z powyższym przyjęto, że pacjenci BRAF-, którzy w I linii otrzymali immunoterapię, w II linii otrzymają chemioterapię dakarbazyną. W wytycznych PTOK 2021 wymieniono, że dakarbazyna to jedyny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku lek cytotoksyczny [PTOK 2022]. Dakarbazyna jest refundowana w Polsce w leczeniu czerniaka oraz została uwzględniona domyślnie w analizowanym modelu ekonomicznym. W ramach II linii leczenia nie uwzględniono innych schematów chemioterapii. II linia leczenia wpływa jedynie na koszty, nie wpływa na długość życia pacjentów i w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pominięto koszty II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Rys. 10. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub nieresekcyjnym III.



W Tab. 32 zaprezentowano wartości zastosowane w niniejszej analizie w ramach I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Tab. 32. Udziały w rynku w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.

Schemat	Ramię pembrolizumabu			Ramię obserwacji	
	I linia leczenia, pacjenci kwalifikujący się do anty-PD-1	I linia leczenia, pacjenci nie kwalifikujący się do anty-PD-1	II linia leczenia	I linia leczenia	II linia leczenia
Pembrolizumab	■	■	■	■	■
Niwolumab	■	■	■	■	■
Niwolumab + Ipilimumab	■	■	■	■	■
Wemurafenib + Kobimetynib	■	■	■	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■	■	■	■
Enkorafenib + Binimetynib	■	■	■	■	■
Dakarbazyna	■	■	■	■	■
Brak aktywnego leczenia w II linii	■	■	■	■	■

n.d. – nie dotyczy.

Długość trwania leczenia

Czas trwania pierwszej linii leczenia systemowego w stanie zdrowia przerzuty odległe oszacowano na podstawie danych PFS. W Tab. 33 przedstawiono oszacowane współczynniki funkcji wykładniczej PFS dla każdego z uwzględnionych schematów.

Tab. 33. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku I linii leczenia przerzutów odległych.

Schemat leczenia	Preparat w schemacie złożonym	Maksymalny czas terapii (tygodnie)	Wykładniczy wskaźnik przerwania leczenia*
Pembrolizumab	n.d.	Brak ograniczenia	■
Niwolumab	n.d.	Brak ograniczenia	■
Niwolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	12	■
	Niwolumab	12	
	Niwolumab (w podrzymaniu)	Brak ograniczenia	
Wemurafenib + Kobimetynib	Wemurafenib	Brak ograniczenia	■
	Kobimetynib	Brak ograniczenia	
Dabrafenib + Trametynib	Dabrafenib	Brak ograniczenia	■
	Trametynib	Brak ograniczenia	
	Enkorafenib	Brak ograniczenia	■

Schemat leczenia	Preparat w schemacie złożonym	Maksymalny czas terapii (tygodnie)	Wykładniczy wskaźnik przerwania leczenia*
Enkorafenib + Binimetynib	Binimetynib	Brak ograniczenia	

* Wykładnicze wskaźniki przerwania leczenia opierają się na wykładniczym wskaźniku niepowodzenia PFS oszacowanym dla schematów leczenia zaawansowanego czerniaka – patrz rozdział 2.3.2.3.

Średni czas trwania II linii leczenia w stanie zdrowia przerzuty odległe w modelu przyjęto jako równy 21 tygodni dla każdego uwzględnionego schematu terapii (patrz Tab. 34). Jest to zgodne z założeniami przyjmowanymi przez autorów innych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem: wniosek złożony do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) dla ipilimumabu dotyczący pacjentów z wcześniej nieleczonym czerniakiem [TA319] oraz wniosek dotyczący pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku u pacjentów wcześniej nieleczonych ipilimumabem [TA366]. W powyżej wymienionych analizach przyjęto, że koszt dalszej terapii (określonej jako BSC) po progresji lekami I linii naliczany jest przez 7 cykli z uwzględnieniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi podaniami. Założenie to pozostaje również w zgodzie z założeniem przyjętym we wniosku TA357, w której uwzględniono że średnia liczba podań leku wyniosła 6,86 (co po uwzględnieniu 3-tygodniowych odstępów między podaniami leku daje średni czas terapii równy 20,57 tygodni). Wartość tą obliczono na podstawie danych PFS z badania KEYNOTE-002 [TA357].

Tab. 34. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku II linii leczenia przerzutów odległych.

Schemat leczenia	Preparat w schemacie złożonym	Średni czas trwania leczenia [tygodnie]	Średnia liczba podań
Pembrolizumab	n.d.	21	7,0
Niwolumab	n.d.	21	10,5
Niwolumab + Ipilimumab	Ipilimumab	12	4,0
	Niwolumab	12	4,0
	Niwolumab (w podrzycaniu)	21	4,5
Wemurafenib + Kobimetynib	Wemurafenib	21	21,0
	Kobimetynib	21	16,0
Dabrafenib + Trametynib	Dabrafenib	21	21,0
	Trametynib	21	21,0
Enkorafenib + Binimetynib	Enkorafenib	21	21,0
	Binimetynib	21	21,0
Dakarbazyne	n.d.	21	7,0

Na podstawie szacowanego wskaźnika przerwania leczenia oraz maksymalnego czasu stosowania każdego leku w przypadku terapii skojarzonych, w modelu oszacowano średni całkowity koszt każdego schematu leczenia w warunkach pierwszej i drugiej linii. Średni koszt leczenia pierwszej i drugiej linii został następnie obliczony dla każdego ramienia

leczenia adjuwantowego jako średnia ważona na podstawie udziału w rynku pierwszej i drugiej linii w ramach każdego analizowanego ramienia leczenia.

2.5.3 Koszt podania leków

W przypadku terapii podawanych we wlewie dożylnym i stosowanych w ramach programu lekowego (pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab) przyjęto, że podanie leków odbywa się w ramach świadczeń: hospitalizacja związana z wykonaniem programu/hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu lekowego. Koszty związane z podaniem leków w programie lekowym wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 143/2023/DGL. W przypadku dakarbazyny, koszt podania oszacowano w oparciu o założenie, że realizowane jest ono w trybie kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii. We wniosku dla pembrolizumabu ocenianego w populacji pacjentów z rakiem przetyku i gruczorakolakiem połączenia przetykowo-żołądkowego, eksperci wskazali, że w przypadku II linii leczenia 100% podań chemioterapii jest realizowanych w ramach porady ambulatoryjnej [AWA Keytruda 2022]. Koszty związane z podaniem dakarbazyny wyznaczono na podstawie Zarządzenia nr 44/2022/DGL. Koszty podsumowano w Tab. 35.

Tab. 35. Koszty podania leków.

Substancja	Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]
Pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab	hospitalizacja związana z wykonaniem programu /hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001 /5.08.07.0000003	486,72	1,51	734,95
Dakarbazyna	kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000172	313,00	1,00	313,00

* Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

Pozostałe leki uwzględnione w analizie podawane są doustnie, tj. występują w formie tabletek. W związku z powyższym przyjęto, że nie generują kosztów podania. Koszty związane z ich pierwszym podaniem uwzględnione są w ramach kosztów kwalifikacji do leczenia i jego monitorowania. Kolejne opakowania będą natomiast przepisywane pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii.

2.5.4 Koszt obserwacji pacjenta

Koszty ponoszone na obserwację pacjentów z resekowanym czerniakiem w stopniu II oszacowano zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Mariuk-Jarema 2019. Zgodnie z powyższą publikacją, w przypadku wczesnego czerniaka po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIA-IIC) rekomendowane są następujące badania kontrolne:

- Raz na 3-6 miesięcy przez pierwsze 2-3 lata, następnie co 6-12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat:

- Badanie przedmiotowe i podmiotowe, zwłaszcza całej skóry i regionalnych węzłów chłonnych oraz okolicy blizny po wyciętym czerniaku;
- Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej;
- USG jamy brzusznej;
- Badanie morfologii i biochemii krwi (próby wątrobowe i aktywność dehydrogenazy mleczanowej) – opcjonalnie;
- Inne badania:
 - np. TK w przypadku stwierdzanych podejrzanych objawów. W grupie chorych IIB-IIC można zastosować badania TK co 6-12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku rezonans magnetyczny (MR) mózgu (przez pierwsze 2-3 lata);
 - USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry \geq pT1b;
- Edukacja chorego w kierunku samokontroli.

W publikacji Mariuk-Jarema 2019 zaznaczono, że w przypadku czerniaka w stopniu IIC, można stosować intensywniejsze badania kontrolne jak dla stopnia III. W przypadku pacjentów w stopniu III wykonywane są takie same badania jak w przypadku pacjentów ze stopniem II. Różnica polega jedynie na częstotliwości ich wykonywania przez pierwszych 5 lat, tj. w II stopniu przez pierwsze 2-3 lata badania wykonuje się co 3-6 miesięcy, a następnie co 6-12 miesięcy do upływu 5 lat. W przypadku czerniaka w stopniu III badania wykonuje się co 3-4 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 3-6 miesięcy przez kolejne 3 lata. Różnice w częstotliwości wykonywania badań dotyczą jedynie badań przedmiotowych i podmiotowych, laboratoryjnych, USG i RTG (nie dotyczą kosztocłonnych badań TK i MR, dla tych badań jest taka sama częstotliwość wykonywania zarówno w stopniu IIB-C jak i w stopniu III). Ze względu na znikomy wpływ na koszty, nie różnicowano częstotliwości wykonywania badań w stopniu IIB i IIC.

W ramach oszacowania kosztu jednostkowego przyjęto, że badania monitorujące stan zdrowia zostaną wykonane w warunkach ambulatoryjnych oraz rozliczone zgodnie z zasadami obowiązującymi na podstawie właściwych Zarządzeń Prezesa NFZ. Szczegółowe wyliczenia zawarto w arkuszu „Dane Polska” w załączonym modelu ekonomicznym. W Tab. 36 zaprezentowano wycenę poszczególnych procedur.

Tab. 36. Koszt poszczególnych procedur uwzględnionych w ramach obserwacji pacjenta z resekowanym czerniakiem w stopniu IIB-C.

Rodzaj badania	Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu [^] [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Źródło
Badanie przedmiotowe i podmiotowe*	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu ^{^^}	75,00	1,61	120,75	57/2023/DSOZ, zał. 5a
Badania laboratoryjne*					

Rodzaj badania	Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu [^] [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Źródło
RTG	W12 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu ^{^^}	75,00	1,63	122,25	57/2023/DSOZ, zał. 5a
USG	W12 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu ^{^^}	75,00	1,63	122,25	57/2023/DSOZ, zał. 5a
TK	Średni koszt z 10 procedur ^{**}	383,00	1,37	524,71	57/2023/DSOZ, zał. 1b
MRI	Średni koszt z 2 procedur ^{***}	463,50	1,37	635,00	57/2023/DSOZ, zał. 1b

TK – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny; RTG – zdjęcie rentgenowskie; USG – ultrasonografia.

[^] Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

^{^^} Świadczenia W12 – konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2 lub konieczne wykazanie do 2 procedur oznaczonych tym samym kodem z listy W5. Badania laboratoryjne (morfologia, próby wątrobowe dehydrogenaza mleczanowa) znajdują się na liście W1. RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej znajduje się na liście W2.

* Przyjęto, że badania przedmiotowe i podmiotowe (wizyta u onkologa), będą połączone z wykonaniem badań laboratoryjnych.

** Badanie TK zostanie rozliczone za pomocą jednej z 9 procedur dla TK okolic anatomicznych: 5.03.00.0000070, 5.03.00.0000095, 5.03.00.0000071, 5.03.00.0000096, 5.03.00.0000115, 5.03.00.0000097, 5.03.00.0000116, 5.03.00.0000073, 5.03.00.0000117, 5.03.00.0000099.

[§] Badanie MR zostanie rozliczone za pomocą jednej z 2 procedur: 5.03.00.0000075 i 5.03.00.0000078.

W Tab. 37, na podstawie danych raportowanych w publikacji Mariuk-Jarema 2019, oszacowano odsetek pacjentów oraz roczne zużycie w zakresie poszczególnych analizowanych procedur.

Tab. 37. Roczna częstość wykonywania procedur związanych z obserwacją pacjenta w stopniu zaawansowania czerniaka IIB-C.

Nazwa procedury	1-3 lata		3-5 lat		>5 lat	
	% osób	liczba	% osób	liczba	% osób	liczba
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne	100%	3*	100%	1,5 [§]	100%	1
RTG, USG	100%	3*	100%	1,5 [§]	100%	1
TK	100%	1,5 [§]	0%	-	0%	-
MRI	100%	1	0%	-	0%	-

TK – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny; RTG – zdjęcie rentgenowskie; USG – ultrasonografia.

* Założono, że procedury wykonywane co 3-6 miesięcy to średnio 3 wizyty w ciągu roku

[§] Założono, że procedury wykonywane co 6-12 miesięcy to średnio 1,5 wizyty w ciągu roku.

Na podstawie powyższych danych obliczono koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta poza programem lekowym (pacjenci pozostający pod ścisłą obserwacją), u którego nie występują przerzuty regionalne/odległe – patrz Tab. 38.

Tab. 38. Koszt monitorowania pacjentów poza PL w stanie wolnym od nawrotu choroby.

Parametr	Koszt tygodniowy [PLN]		
	1-3 lata	3-5 lat	>5 lat
Monitorowanie pacjentów poza programem lekowym	48,25	10,50	7,00

2.5.5 Koszt monitorowania leczenia pembrolizumabem

W modelu pacjenci, którzy przeszli resekcję chirurgiczną potwierdzonego nowo rozpoznanego czerniaka wysokiego ryzyka w stopniu IIB lub IIC mogą zostać poddani leczeniu adjuwantowemu z zastosowaniem pembrolizumabu lub pozostać wyłącznie pod obserwacją. W przypadku pacjentów leczonych w ramach PL, koszt monitorowania terapii jest rozliczany zgodnie z obowiązującymi zasadami opisanymi we właściwych Zarządzeniach Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

We analizie założono, iż pacjenci przyjmujący aktywne leczenie adjuwantowe z zastosowaniem pembrolizumabu w ciągu pierwszych 12 miesięcy po zabiegu (zgodnie z zapisami ChPL oraz PL terapia może trwać maksymalnie do 12 miesięcy) będą monitorowani w ramach programu lekowego. Po upływie tego czasu zaś będą monitorowani w sposób odpowiadający pacjentom przebywającym wyłącznie pod obserwacją.

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia adjuwantowego pacjentów w ramach programu lekowego B.59 przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 143/2023/DGL, załącznik nr 2 – patrz Tab. 39. Koszt ten jest rozliczany jako ryczałt roczny. W modelu dotyczy kosztów ponoszonych w kolejnych 12 miesiącach leczenia adjuwantowego pacjenta¹. Po upływie tego czasu pacjenci przechodzą pod obserwację, której koszty zaprezentowano w rozdziale 2.5.4.

¹ Pacjenci, którzy w ciągu 12 pierwszych miesięcy nie otrzymują w modelu leczenia adjuwantowego (czas leczenia zdefiniowany jest za pomocą krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-716), a nie mają nawrotu choroby, mają naliczany koszt obserwacji.

Tab. 39. Koszt diagnostyki i monitorowania pembrolizumabem w ramach programu lekowego.

Procedura	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [^] [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Tygodniowy koszt [PLN]*
Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem	5.08.08.0000088	3 656,96	1,51	5 522,01	106,19

[^] Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

* Koszt wyznaczony przy założeniu 52 tygodni w roku.

2.5.6 Koszt monitorowania leczenia w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych

Z uwagi na fakt, iż pacjenci z czerniakiem w dalszych stadiach zaawansowania są objęci leczeniem w ramach programu lekowego B.59., w analizie koszty związane z monitorowaniem pacjentów z nawrotami lokoregionalnymi oraz z przerzutami odległymi naliczono analogicznie, jak w przypadku pacjentów włączonych do leczenia adjuwantowego czerniaka w stopniu IIB-C, tj. na podstawie danych raportowanych w zarządzeniu Nr 143/2023/DGL, załącznik nr 2. Zgodnie informacjami przedstawionymi w powyższym zarządzeniu, pacjenci leczeni wemurafenibem + kobimetynibem, dabrafenibem + trametynibem lub enkorafenibem + binimetynibem mają naliczany inny koszt monitorowania – patrz Tab. 40. Koszt monitorowania w przypadku pacjentów leczonych pembrolizumabem, niwolumabem, niwolumabem + ipilimumabem przyjęto adekwatnie jak w Tab. 39. W przypadku dakarbazyny, która stosowana jest poza programem lekowym, przypisano jej taki sam koszt monitorowania jak pacjentom w programie lekowym (średnia wartość z obu kategorii kosztów monitorowania w programie lekowym czerniaka), tj. założono, że poza programem lekowym, pacjenci mają wykonywane takie same badania jak w programie lekowym.

Tab. 40. Koszt diagnostyki i monitorowania wemurafenibem + kobimetynibem, dabrafenibem + trametynibem i enkorafenibem + binimetynibem w ramach programu lekowego.

Procedura	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [^] [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Tygodniowy koszt [PLN] [*]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych terapią skojarzoną wemurafenibem z kobimetynibem albo dabrafenibem z trametynibem albo enkorafenibem z binimetynibem	5.08.08.0000139	5 757,00	1,51	8 693,07	167,17

[^] Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

^{*} Koszt wyznaczony przy założeniu 52 tygodni w roku.

W przypadku pacjentów w stopniu III, którzy nie otrzymują aktywnego leczenia, koszty monitorowania wyznaczono analogicznie jak w przypadku pacjentów w stopniu II poddanych obserwacji, tj. uwzględniono dane raportowane w publikacji Mariuk-Jarema 2019 oraz w analizie weryfikacyjnej dotyczącej wniosku dla pembrolizumabu stosowanego w III stopniu resekowanego czerniaka [AWA pembrolizumab 2019] – patrz Tab. 41.

Tab. 41. Koszt monitorowania poza programem lekowym pacjenta w stopniu III czerniaka.

Nazwa procedury	Koszt procedury ^{^^}	Roczne zużycie poszczególnych procedur w określonym przedziale czasu					
		1-3 lata		3-5 lat		>5 lat	
		% osób	liczba	% osób	liczba	% osób	liczba
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne	120,75	100%	3,5 [*]	100%	3 [§]	100%	1
RTG, USG	122,25	100%	3,5 [*]	100%	3 [§]	100%	1
TK	122,25	100%	1,5 [^]	0%	-	0%	-
MRI	524,71	39%**	1	0%	-	0%	-
Koszt tygodniowy [PLN]		44,29		21,00		7,00	

TK – tomografia komputerowa; MRI – rezonans magnetyczny; RTG – zdjęcie rentgenowskie; USG – ultrasonografia.

^{*} Założono, że procedury wykonywane co 3-4 miesiące to średnio 3,5 wizyty w ciągu roku

^{**} Odsetek pacjentów z rakiem w stopniu IIIC w badaniu KEYNOTE-054 wg klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* z 2009 roku [Eggermont 2018]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Mariuk-Jarema 2019, opcjonalnie w stopniu IIIC raz w roku wykonywane jest badanie MR mózgu.

[§] Założono, że procedury wykonywane co 3-6 miesięcy to średnio 3 wizyty w ciągu roku.

[^] Założono, że procedury wykonywane co 6-12 miesięcy to średnio 1,5 wizyty w ciągu roku.

Nazwa procedury	Koszt procedury ^{^^}	Roczne zużycie poszczególnych procedur w określonym przedziale czasu					
		1-3 lata		3-5 lat		>5 lat	
		% osób	liczba	% osób	liczba	% osób	liczba

^{^^} Szczegółowy opis sposobu szacowania kosztów poszczególnych procedur przedstawiono w rozdziale 2.5.4.

W przypadku pacjentów z przerzutami odległymi i progresją podczas I linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do leczenia aktywnego, koszty monitorowania ich stanu wyznaczono w oparciu o dane raportowane w analizie weryfikacyjnej dotyczącej wniosku dla pembrolizumabu stosowanego w III stopniu resektowanego czerniaka [AWA pembrolizumab 2019], tj. przyjęto, że pacjenci w tym stanie są co 2 tygodnie monitorowani w ramach wizyt ambulatoryjnych, podczas których mają wykonywane badania podmiotowe oraz laboratoryjne, tj. badanie morfologii i biochemii krwi – koszt wizyty specjalistycznej W12 (zgodnie z danymi raportowanymi w zarządzeniu 57/2023/DSOZ, zał. 5a) – patrz Tab. 42.

Tab. 42. Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym pacjenta z przerzutami odległymi, po progresji podczas I linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Liczba wizyt w ciągu roku	Koszt roczny [PLN]	Koszt tygodniowy [PLN]
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	1,61	120,75	26	3 139,50	60,38

Koszty monitorowania pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych oszacowano z uwzględnieniem udziału w rynku poszczególnych substancji stosowanych w leczeniu nawrotów. Uwzględniono średnie wartości dla udziału w rynku poszczególnych substancji, tj. średnie wartości wyznaczone z uwzględnieniem danych z ramienia pembrolizumabu i ramienia obserwacji (model nie pozwalał na wyznaczenie oddzielnych kosztów monitorowania dla ramienia pembrolizumabu i ramienia obserwacji). W Tab. 43 podsumowano oszacowane koszty monitorowania pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych.

Tab. 43. Koszt diagnostyki i monitorowania choroby w stanie nawrotu lokoregionalnego i przerzutów odległych.

Terapia	Odsetek pacjentów*	Tygodniowy koszt monitorowania [PLN]	Średni koszt monitorowania [PLN]
Nawrót lokoregionalny			

Pembrolizumab	■	106,19	102,02
Niwolumab	■	106,19	
Dabrafenib + trametinib	■	167,17	
Brak leczenia adjuwantowego	■	24,10**	
Przerzuty odległe I linia leczenia			
Pembrolizumab	■	106,19	128,96
Niwolumab	■	106,19	
Niwolumab + ipilimumab	■	106,19	
Wemurafenib + kobimetynib	■	167,17	
Dabrafenib + trametinib	■	167,17	
Enkorafenib + binimetynib	■	167,17	
Przerzuty odległe II linia leczenia			
Pembrolizumab	■	106,19	113,77
Niwolumab	■	106,19	
Wemurafenib + kobimetynib	■	167,17	
Dabrafenib + trametinib	■	167,17	
Enkorafenib + binimetynib	■	167,17	
Dakarbazylna	■	136,68***	
Brak aktywnego leczenia	■	60,38	

* Średnia wartość wyznaczona dla ramienia pembrolizumabu i ramienia obserwacji.

** Średni koszt monitorowania poza programem lekowym pacjentów z czerniakiem w stopniu III, średnia z kosztu wyznaczonego dla poszczególnych lat – patrz Tab. 41.

*** Średnia z wartości: 106,19 zł i 167,17 zł.

2.5.7 Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600

W analizie założono, że kwalifikacja pacjentów do programu lekowego B.59. wiąże się z jednorazowym kosztem wykonania badania na obecność mutacji BRAF V600. W przypadku ramienia pembrolizumabu, koszt badania na obecność mutacji BRAF V600 naliczany jest w 0 cyklu wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie. W przypadku ramienia obserwacji, koszt testów wykrywających mutacje naliczany jest w momencie wystąpienia pierwszego nawrotu choroby (nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych, w zależności co wystąpi jako pierwsze) – w momencie nawrotu pacjenci z ramienia obserwacji kwalifikują się do leczenia w ramach PL B.59.

Koszty związane z wykonaniem badania na obecności mutacji BRAF V600 oszacowano na podstawie wyceny świadczenia: podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych. Dodatkowo sumowany jest on z kosztem hospitalizacji pacjenta w ramach grupy JGP: J33 średnie zabiegi skórne. W Tab. 44 zaprezentowano całkowity, szacowany koszt badania na obecność mutacji BRAF V600.

Tab. 44. Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600.

Procedura	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Źródło
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	649	1,56 [^]	1 012,44	142/2023/DSOZ , zał. 1
J33 –Średnie zabiegi skórne	5.51.01.0009033	2 067	1,72 [*]	3 555,24	142/2023/DSOZ , zał. 3
Koszt całkowity					4 567,68

[^] Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.), w obliczeniach uwzględniono medianę ze wszystkich województw.

^{*} Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].

2.5.8 Koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego

W zaproponowanym modelu ekonomicznym leczenie pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego obejmuje jednorazowe koszty zabiegu chirurgicznego usunięcia zmiany dla części pacjentów, którzy weszli w ten stan. Koszty zabiegów wyznaczono w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ oraz na podstawie statystyk JGP. Grupy JGP wybrano na podstawie kodów ICD-10. Uwzględniono grupy, które w najszerszym zakresie odpowiadały zabiegom zdefiniowanym w modelu. W Tab. 45 podsumowano koszty ponoszone na uwzględnione rodzaje zabiegów chirurgicznych.

Tab. 45. Koszt zabiegów chirurgicznych uwzględnionych w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego.

Grupa JGP	Liczba wykonanych procedur w roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Źródło
Resekcja przerzutów tranzytowych					
J33 –Średnie zabiegi skórne (5.51.01.0009033)	n.d.	2067	1,72	3 555,24	142/2023/DSOZ , zał.1, statystyki JGP
Limfadenektomia					
Q18 – Duże zabiegi na układzie limfatycznym (5.51.01.0015018)	3254	3896	1,72	6 701,12	142/2023/DSOZ , zał.1, statystyki JGP
Q19 – Średnie zabiegi na układzie limfatycznym (5.51.01.0015019)	4692	2362	1,72	4 062,64	

Grupa JGP	Liczba wykonanych procedur w roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]	Źródło
Q20 – Małe zabiegi na układzie limfatycznym (5.51.01.0015020)	2019	709	1,72	1 219,48	
Średnia ważona				4 348,17	
Resekcja zmian skórnych					
J33 – Średnie zabiegi skórne (5.51.01.0009033)	n.d.	2067	1,72	3 555,24	142/2023/DSOZ, zał.1, statystyki JGP

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; n.d. – nie dotyczy.

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].

Odsetki pacjentów poddanych każdej z uwzględnionych procedur oraz częstość wykonywania poszczególnych procedur oparto na danych z badania KEYNOTE-716 oraz danych przekazanych przez ekspertów klinicznych. [REDACTED]

[REDACTED]. W Tab. 46 podsumowano całkowity koszt chirurgicznego leczenia nawrotu lokoregionalnego.

Tab. 46. Całkowity koszt chirurgicznego leczenia nawrotu lokoregionalnego.

Zabieg	Koszt jednostkowy [PLN]	Nawrót lokoregionalny – operacja ratująca (jednorazowe użycie zasobów przy wejściu do stanu zdrowia)	
		% pacjentów	Wykorzystanie zasobów
Resekcja przerzutów tranzytowych	3 555,24	[REDACTED]	[REDACTED]
Limfadenektomia	4 348,17	[REDACTED]	[REDACTED]
Resekcja zmian skórnych	3 555,24	[REDACTED]	[REDACTED]
Szacowany koszt jednorazowy [PLN]			[REDACTED]

2.5.9 Koszt opieki terminalnej

Założono, że w przypadku zgonu pacjenta związanego z czerniakiem w danym cyklu naliczony zostanie jednorazowy koszt związany z opieką paliatywną/terminalną. W oparciu o oczekiwanie, że zdecydowana większość zgonów z powodu czerniaka będzie poprzedzona nawrotem choroby przerzutowej, w związku z powyższym w modelu jako odpowiednik zgonów związanych z czerniakiem wykorzystano zgony z powodu przerzutów odległych. Założenie to zostało również poparte znacznie wyższym ryzykiem zgonu w stanie z przerzutami odległymi w porównaniu ze stanem bez nawrotu lub z nawrotem

lokoregionalnym. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie kosztów opieki terminalnej do wszystkich zgonów naliczanych w modelu.

Pacjenci leczeni w ramach opieki terminalnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki przypadające na hospicjum domowe oraz stacjonarne przyjęto odpowiednio na poziomie 67% oraz 33% na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia – sprawozdanie za II kwartał 2023 roku.

Koszt opieki hospicyjnej szacowano w oparciu o załącznik nr 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 45/2023/DSOZ. Założono, że udział pacjentów korzystających z różnych form hospicjum stacjonarnego jest jednakowy, w związku z czym jako liczbę punktów za świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto średnią cenę produktu dla świadczeń wchodzących w skład stacjonarnej opieki hospicyjnej. Wycenę punktu rozliczeniowego przyjęto w oparciu o świadczenia w każdym województwie (po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r.). Średnią liczbę dni jaką pacjenci spędzają w hospicjum domowym oraz stacjonarnym obliczono na podstawie danych zawartych w załączniku IV.7.1 do uchwały nr 8/2023/IV. W aktualnym sprawozdaniu NFZ (dane za II kwartał 2023), dane były raportowane w sposób uniemożliwiający oszacowanie liczby dni, jaką pacjenci spędzają w danym hospicjum, w związku z czym wykorzystano dane raportowane za 2022 rok. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum przedstawiono w Tab. 47.

Tab. 47. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Jednostka rozliczeniowa w zakresie świadczeń	Nazwa świadczenia sprawozdawanego	Kod świadczenia sprawozdawanego	Taryfa/waga punktowa produktu rozliczeniowego
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	15.4180.021.02	punkt	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo	5.15.00.0000147	7,95
			osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000148	9,8
Średnia					7,95
Świadczenia w hospicjum domowym	15.2180.027.02	punkt	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum domowego					67%
Odsetek pacjentów korzystających z hospicjum stacjonarnego					33%
Liczba dni w hospicjum domowym					54
Liczba dni w hospicjum stacjonarnym					30
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum domowym [PLN]					94,55
Koszt osobodnia leczenia terminalnego w hospicjum stacjonarnym [PLN]					766,46
Całkowity koszt ponoszony na opiekę terminalną [PLN]					11 083,45

2.5.10 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnione są w modelu w pierwszym cyklu leczenia. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ramach niniejszej analizy, wraz z częstością ich występowania przedstawiono w rozdziale 2.3.3. Koszty ich leczenia zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów oraz informacje przedstawione w załączniku 1a do zarządzenia nr 142/2023/DSOZ.

Przy szacowaniu kosztów leczenia zmęczenia i astenii założono, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę, tj. uwzględniono koszt świadczenia W11 – świadczenia specjalistyczne 1-go typu – na podstawie informacji raportowanych w zarządzeniu 57/2023/DSOZ, załącznik 5a.

W przypadku zwiększonej aktywność aminotransferazy alaninowej i zwiększonej aktywność aminotransferazy asparaginianowej ich koszt leczenia oszacowano na poziomie 0 PLN, tj. nie generują dodatkowych kosztów. Uznano, iż leczenie w zakresie tego typu zdarzeń ma marginalny wpływ na wyniki analizy. Ponadto mogą one zostać zdiagnozowane i leczone w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym, dlatego zrezygnowano z naliczania dla nich dodatkowych kosztów.

W Tab. 48 podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP w ramach której odbywa się leczenie pacjenta z danym zdarzeniem. W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano średni koszt leczenia, ważony liczbą hospitalizacji w danej grupie JGP.

Tab. 48. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w danej grupie w 2022 roku	Wartość punktowa	Wycena punktu* [PLN]	Ostateczny koszt procedury [PLN]
Biegunka	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	2957	1,72	5 086,04
Nadczynność tarczycy	K47L LECZENIE CHOROÓB TARCZYCY	n.d.	2730	1,72	4 695,60
Astenia	Pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną				70,84
Zmęczenie	Pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną				70,84
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Nie wymaga specyficznego leczenia				0,00
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	Nie wymaga specyficznego leczenia				0,00
Obniżony apetyt	K25 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE I ZABURZENIA ODŻYWIANIA	n.d.	2957	1,72	5 086,04
Hiperglukemia	K59 INNE CHOROBY UKŁADU WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO	n.d.	1595	1,72	2 743,40
Ból stawów	H89 CHOROBY NIEZAPALNE KOŚCI I STAWÓW	n.d.	3182	1,72	5 473,04
Ból pleców	H86 CHOROBY TKANEK MIĘKKICH	n.d.	2787	1,72	4 793,64
Ból mięśni	H86 CHOROBY TKANEK MIĘKKICH	n.d.	2787	1,72	4 793,64
Ból kończyn	H86 CHOROBY TKANEK MIĘKKICH	n.d.	2787	1,72	4 793,64
Rak podstawnokomórkowy skóry	J47 DUŻE GUZY SKÓRY	n.d.	3454	1,72	5 940,88
Świąd	J49 ŁAGODNE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	n.d.	1594	1,72	2 741,68
Wysypka	J49 ŁAGODNE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	n.d.	1594	1,72	2 741,68
Wysypka plamisto-grudkowa	J49 ŁAGODNE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	n.d.	1594	1,72	2 741,68
Nadciśnienie	E86 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE OPORNE I WTÓRNE	509	5612	1,72	5 111,88
	E87 CIĘŻKIE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	939	3786		
	E88 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE > 17 R.Ż.	20 072	2867		

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów.

* Ogólna wycena punktu dla hospitalizacji – wycena dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych, na podstawie danych raportowanych w Obwieszczeniu Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 05 czerwca 2023 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2023].

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

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

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

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


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

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- uwzględnienie korekty połowy cyklu;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia: alternatywny sposób szacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu RF oraz alternatywne modele parametryczne dla przejść ze stanu RF → LR i RF → DM, testowanie założenia dotyczącego wyleczenia pacjentów, alternatywne źródła szacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu LR → DM i LR → Zgon, źródło danych OS i PFS dla pembrolizumabu stosowanego we zaawansowanym czerniaku, testowanie założenia dotyczącego zanikania korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu;
- rodzaj uwzględnionych zdarzeń niepożądanych;
- parametry kosztowe tj. dawkowanie pembrolizumabu i niwolumabu, intensywność dawkowania pembrolizumabu stosowanego w leczeniu adjuwantowym w II stopniu, uwzględnienie II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, sposób naliczania kosztów opieki terminalnej, czas trwania leczenia adjuwantowego w III stopniu czerniaka;
- wartości użyteczności,
- możliwość ponownego leczenia adjuwantowego.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 49 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 49. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016, rozdział 1.6
B	Korekta połowy cyklu	Tak	Nie	Wytyczne dotyczące modelowania zalecają stosowanie korekt cyklu, w celu minimalizacji błędu systematycznego występującego przy obliczaniu skumulowanych wyników w dyskretnych modelach czasowych uwzględniających przejścia między stanami, w ramach analizy wrażliwości testowano brak korekty, rozdział 2.2
C1	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (40,7 lat)	20 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6
C2			30 lat	
D1	Prawdopodobieństwa przejść ze stanu RF	Podejście nr 1, oddzielnie dopasowane modele do ramienia pembrolizumabu i obserwacji: RF→LR: Gompertz RF→DM: Weibull	Podejście nr 3, RF→LR: Weibull RF→DM: Wykładniczy	Testowanie alternatywnych podejść i kolejnych najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych, rozdział 2.3.2.1.3
D2			Podejście nr 1, RF→LR: Log-normalny RF→DM: Log-logistyczny	
D3			Podejście nr 1, RF→LR: Log-normalny RF→DM: Wykładniczy	
D4			Podejście nr 3, RF→LR: Gompertz RF→DM: Gompertz	
D5			Podejście nr 1, RF→LR: Log-logistyczny RF→DM: Weibull	
D6			Podejście nr 1, RF→LR: Gompertz RF→DM: Log-logistyczny	
D7			Podejście nr 1, RF→LR: Wykładniczy RF→DM: Wykładniczy	
D8			Podejście nr 1, RF→LR: Gompertz RF→DM: Log-normalny	
D9			Podejście nr 1, RF→LR: Log-normalny RF→DM: Log-normalny	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E	Założenie dotyczące wyleczenia pacjentów		Brak uwzględnienia założenia o wyleczeniu pacjentów	W analizie podstawowej, w modelu uwzględniono założenie o wyleczeniu pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowy RFS, rozdział 2.3.2.1.2
F1	Prawdopodobieństwa przejść ze stanu LR→DM i LR→Zgon:	Oszacowane na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania KEYNOTE-716	Oszacowane na podstawie danych z badań RCT, wykorzystanie współczynników HR oszacowanych dla niepowodzenia DMFS vs placebo	Testowanie alternatywnych źródeł danych, rozdział 2.3.2.2
F2			Oszacowane na podstawie danych z RWE	
G	OS i PFS dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku	Dane z badania KEYNOTE-006 dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w ramieniu pembrolizumabu	Dane z badania KEYNOTE-006 dla pacjentów stosujących pembrolizumabu w I linii leczenia	Wykorzystanie alternatywnych wartości HR, rozdział 2.3.2.3
H	Rodzaj uwzględnionych zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	Testowanie alternatywnego zestawu zdarzeń niepożądanych, rozdział 2.3.3
I1	Dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie w przypadku wszystkich stanów zdrowia	400 mg dawkowany co 6 tygodni w przypadku wszystkich stanów zdrowia	W przypadku badania KEYNOTE-716 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie), rozdział 2.5.1
I2	Intensywność dawkowania pembrolizumabu stosowanego w terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu II	Tak	Nie	W ramach analizy podstawowej uwzględniono intensywność dawkowania pembrolizumabu oszacowaną na podstawie danych z badania KEYNOTE-716. W ramach analiz wrażliwości, testowano intensywność dawkowania na poziomie 100%, rozdział 2.5.1
I3	Dawkowanie niwolumabu	240 mg co 2 tygodnie w przypadku	480 mg co 4 tygodnie w przypadku	Alternatywne schematy dawkowania niwolumabu, zgodnie z ChPL, rozdział 2.5.2

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
		wszystkich stanów zdrowia	wszystkich stanów zdrowia	
I4	II linia leczenia zaawansowanego czerniaka	Tak, uwzględnienie kosztów II linii leczenia	Nie	Druga linia leczenia zaawansowanego czerniaka nie wpływa ona na długość życia pacjentów, a jedynie na koszty terapii. W ramach analizy wrażliwości testowano brak uwzględnienia II linii leczenia, rozdział 2.3.2.3
I5	Sposób naliczania kosztów opieki terminalnej	Koszty opieki terminalnej naliczane do zgonów w stanie przerzutów odległych	Koszty opieki terminalnej naliczane do wszystkich zgonów	W oparciu o oczekiwanie, że zdecydowana większość zgonów z powodu czerniaka będzie poprzedzona nawrotem choroby przerzutowej, w związku z powyższym w modelu jako odpowiednik zgonów związanych z czerniakiem wykorzystano zgony z powodu przerzutów odległych, rozdział 2.5.9
J	Czas trwania leczenia adjuwantowego w III stopniu czerniaka	Średni czas trwania każdego leczenia adjuwantowego w stopniu III został oszacowany na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania każdego z analizowanych preparatów w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu III	Model wykładniczy dopasowany do danych RFS – dane z poziomu pacjenta w badaniu KEYNOTE-054	Testowanie alternatywnych źródeł danych, rozdział 2.5.2.1
K1	Wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu	Wartości użyteczności dla stanów RF, LR, DM przed progresją na podstawie KEYNOTE-716 (polskie normy populacyjne). Wartości użyteczności dla DM po progresji na podstawie Beusterien 2009.	Wszystkie wartości użyteczności na podstawie KEYNOTE-716, brytyjskie normy populacyjne (EQ-5D-3L, <i>crosswalk</i>)	Testowanie alternatywnych źródeł i założeń dotyczących wartości użyteczności, rozdział 2.4
K2			Wszystkie wartości użyteczności na podstawie Middleton 2017	
K5			Wszystkie wartości użyteczności na podstawie KEYNOTE-716, brytyjskie normy populacyjne KEYNOTE-716 (EQ-5D-5L, <i>scoring</i>)	
K6			RF na podstawie KEYNOTE-716 (polskie normy populacyjne), LR i DM na podstawie KEYNOTE-054	
K7			Wartości użyteczności dla stanów RF, LR, DM przed progresją na podstawie KEYNOTE-716 (polskie normy populacyjne) Wartości użyteczności dla DM po progresji na podstawie KEYNOTE-006	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
K3	Dekrement użyteczności związany z wiekiem	Tak	Nie	
K4	Dekrement użyteczności związany z występowaniem AEs	Tak	Nie	
L	Zanikanie korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu	Nie	Tak	Oczekuje się, że pembrolizumab stosowany uzupełniająco po resekcji czerniaka będzie miał ciągłe działanie immunoterapeutyczne, zmniejszając ryzyko pierwszego nawrotu choroby. W ramach analizy wrażliwości testowano uwzględnienie efektu zanikania korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu o 8 latach od rozpoczętego leczenia, rozdział 2.3.2.1.4
M	Brak możliwości ponownego leczenia adjuwantowego (pacjenci z ramienia pembrolizumabu, po wystąpieniu przerzutów lokoregionalnych nie otrzymują ponownego leczenia adjuwantowego)	Możliwość ponownego leczenia adjuwantowego	Brak możliwości ponownego leczenia adjuwantowego	Zapisy programu lekowego dopuszczają stosowanie ponownego leczenia adjuwantowego, jednakże w ramach analizy wrażliwości przetestowano brak takiej możliwości.

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*); RWE – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że

analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 190 380 PLN/QALY).

W Tab. 50 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 50. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	Współczynniki funkcji wykładniczej oszacowane dla przejść: RF → zgon, LR → DM, LR → zgon, rozkłady parametryczne dla OS i PFS w przypadku pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku, dekrement użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, dekrement użyteczności dla wieku i męskiej płci
Log-normalny	HR dla niepowodzenia DMFS vs brak leczenia adjuwantowego, HR dla porównania pembrolizumabu z innymi schematami leczenia stosowanymi w zaawansowanym czerniaku – HR dla OS i PFS
Wielowymiarowy rozkład normalny	Poszczególne parametry modeli parametrycznych uwzględnionych dla przejść RF → LR i RF → DM
Beta	Wartości użyteczności dla stanu RF, LR, DM przed progresją i po progresji
Gamma	Dane kosztowe uwzględnione w modelu, tj. koszt monitorowania leczenia w stanie RF, LR, DM, koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w III stopniu, koszt podania leczenia, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia AEs,

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*); DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji; RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*).

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

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

Natomiast w przypadku przypisania ramieniu obserwacji, tj. przyjęcia po stronie wyżej wymienionej technologii opcjonalnej danych z zakresy skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzyskanych dla wnioskowanej interwencji, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

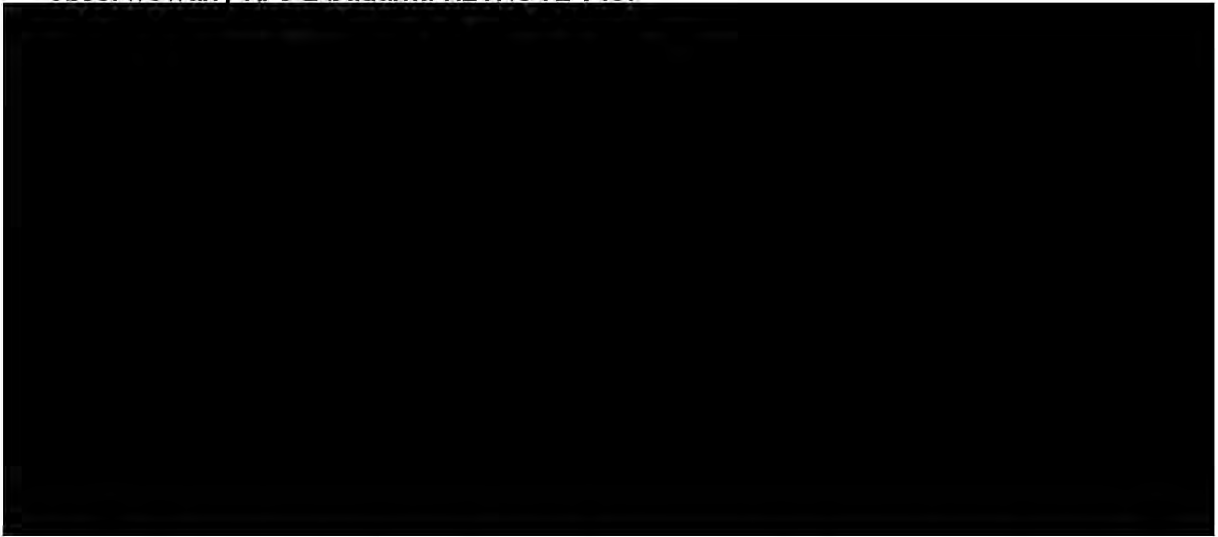
Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których stosowano pembrolizumab w analizowanej populacji pacjentów [AEK Keytruda], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono stosowanie pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów (na podstawie wyników tego badania, w maju 2022 EMA zarejestrowała pembrolizumab do stosowania we wnioskowanej populacji). Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

Walidacja względem danych z badania KEYNOTE-716

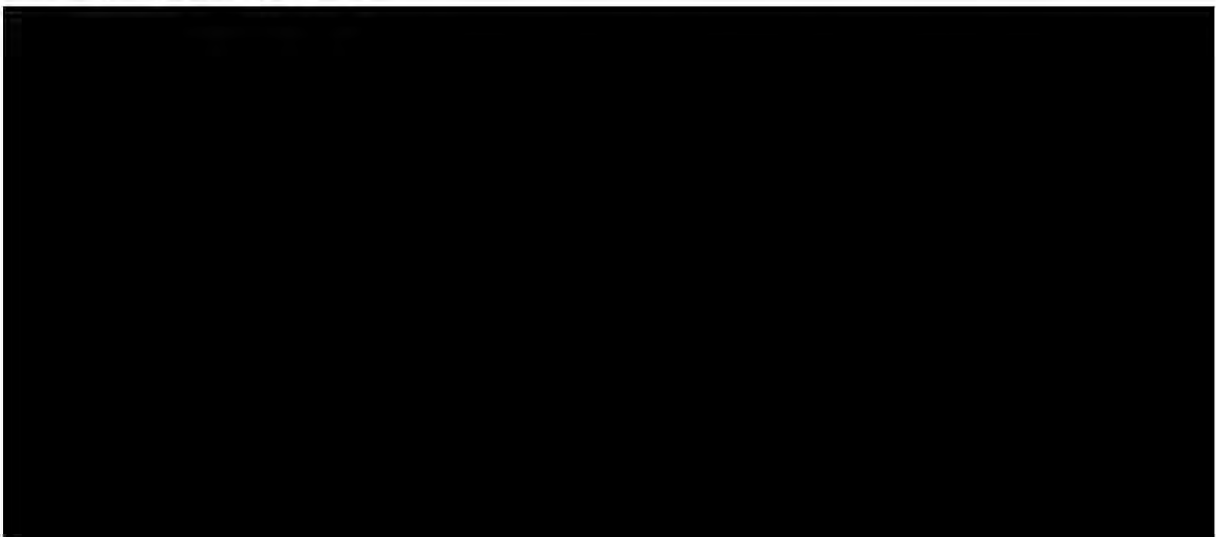
W celu walidacji analizowanego modelu, autorzy porównali przewidywane w modelu dane z danymi z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-716. Przewidywane krzywe (RFS, DMFS), ściśle przylegały do danych z badania KEYNOTE-716 – patrz Rys. 11, Rys. 12, Rys. 13 i Rys. 14.



Rys. 12. Przewidywany długoterminowy RFS (analiza podstawowa) vs obserwowany RFS z badania KEYNOTE-716.



Rys. 13. Przewidywany DMFS (analiza podstawowa) vs obserwowany DMFS z badania KEYNOTE-716.



Rys. 14. Przewidywany długoterminowy DMFS (analiza podstawowa) vs obserwowany DMFS z badania KEYNOTE-716.



Walidacja względem danych RWE

Autorzy modelu, w celu zweryfikowania poprawności analizowanego modelu ekonomicznego, przeprowadzili również przegląd badań długoterminowych, w których oceniano pacjentów z resektowanym czerniakiem skóry w stopniu II, których poddano obserwacji. Zidentyfikowano 4 opublikowane badania długoterminowe – patrz Tab. 51. W ramach długoterminowej walidacji autorzy modelu wykorzystali również dane raportowane w elektronicznej bazie: *US Oncology*.

Tab. 51. Badania obserwacyjne uwzględnione przez autorów modelu w celu walidacji wyników.

Parametr	Bajaj 2020	Garbe 2022	Bleicher 2020	Kanaki 2019
Źródło danych	Prospektywna baza danych NYU Langone Health Interdisciplinary Melanoma Cooperative Group (2010-2016)	<i>The Central Malignant Melanoma Registry</i> (CMMR), Niemcy (2000 - 2015)	Elektroniczna dokumentacja medyczna z <i>University of Utah Huntsman Cancer Institute</i> (2000-2017)	Retrospektywna kohorta w rejestrze nowotworów <i>Department of Dermatology Essen</i> , Niemcy
Wiek [lata]	Średnia: 58,6*	Mediana: 57*	Mediana: 62**	Mediana: 60***
Mediana czasu obserwacji [lata]	2,9	6	4,9	3,3
Wielkość próby z czerniakiem w stopniu IIB/IIC	IIB: N=63 IIC: N=27	IIB: N=436 IIC: N=173	IIB: N=220 IIC: N=80	IIB: N=290 IIC: N=126
Dostępność RFS	Krzywe Kaplana-Meiera RFS przedstawiono dla ~7 lat dla IIB i IIC	Krzywe Kaplana-Meiera RFS przedstawiono dla ~10 lat dla IIB i IIC	Krzywe Kaplana-Meiera RFS przedstawiono dla ~10 lat dla IIB i IIC	Nie raportowano

Parametr	Bajaj 2020	Garbe 2022	Bleicher 2020	Kanaki 2019
Dostępność DMFS	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano	Nie raportowano
Dostępność OS	Krzywe Kaplana-Meiera OS przedstawiono dla ~7 lat dla IIB i IIC	Krzywe Kaplana-Meiera OS przedstawiono dla ~10 lat dla IIB i IIC	Krzywe Kaplana-Meiera OS przedstawiono dla ~10 lat dla IIB i IIC	5-letnie i 10-letnie OS dla IIB i IIC

DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. *distant metastases free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*).

* Dane raportowane dla stopnia zaawansowania czerniaka I-III; ** Dane raportowane dla stopnia zaawansowania czerniaka IIA-IIC;

*** Dane raportowane dla stopnia zaawansowania czerniaka I-IV.

Przewidywany RFS w grupie obserwacyjnej oceniono jakościowo na podstawie długoterminowych danych z dwóch zidentyfikowanych badań, tj. Bajaj 2020 i Garbe 2022 oraz na podstawie wyników raportowanych w *US Oncology Network study*. We wszystkich trzech badaniach odnotowano porównywalne krzywe RFS dla pierwszych trzech lat, które ściśle pokrywały się z częścią obserwacyjną z badania KEYNOTE-716. Mediana/średnia wieku pacjentów uwzględnionych w badaniach obserwacyjnych była zbliżona we wszystkich trzech badaniach i porównywalna z badaniem KEYNOTE-716.

W badaniu Bajaj 2020 dane RFS z 7 lat (33,6%) dla całej populacji są zbliżone do danych RFS przewidywanych w analizowanym modelu ekonomicznym dla ramienia obserwacji (35,1%). W przypadku uwzględnienia wyłącznie krzywych dla podgrupy pacjentów z czerniakiem w stopniu IIC, przewidywane w modelu krzywe RFS nie są zgodne z danymi z badania Bajaj 2020. Może to wynikać z ograniczeń badania Bajaj 2020. Jako dodatkowe ograniczenia badania Bajaj 2020, autorzy modelu podali: niejasną definicję RFS, brak raportowanego odsetka pacjentów według kategorii wiekowych i nieznaną wyjściową charakterystykę rozważanej kohorty.

W badaniu *US Oncology Network* przeprowadzonym przez firmę Merck dane dotyczące RFS (23,2%) i DMFS (29,4%) z 10 lat są zgodne z przewidywanymi danymi RFS (27,1%) i DMFS (30,7%) w analizowanym modelu ekonomicznym. Ponadto definicja RFS w badaniu USON obejmuje czas od resekcji do wznowy lub zgonu, co jest zgodne z definicją z badania KEYNOTE-716. Jednakże, podobnie jak w Bajaj 2020, przewidywane krzywe RFS dla podgrupy ze stopnia IIC nie są zgodne z danymi z tego badania. Ponadto badanie opiera się na stosunkowo małej liczbie pacjentów i dlatego jest obarczone niepewnością.

W przypadku Garbe 2022, kohorta z badania jest bardziej zgodna z danymi z badania KEYNOTE-716 niż w pozostałych dwóch badaniach. W badaniu zastosowano niższy odsetek pacjentów w wieku >70 lat, co wskazywało na zdrowszą populację w porównaniu z badaniem USON. Jednakże badanie Garbe 2022 również podlega pewnym ograniczeniom, tj. RFS raportowany w tym badaniu wykazuje *plateau* krzywej RFS po zakończeniu obserwacji KEYNOTE-716, czego nie zaobserwowano w pozostałych dwóch badaniach. Powodem może być większe wykorzystanie adjuwantowego interferonu w Niemczech w porównaniu do innych krajów, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-716 nie można było stosować terapii adjuwantowych w grupie placebo. Innym ograniczeniem tego badania jest to, że <10% kohorty znajdowało się w stopniu IIB/IIC.

Podsumowując, mimo pewnych ograniczeń powyżej zidentyfikowanych badań, należy podkreślić, że wyniki z analizowanych badań obserwacyjnych są zgodne z danymi KM

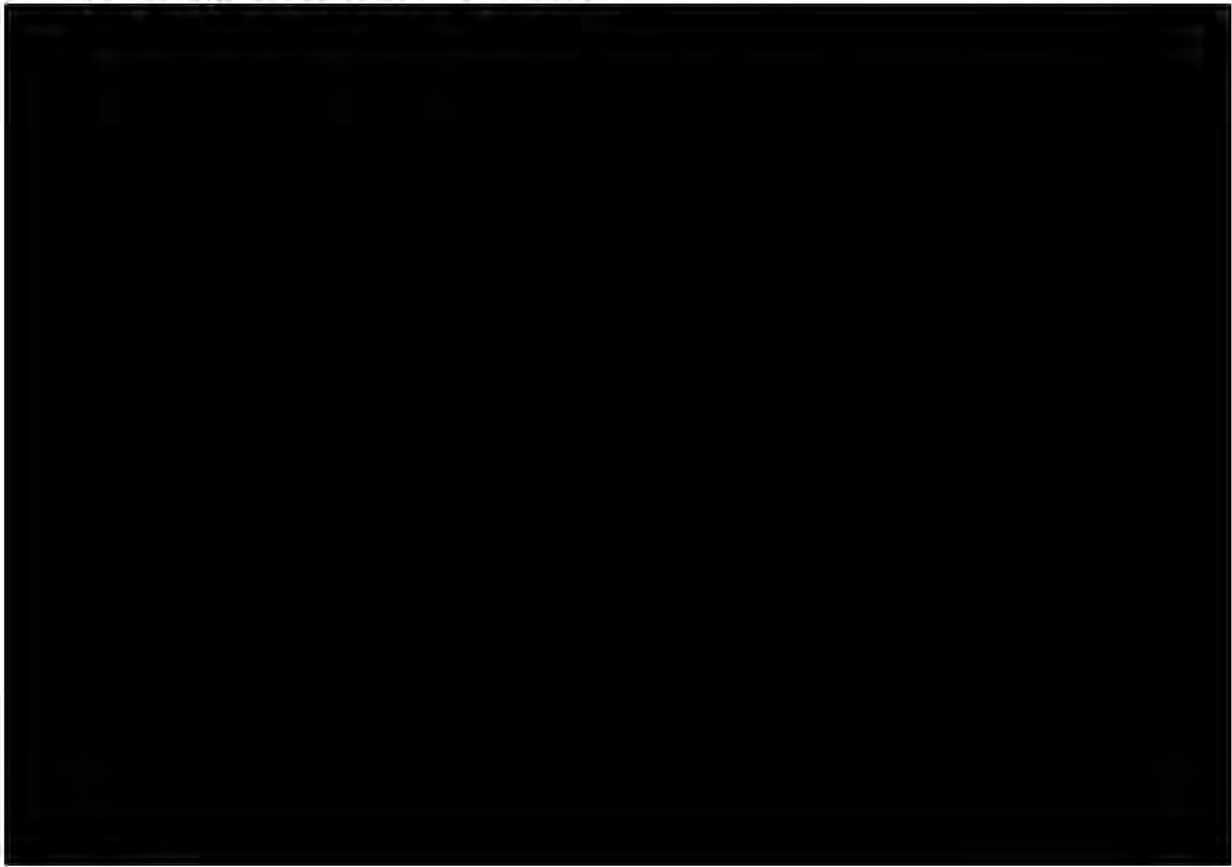
w okresie obserwacji badania, a przewidywana krzywa RFS mieści się pośrodku wszystkich źródeł zewnętrznych, w związku z czym powyższe badania wykorzystano w celu jakościowej oceny przewidywanego RFS – patrz Tab. 52, Rys. 15 i Rys. 16.

Tab. 52. Zestawienie danych RFS przewidywanych w modelu w wariancie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Pembrolizumab, modelowany RFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab, obserwowany RFS w badaniu KEYNOTE-716	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramię obserwacji, modelowany RFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramię obserwacji, obserwowany RFS w badaniu KEYNOTE-716	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Bajaj 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z USON	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Garbe 2022	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); RWE – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*); USON – *US Oncology Network*.

Rys. 15. Przewidywany RFS (10 najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych) vs RFS z badań RWE.



Rys. 16. Przewidywany RFS (analiza podstawowa) vs RFS z badań RWE.



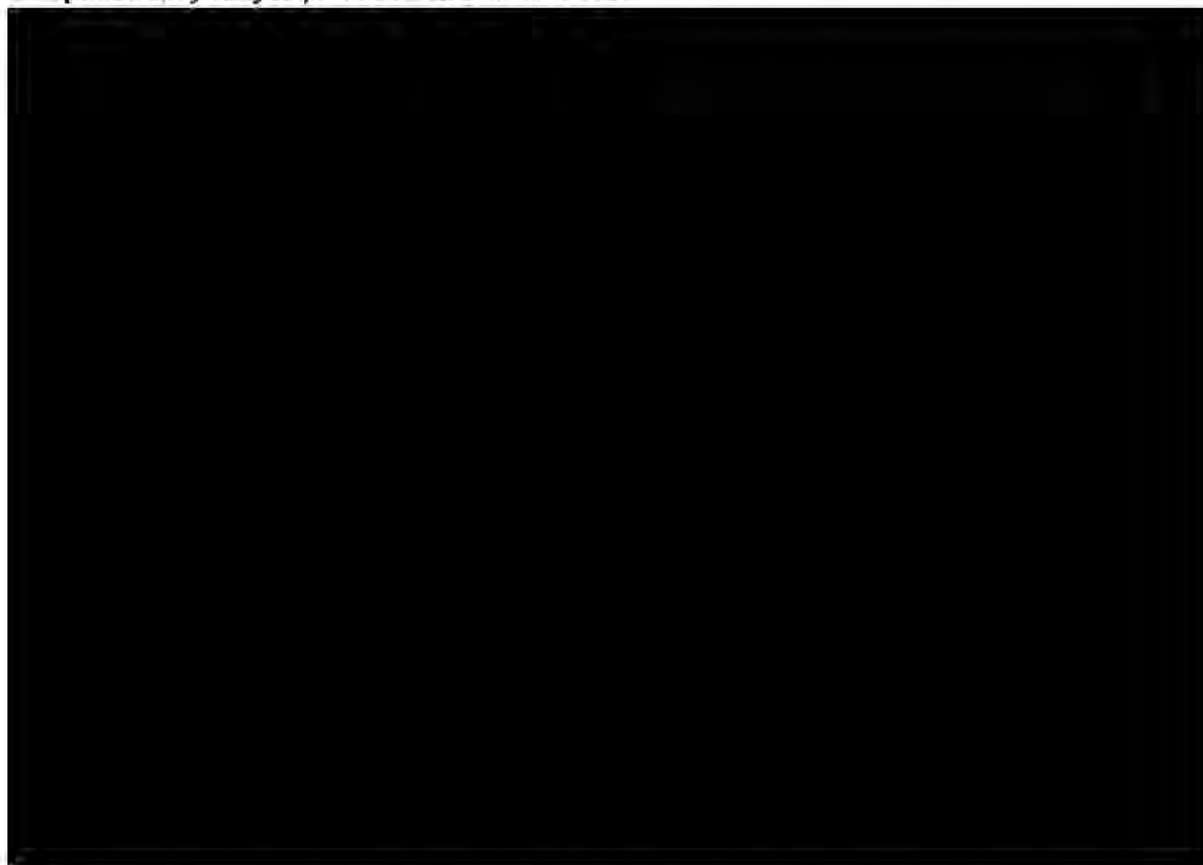
Przewidywany DMFS w ramieniu obserwacyjnym został porównany z obserwowanym DMFS z badania *US Oncology Network*, które jest jedynym zewnętrznym źródłem danych z zakresu DMFS. Dane DMFS przewidywane w modelu dla ramienia obserwacji, pokrywają się z danymi raportowanymi w badaniach RWE – patrz Tab. 53, Rys. 17 i Rys. 18.

Tab. 53. Zestawienie danych DMFS przewidywanych w modelu w wariacie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.

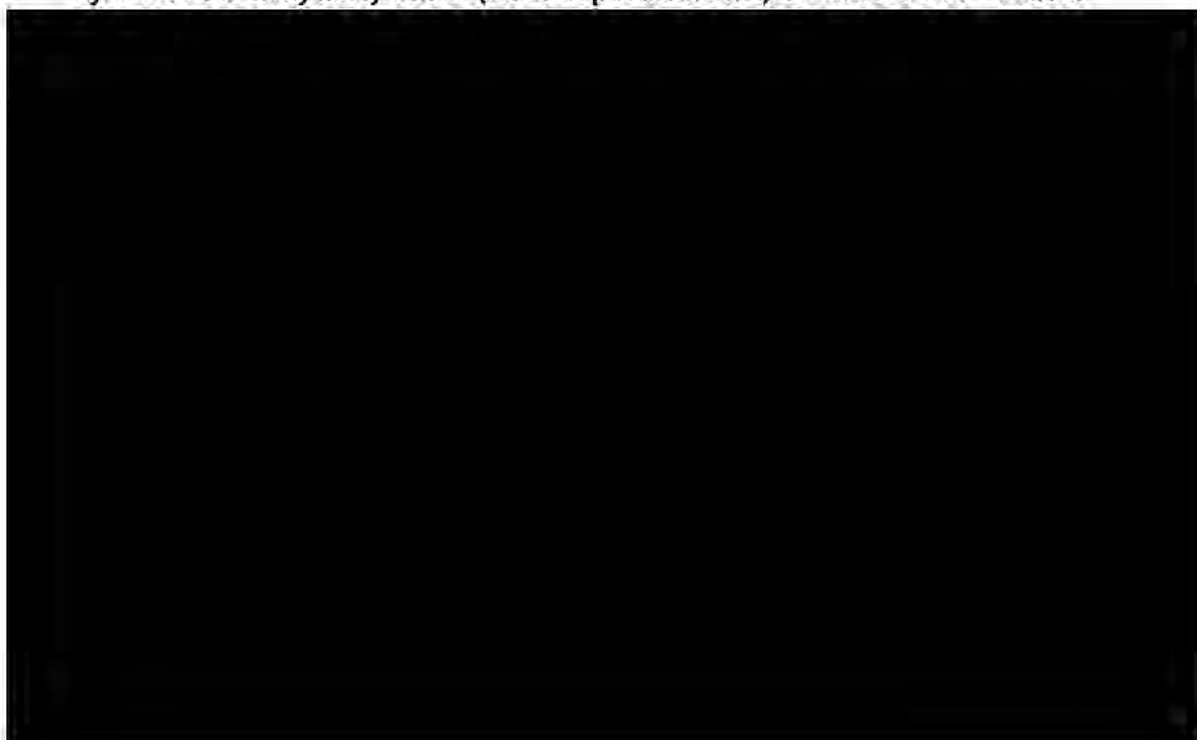
Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Pembrolizumab, modelowany RFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pembrolizumab, obserwowany RFS w badaniu KEYNOTE-716	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramię obserwacji, modelowany RFS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramię obserwacji, obserwowany RFS w badaniu KEYNOTE-716	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z USON	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); RWE – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*); USON – *US Oncology Network*.

Rys. 17. Przewidywany DMFS (10 najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych) vs DMFS z badań RWE.



Rys. 18. Przewidywany DMFS (analiza podstawowa) vs DMFS z badań RWE.



Dane dotyczące OS pochodzące z badania Bleicher 2020 oraz Kanaki 2019 wykorzystano do walidacji modelowanego OS w ramieniu obserwacji. W Bleicher 2020 raportowano również RFS dla pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB i IIC, jednakże 2-letni RFS przedstawiony przez Bleichera (IIB: 90,5%; IIC: 81,7%; zbiorcze IIB/IIC: 87,4%) był wyższy niż 2-letni RFS obserwowany w grupie placebo w badaniu KEYNOTE-716 (72,5%), a także wyższy niż RFS obserwowany w grupie pembrolizumabu (82,6%). Duża różnica w obserwowanym RFS pomiędzy Bleicherem i KEYNOTE-716, pomimo widocznej porównywalności badanych populacji, zasugerowała potencjalne niespójności w definicji lub pomiarze RFS w badaniu Bleicher 2020, których nie można było ustalić na podstawie informacji zawartych w publikacji. Niemniej jednak źródło to zachowano do wykorzystania w zewnętrznej ocenie OS, ponieważ krzywe OS dla stopnia IIB i IIC prezentowane w pracy Bleicher i wsp. były porównywalne z danymi z innych uwzględnionych badań obserwacyjnych. Dane OS przewidywane w modelu dla ramienia obserwacji, pokrywają się z danymi raportowanymi w badaniach RWE – patrz Tab. 54 i Rys. 19.

Tab. 54. Zestawienie danych OS przewidywanych w modelu w wariacie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.

Kategoria	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok	5 rok	6 rok	7 rok	8 rok	9 rok	10 rok
Pembrolizumab, modelowany OS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Ramię obserwacji, modelowany OS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Bajaj 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Bleicher 2020	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z USON	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Kanaki 2019	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dane RWE z Garbe 2022	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); RWE – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*); USON – *US Oncology Network*.



2.8.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. We wszystkich zidentyfikowanych analizach ekonomicznych oceniono model uwzględniony również w ramach niniejszej analizy, przy czym w zidentyfikowanych analizach uwzględniono wyniki z badania KEYNOTE-716 ze starszą datą odcięcia danych, tj. styczeń 2022, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono najnowsze wyniki badania, tj. z datą odcięcia ze stycznia 2023 roku. We wszystkich analizach wykazano, że leczenie pembrolizumabem jest droższe od samej obserwacji, ale wiąże się z przyrostem QALY, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Do głównych ograniczeń analizowanego modelu ekonomicznego, wymienianych przez autorów zidentyfikowanych analiz ekonomicznych należy: konieczności ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-716 oraz brak wyników dla OS z badania KEYNOTE-716, w związku z czym danych z badania KEYNOTE-716 nie można było wykorzystać w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon. Żadna z agencji oceniających model (NICE, CADTH, SMC) nie wykryła błędów w strukturze modelu. Komisja ERG podkreśliła, że struktura modelu jest odpowiednia do oceny pembrolizumabu stosowanego w czerniaku, ponadto taką samą strukturę uwzględniono również w przypadku oceny pembrolizumabu stosowanego w resektowanym czerniaku w stopniu III (również w przypadku pembrolizumabu ocenianego z perspektywy płatnika publicznego we Polsce – [AWA pembrolizumab 2019]). Komisja ERG uwzględniła w swoich analizach inną wartość użyteczność dla stanu przerzuty odległe po progresji (użyteczność oszacowaną na podstawie wyników badania KEYNOTE-006) oraz uwzględniła naliczanie kosztów opieki terminalnej do wszystkich zgonów w modelu (taki scenariusz testowano w ramach niniejszej analizy), przy czym podkreśliła, że powyższe zmiany miały znikomy wpływ na ostateczną wartość ICUR. Ponadto ERG zwróciła uwagę, że istnieje niepewność co do wyboru najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych dla przejść ze

stanów RF, przy czym ostatecznie przyznała, że podejście zastosowane przez wnioskodawcę w celu wyboru najlepiej dopasowanych rozkładów można uznać za słuszne. Pozostałe zarzuty wymienione przez komisję ERG (substancje stosowane w kolejnych liniach leczenia), nie dotyczyły niniejszego wniosku.

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

[REDACTED]

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-716, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy. [REDACTED]
[REDACTED] tj. w każdym przypadku uzyskano ICUR poniżej obowiązującego proggu opłacalności. Ponadto wyniki przeprowadzonej walidacji zewnętrznej, tj. wyniki porównania przewidywanych danych dla ramienia obserwacji (RFS, DMFS i OS) z wynikami badań z rzeczywistej praktyki klinicznej, wykazały, że dane z modelu są zbieżne z tymi raportowanymi w ramach RWE.
- Analiza całkowitego przeżycia pacjentów z badania KEYNOTE-716 jest wciąż w toku (zgodnie z informacjami raportowanymi w Bajaj 2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB wynosi 83,6%, natomiast w przypadku pacjentów w stopniu IIB 83,6% – czas potrzebny do uzyskania danych z zakresu przeżycia całkowitego będzie dość długi). Ze względu na brak danych dotyczących OS, danych z badania KEYNOTE-716 nie można było wykorzystać w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon. W celu określenia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu DM do stanu zgon, wykorzystano dane z badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Jednakże należy podkreślić, że istnieją istotne opublikowane dowody na to, że poprawa RFS i DMFS, taka jak ta obserwowana w przypadku pembrolizumabu vs placebo w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść w zakresie OS [Eggermont 2019, Suci 2018, Coart 2020].
- W dostarczonym modelu ekonomicznym uwzględniono pacjentów (w wieku 12 lat lub starszych), którzy przeszli resekcję chirurgiczną potwierdzonego nowo rozpoznanego czerniaka wysokiego ryzyka w stopniu IIB lub IIC. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W związku z powyższym, w modelu odsetek pacjentów w wieku < 18 lat przyjęto na poziomie 0%. Badanie KEYNOTE-716, stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, uwzględniało pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia uwzględnione w modelu przedstawiono dla całej populacji, w tym dla pacjentów pediatrycznych, przy czym należy podkreślić, że populacja pediatryczna stanowiła znikomy odsetek pacjentów uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-716, tj. 0,2% (jedynie 2 pacjentów uwzględnionych w badaniu miało < 18 lat), tym samym wpływ wyników uzyskanych w populacji pediatrycznej (2 pacjentów) na całkowity wynik badania (976 pacjentów) jest znikomy.

- W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu. W przypadku badania KEYNOTE-716 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia monoterapii, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu stosowanego w monoterapii otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie (założenie konserwatywne). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie).
- W ramach niniejszej analizy, zdarzenia niepożądane uwzględniono jedynie w przypadku leczenia adjuwantowego czerniaka w stopniu II. Nie uwzględniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku kolejnych linii leczenia (stan nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych). Przy czym należy podkreślić, że powyższe podejście jest konserwatywne. Zdecydowanie więcej pacjentów z ramienia obserwacji przechodzi na kolejne linie leczenia. W związku z powyższym uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w przypadku kolejnych linii leczenia generowałoby wyższe koszty po stronie ramienia obserwacji.
- Ze względu na ograniczoną pamięć modeli Markowa, w przypadku przejść ze stanów LR i DM, dopasowano tylko rozkład wykładniczy (nie testowano innych rozkładów). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Briggs 2011, przy szacowaniu prawdopodobieństw przejścia dla pośrednich stanów zdrowia w modelu Markova powszechnie stosuje się rozkład wykładniczy. Założenie to zweryfikowano w oparciu o dane RWE, tj. przewidywana krzywa DMFS dla ramienia obserwacji jest zbliżona do krzywej DMFS raportowanej dla pacjentów z rejestru *US Oncology Network*.
- W modelu uwzględniono ciągłą korzyść terapeutyczną w ramieniu pembrolizumabu, tj. po zakończeniu leczenia, które w przypadku pembrolizumabu trwa rok, pacjenci w całym horyzoncie analizy odnoszą trwałe korzyści z leczenia. W przypadku badania KEYNOTE-716, mediana czasu leczenia w momencie najnowszego odcięcia danych wynosiła 39,4 miesiące (natomiast w analizie uwzględniono dożywny horyzont trwający 40,7 lat). Przy czym należy podkreślić, że oczekiwanie trwałego efektu leczenia w zakresie RFS potwierdzają dane z długoterminowej obserwacji z badania KEYNOTE-054 dotyczącego leczenia uzupełniającego pembrolizumabem u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu IIIA-C. Podobnie jak w badaniu KEYNOTE-716, leczenie uzupełniające pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-054 kontynuowano przez maksymalny czas leczenia wynoszący ~1 rok. W badaniu KEYNOTE-054 HR dla RSF w przypadku porównania pembrolizumabu vs placebo wyniósł 0,61 – trzecia data odcięcia (mediana obserwacji 5 lat) [Eggermont 2022], co jest zgodne z HR wynoszącym 0,59 raportowanym w przypadku drugiej daty odcięcia (mediana obserwacji 45,5 miesiąca) [Eggermont 2021]. W związku z powyższym

założenie o ciągłej korzyści terapeutycznej w ramieniu pembrolizumabu można uznać za słuszne.

- Głównym źródłem wartości użyteczności wykorzystanych w ramach analizy podstawowej jest badanie KEYNOTE-716, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L. Badanie KEYNOTE-716 miało zbyt krótki horyzont obserwacji, aby uchwycić średnią użyteczność dla pobytu pacjenta w stanie przerzutów odległych po progresji choroby aż do śmierci, w związku z powyższym dla stanu przerzuty odległe po progresji choroby wykorzystano wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanym badaniu – Beusterien 2009. W powyższym badaniu wykorzystano bezpośrednią metodę pomiaru użyteczności, tj. metodę loterii (ang. *standard gamble*). Wytyczne AOTMiT zalecają, aby w pierwszym kroku wykorzystywać wartości użyteczności oszacowane za pomocą metod pośrednich. W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano lepszego zestawu wartości użyteczności dla stanu przerzuty odległe po progresji i za autorami modelu wykorzystano wartość raportowaną w Beusterien 2009.
- W modelu uwzględniono, że pacjenci bez mutacji BRAF, którzy w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka otrzymali immunoterapię, w II linii otrzymają chemioterapię. Uwzględniono tylko jeden schemat chemioterapii, tj. chemioterapię dakarbazyną. Dakarbazyna jest refundowana w Polsce w leczeniu czerniaka oraz została uwzględniona domyślnie w analizowanym modelu ekonomicznym. W ramach II linii leczenia nie uwzględniono innych schematów chemioterapii. II linia leczenia wpływa jedynie na koszty, nie wpływa na długość życia pacjentów i w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pominięto koszty II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.
- W przypadku kosztów monitorowania zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym jak i samej chemioterapii (dakarbazyna), przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony w oparciu o dane raportowane w PL czerniaka). W praktyce w przypadku chemioterapii koszt monitorowania może być niższy. Dakarbazyna została uwzględniona dopiero w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka i jest stosowana przez 45% pacjentów, zatem zawyżenie kosztu monitorowania leczenia dakarbazyną nie ma dużego wpływu na wyniki. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym pominięto koszty II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.
- Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których stosowano pembrolizumab w analizowanej populacji, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono stosowanie pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów (na podstawie wyników tego badania, w maju 2022 EMA zarejestrowała pembrolizumab do stosowania we wnioskowanej populacji). Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej. Walidację przeprowadzono jedynie w przypadku ramienia obserwacji. Badania zidentyfikowane w celu walidacji wyników z ramienia obserwacji posiadały pewne ograniczenia, m.in. mała próba pacjentów czy też rozbieżności

w definicji punktu końcowego RFS. Przy czym, mimo pewnych ograniczeń zidentyfikowanych badań RWE, należy podkreślić, że wyniki z analizowanych badań obserwacyjnych są zgodne z danymi KM dla ramienia obserwacji w okresie horyzontu badania, a przewidywana krzywa RFS mieści się pośrodku wszystkich źródeł zewnętrznych.

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania pembrolizumabu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów [koszt substancji czynnych (pembrolizumab), koszt monitorowania leczenia] oraz ze względu na sposób finansowania substancji stosowanych po wystąpieniu nawrotu lokoregionalnego bądź przerzutów odległych (refundacja w ramach programu lekowego) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego w ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda® (pembrolizumab) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiołka po 4 ml.

[REDACTED]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 5 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. We wszystkich zidentyfikowanych analizach ekonomicznych oceniono model uwzględniony również w ramach niniejszej analizy, przy czym w zidentyfikowanych analizach uwzględniono wyniki z badania KEYNOTE-716 ze starszą datą odcięcia danych, tj. styczeń 2022, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono najnowsze wyniki badania, tj. z datą odcięcia ze stycznia 2023 roku. We wszystkich analizach wykazano, że leczenie pembrolizumabem jest droższe od samej obserwacji, ale wiąże się z przyrostem QALY, co jest tożsame z wnioskami płynącymi z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

Wyniki aktualnych badań dowodzą, że terapia pembrolizumabem jest skuteczną terapią stosowaną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Wyniki pochodzące z dużego badania RCT bezpośrednio porównującego pembrolizumab vs placebo wykazały wyższość pembrolizumabu (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby czy też wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów odległych) względem samej obserwacji (szczegółowe informacje omówiono w części klinicznej raportu). Jak wykazano w badaniu KEYNOTE-716, leczenie adjuwantowe pembrolizumabem przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wznowy miejscowej i przerzutów odległych, a tym samym do poprawy rokowania chorego. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.59, obecnie w Polsce w leczeniu adjuwantowym po resekcji u dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C nie jest refundowane żadne aktywne leczenie. W praktyce, we wnioskowanej populacji pacjentów, po zakończonym etapie leczenia chirurgicznego, pacjenci pozostają jedynie pod obserwacją. Refundacja pembrolizumabu, skutkowałaby wprowadzeniem pierwszej opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów, tym samym umożliwiając chorym dostęp do innowacyjnej terapii zmniejszającej ryzyko nawrotu choroby.

[REDACTED]

[REDACTED] że terapia pembrolizumabem jest opcją kosztowo-efektywną.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z czerniakiem (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej, tj. w trakcie przeglądu abstraktów pomijano badania, które dotyczyły wyłącznie populacji azjatyckiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.223.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Melanoma"[Mesh]	109 336
#2	Melanoma*[Text Word]	158 449
#3	Malignant Melanoma*[Text Word]	29 952
#4	Melanoma, Malignant[Text Word]	113
#5	Melanomas, Malignant[Text Word]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	158 672
#7	Euroqol[Text Word]	8 288
#8	EQ-5D[Text Word]	12 626
#9	#7 OR #8	16 278
#10	#6 AND #9	54

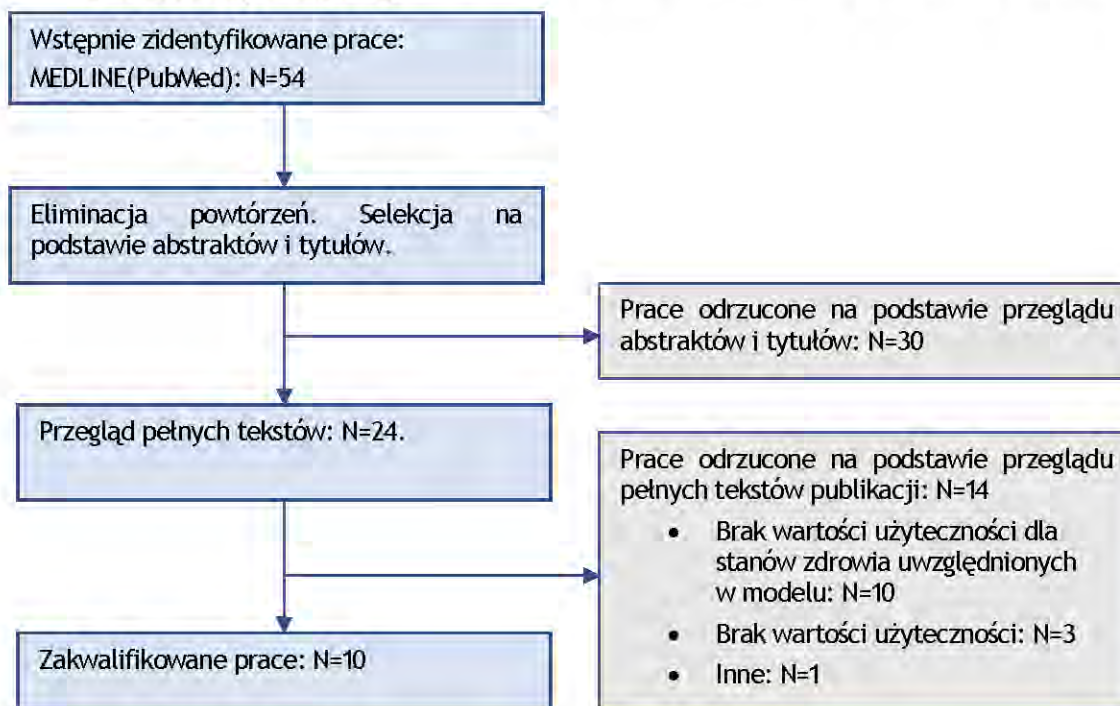
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 54 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Do analizy włączono 10 prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 24.

Rys. 24. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 59 oraz Tab. 60 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 59. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Bohensky 2016	Bohensky MA, Pasupathi K, Gorelik A, Kim H, Harrison JP, Liew D. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of BRAF Wild-Type Advanced Melanoma in Australia. <i>Value Health</i> . 2016 Dec;19(8):1009-1015.
Gao 2021	Gao T, Liu J, Wu J. Cost-Effectiveness Analysis of Dabrafenib Plus Trametinib and Vemurafenib as First-Line Treatment in Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in China. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2021 Jun 8;18(12):6194.
Gerbası 2019	Gerbası ME, Stellato D, Ghate SR, Ndife B, Moynahan A, Mishra D, Gunda P, Koruth R, Delea TE. Cost-effectiveness of dabrafenib and trametinib in combination as adjuvant treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma from a US healthcare payer perspective. <i>J Med Econ</i> . 2019 Dec;22(12):1243-1252.
Hatswell 2014	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. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014 Sep 10;12:140.

Kod badania	Publikacja
Kandel 2020	Kandel M, Dalle S, Bardet A, Allayous C, Mortier L, Dutriaux C, Guillot B, Leccia MT, Dalac S, Legoupil D, Saiag P, Montaudie H, Arnault JP, Brunet-Possenti F, Grob JJ, DeQuatrebarbes J, Beylot-Barry M, Lesimple T, Aubin F, Maubec E, Granel-Brocard F, Stoebner PE, Dupuy A, Dreno B, Michiels S, Lebbe C, Borget I. Quality-of-life assessment in French patients with metastatic melanoma in real life. <i>Cancer</i> . 2020 Feb 1;126(3):611-618.
Kim 2021	Kim H, Cook G, Goodall S, Liew D. Comparison of EQ-5D-3L with QLU-C10D in Metastatic Melanoma Using Cost-Utility Analysis. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2021 Sep;5(3):459-467. doi: 10.1007/s41669-021-00265-8. Epub 2021 Apr 23.
Lopez-Vinueza 2023	Lopez-Vinueza C, Urrego-Reyes J, Gutierrez FRS, Wurcel V, Zhang S, Jiang S, Jiang R, Zambrano Harvey A, Dhankhar P, Sawhney B, Baluni G, Jain S, Bhadra D. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment in Colombia for Melanoma Patients with Lymph Node Involvement After Complete Resection. <i>Adv Ther</i> . 2023 Jun;40(6):2836-2854.
McDermott 2019	McDermott DF, Shah R, Gupte-Singh K, Sabater J, Luo L, Botteman M, Rao S, Regan MM, Atkins M. Quality-adjusted survival of nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone among treatment-naive patients with advanced melanoma: a quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis. <i>Qual Life Res</i> . 2019 Jan;28(1):109-119.
Wurcel 2021	Wurcel V, Scherrer E, Aguiar-Ibanez R, Altuna JI, Carabajal F, Jain S, Baluni G. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab for the Adjuvant Treatment of Melanoma Patients with Lymph Node Involvement Who Have Undergone Complete Resection in Argentina. <i>Oncol Ther</i> . 2021 Jun;9(1):167-185.
Zhang 2023	Zhang S, Bensimon AG, Xu R, Jiang R, Greatsinger A, Zhang A, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment of Resected Stage IIB or IIC Melanoma in the United States. <i>Adv Ther</i> . 2023 Jul;40(7):3038-3055.

Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Askew 2011	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. <i>Value Health</i> . 2011 Sep-Oct;14(6):900-6.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji podano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów z czerniakiem (wszystkie stadia).
Gogas 2021	Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsová I, Gutzmer R, Sileni VC, Dutriaux C, Yamazaki N, Loquai C, Queirolo P, Jan de Willem G, Sellier AT, Suissa J, Murriss J, Gollerkeri A, Robert C, Flaherty KT. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). <i>Eur J Cancer</i> . 2021 Jul;152:116-128.	Brak wartości użyteczności. W publikacji nie raportowano żadnych wartości użyteczności.
Grob 2015	Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A,	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
	Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D, Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Oct;16(13):1389-98.	w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności (oraz jej zmianę względem wartości wyjściowej w kolejnych tygodniach trwania badania) dla pacjentów z czerniakiem w stopniu III i czerniakiem przerzutowym – wartość użyteczności podano łącznie dla obu podgrup pacjentów.
Joseph 2020	Joseph RW, Liu FX, Shillington AC, Macahilig CP, Diede SJ, Dave V, Harshaw Q, Saretsky TL, Pickard AS. Health-related quality of life (QoL) in patients with advanced melanoma receiving immunotherapies in real-world clinical practice settings. <i>Qual Life Res.</i> 2020 Oct;29(10):2651-2660.	Brak wartości użyteczności. W publikacji nie raportowano żadnych wartości użyteczności. W przypadku kwestionariusza EQ-5D przedstawiono tylko wyniki dla EQ-VAS.
Khattak 2022	Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Robert C, Grob JJ, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Carlino MS, Mohr P, De Galitiis F, Ross MI, Eroglu Z, Chen K, Jiang R, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Kirkwood JM. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. <i>Eur J Cancer.</i> 2022 Nov;176:207-217.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Publikacja do badania KEYNOTE-716 z oceną jakości życia pacjentów uwzględnionych w badaniu, w przypadku której w zakresie kwestionariusza EQ-5D przedstawiono tylko wyniki dla EQ-VAS.
Long 2016	Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Robert C, Hassel JC, Rutkowski P, Savage KJ, Taylor F, Coon C, Gilloteau I, Dastani HB, Waxman IM, Abernethy AP. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Oct;27(10):1940-6.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności (oraz jej zmianę względem wartości wyjściowej w kolejnych tygodniach trwania badania) dla pacjentów z czerniakiem w stopniu III i czerniakiem przerzutowym – wartość użyteczności podano łącznie dla obu podgrup pacjentów.
Reinhardt 2023	Reinhardt ME, Sun T, Pan CX, Schmults CD, Lee EH, Waldman AB. A systematic review of patient-reported outcome measures for advanced skin cancer patients. <i>Arch Dermatol Res.</i> 2023 Aug;315(6):1473-1480.	W przeglądzie nie przedstawiono spisu zidentyfikowanych publikacji, co uniemożliwiło weryfikację danych raportowanych w badaniach uwzględnionych przez autorów przeglądu. Autorzy przeglądu

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
		wymienili ogólnie ile zidentyfikowali publikacji z danym kwestionariuszem oceny jakości życia bez podania referencji.
Reschke 2021	Reschke R, Jäger I, Mehnert-Theuerkauf A, Ziemer M. Therapy understanding and health related quality of life in stage III/IV melanoma patients treated with novel adjuvant therapies. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Feb;19(2):215-221.	Brak wartości użyteczności. W publikacji nie raportowano żadnych wartości użyteczności. W przypadku kwestionariusza EQ-5D przedstawiono tylko wyniki dla EQ-VAS.
Schadendorf 2017	Schadendorf D, Larkin J, Wolchok J, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao C, Wagstaff J, Callahan MK, Postow MA, Smylie M, Ferrucci PF, Dummer R, Hill A, Taylor F, Sabater J, Walker D, Kotapati S, Abernethy A, Long GV. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:80-91.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności (oraz zmiany względem wartości wyjściowej) dla pacjentów z czerniakiem w stopniu III i czerniakiem przerzutowym – wartość użyteczności podano łącznie dla obu podgrup pacjentów.
Schadendorf 2019	Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Lesimple T, Plummer R, Schachter J, Dasgupta K, Manson S, Koruth R, Mookerjee B, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM, Long GV. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):701-710.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności dla pacjentów z resektowanym czerniakiem w stopniu III oraz wartość użyteczności dla pacjentów z nawrotem, przy czym wartość użyteczności dla pacjentów z nawrotem dotyczyła łącznie zarówno nawrotu lokoregionalnego jak i przerzutów odległych.
Schadendorf 2023	Schadendorf D, Tawbi H, Lipson EJ, Stephen Hodi F, Rutkowski P, Gogas H, Lao CD, Grob JJ, Moshyk A, Lord-Bessen J, Hamilton M, Guo S, Shi L, Keidel S, Long GV. Health-related quality of life with nivolumab plus relatlimab versus nivolumab monotherapy in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma: RELATIVITY-047 trial. Eur J Cancer. 2023 Jul;187:164-173.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności (oraz zmiany względem wartości wyjściowej) dla pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stopniu III i czerniakiem przerzutowym – wartość użyteczności podano łącznie dla obu podgrup pacjentów.
Tang 2022	Tang WX, Shao RJ, Wang J, Scherrer E, Ma AX, Aguiar-Ibáñez R. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma After First-Line	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu pacjenta. Ponadto

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
	Treatment in China. Value Health Reg Issues. 2022 Jan-Feb;27:99-107.	w modelu wykorzystano użyteczności oszacowane z wykorzystaniem chińskich norm populacyjnych.
Tolstrup 2022	Tolstrup LK, Pappot H, Bastholt L, Möller S, Dieperink KB. Impact of patient-reported outcomes on symptom monitoring during treatment with checkpoint inhibitors: health-related quality of life among melanoma patients in a randomized controlled trial. J Patient Rep Outcomes. 2022 Jan 21;6(1):8.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji raportowano wyjściową wartość użyteczności (oraz zmiany względem wartości wyjściowej) dla pacjentów z czerniakiem w stopniu III i czerniakiem przerzutowym – wartość użyteczności podano łącznie dla obu podgrup pacjentów (ponadto w badaniu uwzględniono zarówno pacjentów stosujących terapię adjuwantową jak i I/II/III linię leczenia przerzutowego czerniaka).
Tromme 2014	Tromme I, Devleeschauwer B, Beutels P, Richez P, Leroy A, Baurain JF, Cornelis F, Bertrand C, Legrand N, Degueldre 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 Dec;171(6):1443-50.	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W badaniu raportowano ogólne wartości użyteczności dla pacjentów we wszystkich stadiach czerniaka. Raportowano wartości użyteczności dla remisji i leczenia, przy czym nie podano wartości użyteczności dla pacjentów w stopniu IIB-C w remisji (wartość dla remisji podano dla przedziału IB-II).

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 10 opracowań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Tylko w jednej zidentyfikowanej pracy – Zhang 2023, raportowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W Zhang 2023 oceniono pembrolizumab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów. Wartości użyteczności, podobnie jak w przypadku niniejszej analizy opracowano głównie na podstawie wyników badania KEYNOTE-716 (z wykorzystaniem norm populacyjnych dla Stanów Zjednoczonych, stąd różnice względem wartości uwzględnionych w ramach niniejszej analizy). Wyjątek stanowi wartość użyteczności dla stanu przerzuty odległe po progresji choroby, którą w przypadku Zhang 2023 oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-006, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono dane raportowane w Beusterien 2009. Komisja ERG testowała uwzględnienie w modelu użyteczności dla stanu zdrowia przerzuty odległe po progresji choroby z badania KEYNOTE-006 i podkreśliła, że ta zmiana ma znikomy wpływ na wyniki. Pozostałe zidentyfikowane prace dotyczyły głównie wartości użyteczności oszacowanych dla pacjentów z zaawansowanym czerniakiem [Bohensky 2016, Gao 2021, Hatswell 2014, Kandel 2020, Kim 2021, McDermott 2019], tj.

zostały oszacowane na podstawie wyników badań, w których uwzględniono pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w stopniu III i przerzutowym czerniakiem w stopniu IV, a wartości użyteczności oszacowano łącznie dla obu tych podgrup, w związku z powyższym nie powinno się ich stosować bezpośrednio w ocenianym modelu ekonomicznym, w którym oddzielnie analizowani są pacjenci z nawrotem lokoregionalnym (III stopień) i z przerzutami odległymi (IV stopień). W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano również dwie prace dotyczące resektowanego czerniaka w stopniu III [Lopez-Vinueza 2023, Wurcel 2021]. Wartości użyteczności uwzględnione w tych pracach, oszacowano głównie na podstawie wyników badania KEYNOTE-054 – wartości testowane w ramach niniejszej analizy w analizie wrażliwości. W tabeli poniżej opisano również dwa badania uwzględnione przez autorów modelu w zakresie wartości użyteczności – Beusterien 2009 i Middleton 2017. Badania nie wyszły w przeglądzie ze względu na fakt, że jakość życia oceniania w nich była za pomocą metody loterii (ang. *standard gamble*), a nie kwestionariusza EQ-5D.

W Tab. 61 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Tab. 61. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

	Metodyka	Wartości użyteczności
Prace zidentyfikowane w trakcie przeglądu bazy PubMed		
Bohensky 2016	Analiza ekonomiczna porównująca niwolumab vs ipilimumab stosowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka z mutacją BRAF z perspektywy płatnika publicznego w Australii. W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate-006 [Robert 2015], kwestionariusz EQ-5D-3L (w badaniu uwzględniono N=418 pacjentów). Takie same wartości jak raportowane w Kim 2021.	Przed progresją: 0,828 Po progresji: 0,798
Gao 2021	Analiza ekonomiczna porównująca dabrafenib + trametynib vs wemurafenib stosowane w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF z perspektywy płatnika publicznego w Chinach. W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania COMBI-v [Grob 2015] – badanie RCT porównujące obie interwencje, w którym uwzględniono N=704 pacjentów. Wykorzystano użyteczności oszacowane na podstawie kwestionariusz EQ-5D-3L. W publikacji nie sprecyzowano czy wartości użyteczności oszacowano w oparciu o chińskie normy populacyjne. W ograniczeniach podano, że wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania COMBI-v, co może nie odpowiadać chińskiej populacji.	Dabrafenib + trametynib Przed progresją: 0,823 Po progresji: 0,811 Wemurafenib Przed progresją: 0,688 Po progresji: 0,665

	Metodyka	Wartości użyteczności
Gerbasi 2019	<p>Analiza ekonomiczna porównująca dabrafenib + trametynib vs obserwacja stosowane w leczeniu adjuwantowym czerniaka (stopyń IIIA-IIIIC) z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników następujących badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stan nawrotu lokoregionalnego: badanie COMBI-AD [Long 2017] – badanie RCT, w którym oceniano stosowanie dabrafenibu + trametynibu w leczeniu resektowanego czerniaka w stopniu III (N=870); • Stan przerzutów odległych: badanie COMBI-v [Grob 2015] – badanie RCT porównujące dabrafenib + trametynib vs wemurafenib (N=704) oraz badanie CheckMate-066 – badanie porównujące niwolumab i chemioterapię (N=418). Oba badania dotyczyły zaawansowanego czerniaka. <p>Wykorzystano użyteczności oszacowane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-3L z wykorzystaniem norm populacyjnych dla Stanów Zjednoczonych.</p>	<p>Stan nawrotu lokoregionalnego: 0,8720</p> <p>Przerzuty odległe przed progresją: 0,732</p> <p>Przerzuty odległe po progresji: 0,658</p>
Hatswell 2014	<p>Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania oceniającego ipilimumab stosowany w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka (N=676). Wartości użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza SF-36v2.</p>	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30</p> <p>Przed progresją: 0,813</p> <p>Po progresji: 0,776</p> <p>Kwestionariusz SF-36v2</p> <p>Przed progresją: 0,684</p> <p>Po progresji: 0,629</p>
Kandel 2020	<p>Wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania RWE przeprowadzonego wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem we Francji – wykorzystano dane raportowane w bazie MelBase – prospektywna, wielośrodkowa baza służąca do monitorowania stanu zdrowia pacjentów z przerzutowym czerniakiem. Jakość życia oceniano u 1 435 pacjentów. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L.</p>	<p>Pierwsza linii leczenia przerzutowego czerniaka: 0,830</p> <p>Kolejne linie leczenia przerzutowego czerniaka: 0,803</p>
Kim 2021	<p>Wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o wyniki badania CheckMate-006 [Robert 2015], w którym uwzględniono naiwnych na leczenie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem – w stopniu III nieoperacyjnym lub przerzutowym. W badaniu uwzględniono N=418 pacjentów. Pacjenci stosowali niwolumab lub chemioterapię dakarbazyną.</p> <p>Wartości użyteczności wyznaczono przy wykorzystaniu wyników kwestionariusza EQ-5D-3L. Wartości użyteczności oszacowano</p>	<p>Wszyscy pacjenci łącznie</p> <p>Przed progresją: 0,828</p> <p>Po progresji: 0,798</p> <p>Pacjenci leczeni niwolumabem</p> <p>Przed progresją: 0,841</p> <p>Po progresji: 0,829</p> <p>Pacjenci leczeni dakarbazyną</p> <p>Przed progresją: 0,784</p> <p>Po progresji: 0,703</p>

	Metodyka	Wartości użyteczności
	z wykorzystaniem australijskich norm populacyjnych. W tabeli przedstawiono użyteczności oszacowane z wykorzystaniem wag <i>time trade-off</i> (TTO).	
Lopez-Vinueza 2023	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pembrolizumab vs obserwacja stosowane w leczeniu resektowanego czerniaka w stopniu III z perspektywy płatnika publicznego w Kolumbii. W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania KEYNOTE-054 [Eggermont 2021] oraz danych raportowanych w badaniu Beusterien 2009.</p> <p>W badaniu KEYNOTE-054 oceniano pembrolizumab stosowany w populacji pacjentów z resektowanym czerniakiem w stopniu III (N=1 019). W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem argentyńskich norm populacyjnych. Dane z badania KEYNOTE-054 wykorzystano do oszacowania użyteczności dla stanu nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych przed progresją i dekrementu związanego z AEs.</p> <p>Wartości użyteczności dla stanu przerzutów odległych po progresji oszacowano na podstawie wyników badania Beusterien 2009, w którym w celu oceny jakości życia pacjentów zastosowano metodę loterii (ang. <i>standard gamble</i>). W Beusterien 2009 wyniki uzyskano od 140 osób.</p>	<p>Stan nawrotu lokoregionalnego: 0,860 Przerzuty odległe przed progresją: 0,837 Przerzuty odległe po progresji: 0,590 Dekrement dla AEs: - 0,0022</p>
McDermott 2019	<p>Wartości użyteczności wyznaczone w oparciu o wyniki badania CheckMate-067 [Larkin 2015], w którym uwzględniono naiwnych na leczenie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem – w stopniu III nieoperacyjnym lub przerzutowym. W badaniu uwzględniono N=945 pacjentów. Pacjenci stosowali niwolumab, niwolumab + ipilimumab lub ipilimumab.</p> <p>Wartości użyteczności wyznaczono przy wykorzystaniu wyników kwestionariusza EQ-5D-3L. Wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem norm populacyjnych ze Stanów Zjednoczonych.</p>	<p>Niwolumab + ipilimumab Wartość użyteczności dla czasu bez progresji choroby i objawów toksyczności: 0,83 Wartość użyteczności dla czasu od progresji do zakończenia obserwacji lub śmierci: 0,82</p> <p>Niwolumab Wartość użyteczności dla czasu bez progresji choroby i objawów toksyczności: 0,86 Wartość użyteczności dla czasu od progresji do zakończenia obserwacji lub śmierci: 0,81</p> <p>Ipilimumab Wartość użyteczności dla czasu bez progresji choroby i objawów toksyczności: 0,82 Wartość użyteczności dla czasu od progresji do zakończenia obserwacji lub śmierci: 0,80</p>

	Metodyka	Wartości użyteczności
Wurcel 2021	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pembrolizumab vs obserwacja stosowane w leczeniu resekowanego czerniaka w stopniu III z perspektywy płatnika publicznego w Argentynie.</p> <p>W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania KEYNOTE-054 [Eggermont 2021] oraz danych raportowanych w badaniu Beusterien 2009.</p> <p>W badaniu KEYNOTE-054 oceniano pembrolizumab stosowany w populacji pacjentów z resekowanym czerniakiem w stopniu III (N=1 019). W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L. Wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem argentyńskich norm populacyjnych. Dane z badania KEYNOTE-054 wykorzystano do oszacowania użyteczności dla stanu nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych przed progresją i dekrementu związanego z AEs.</p> <p>Wartości użyteczności dla stanu przerzutów odległych po progresji oszacowano na podstawie wyników badania Beusterien 2009, w którym w celu oceny jakości życia pacjentów zastosowano metodę loterii (ang. <i>standard gamble</i>). W Beusterien 2009 wyniki uzyskano od 140 osób.</p>	<p>Stan nawrotu lokoregionalnego: 0,860</p> <p>Przerzuty odległe przed progresją: 0,837</p> <p>Przerzuty odległe po progresji: 0,590</p> <p>Dekrement dla AEs: - 0,082</p>
Zhang 2023	<p>Analiza ekonomiczna porównująca pembrolizumab vs obserwacja stosowane w leczeniu resekowanego czerniaka w stopniu II z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>W ocenianym modelu ekonomicznym wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na podstawie wyników badania KEYNOTE-716 oraz danych raportowanych w badaniu KEYNOTE-006 (dane z badania KEYNOTE-006 wykorzystano do oszacowania użyteczności dla stanu przerzuty odległe bez progresji).</p> <p>W badaniu KEYNOTE-716 oceniano pembrolizumab stosowany w populacji pacjentów z resekowanym czerniakiem w stopniu II (N=976). W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L. Wartości użyteczności oszacowano z wykorzystaniem norm populacyjnych dla Stanów Zjednoczonych.</p> <p>W badaniu KEYNOTE-006 [Schachter 2017] oceniano pembrolizumab stosowany w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (N=834). W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L.</p>	<p>Stan wolny od nawrotu choroby (II stopień): 0,913</p> <p>Stan nawrotu lokoregionalnego: 0,890</p> <p>Przerzuty odległe przed progresją: 0,853</p> <p>Przerzuty odległe po progresji: 0,720</p> <p>Dekrement dla AEs: - 0,079</p>

	Metodyka	Wartości użyteczności
Prace uwzględnione przez autorów modelu, które nie wyszły w przeglądzie		
Beusterien 2009	Celem badania była ocena preferencji dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z terapią przerzutowego czerniaka. Badanie przeprowadzono w dwóch krajach: Wielka Brytania i Australia. Z każdym z uczestników badania przeprowadzono wywiad, w czasie którego określono preferencje w zakresie użyteczności stanów zdrowia. W celu określenia wartości użyteczności wykorzystano metodę loterii (ang. <i>standard gamble</i>). Użyteczności oszacowano dla 4 stanów zdrowia, w jakich mogą znaleźć się chorzy z przerzutowym czerniakiem oraz dla 9 stanów związanych z występowaniem AEs. Wyniki wywiadu uzyskano od 140 osób.	Oba kraje łącznie Odpowiedź częściowa: 0,88 Stabilna choroba: 0,80 Progresja choroby: 0,52 Najlepsze leczenie podtrzymujące: 0,52 Australia Odpowiedź częściowa: 0,91 Stabilna choroba: 0,83 Progresja choroby: 0,47 Najlepsze leczenie podtrzymujące: 0,46 Wielka Brytania Odpowiedź częściowa: 0,85 Stabilna choroba: 0,77 Progresja choroby: 0,59 Najlepsze leczenie podtrzymujące: 0,95
Middleton 2017	Celem badania była ocena preferencji dla stanów zdrowia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z terapią adjuwantową pacjentów z czerniakiem. Badanie przeprowadzono w dwóch krajach: Wielka Brytania i Australia. Z każdym z uczestników badania przeprowadzono wywiad, w czasie którego określono preferencje w zakresie użyteczności stanów zdrowia. W celu określenia wartości użyteczności wykorzystano metodę loterii (ang. <i>standard gamble</i>). Użyteczności oszacowano dla ogólnego stanu zdrowia, dla 5 stanów związanych z terapią adjuwantową oraz dla 9 stanów związanych z możliwymi zdarzeniami niepożądanymi. Wyniki wywiadu uzyskano od 155 osób.	Oba kraje łącznie Leczenie adjuwantowe bez toksyczności: 0,890 Leczenie indukcyjne: 0,878 Brak leczenia: 0,855 Nawrót z długotrwałym leczeniem / przeżyciem: 0,737 Nawrót: 0,620 Australia Leczenie adjuwantowe bez toksyczności: 0,942 Leczenie indukcyjne: 0,914 Brak leczenia: 0,875 Nawrót z długotrwałym leczeniem / przeżyciem: 0,774 Nawrót: 0,662 Wielka Brytania Leczenie adjuwantowe bez toksyczności: 0,840 Leczenie indukcyjne: 0,845 Brak leczenia: 0,837 Nawrót z długotrwałym leczeniem / przeżyciem: 0,703 Nawrót: 0,581

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne; RWE – dane rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library. Przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne pembrolizumabu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tab. 62, Tab. 63). W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: Keytruda i pembrolizumab.

Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 04.09.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Melanoma"[Mesh]	109 305
#2	Melanoma*[Text Word]	158 409
#3	Malignant Melanoma*[Text Word]	29 950
#4	Melanoma, Malignant[Text Word]	113
#5	Melanomas, Malignant[Text Word]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	158 632
#7	pembrolizumab[Supplementary Concept]	3 920
#8	pembrolizumab[Text Word]	9 061
#9	SCH-900475[Text Word]	2
#10	lambrolizumab[Text Word]	23
#11	MK-3475[Text Word]	59
#12	Keytruda[Text Word]	124
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9 091
#14	Economics[MeSH Terms]	664 131
#15	Economic*[Text Word]	799 957
#16	cost*[Text Word]	899 129
#17	#14 OR #15 OR #16	1 638 228
#18	#6 AND #13 AND #17	105

Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 04.09.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2 751
#2	Melanoma*	6 799
#3	Malignant Melanoma*	1 324
#4	Melanoma, Malignant	1 313
#5	Melanomas, Malignant	181
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6 804
#7	pembrolizumab	2 894
#8	SCH-900475	7
#9	lambrolizumab	13
#10	MK-3475	411
#11	Keytruda	167
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2 903
#13	Economics	18 306
#14	Economic*	40 217
#15	cost*	101 211

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#16	#13 OR #14 OR #15	117 930
#17	#6 AND #12 AND #16	51

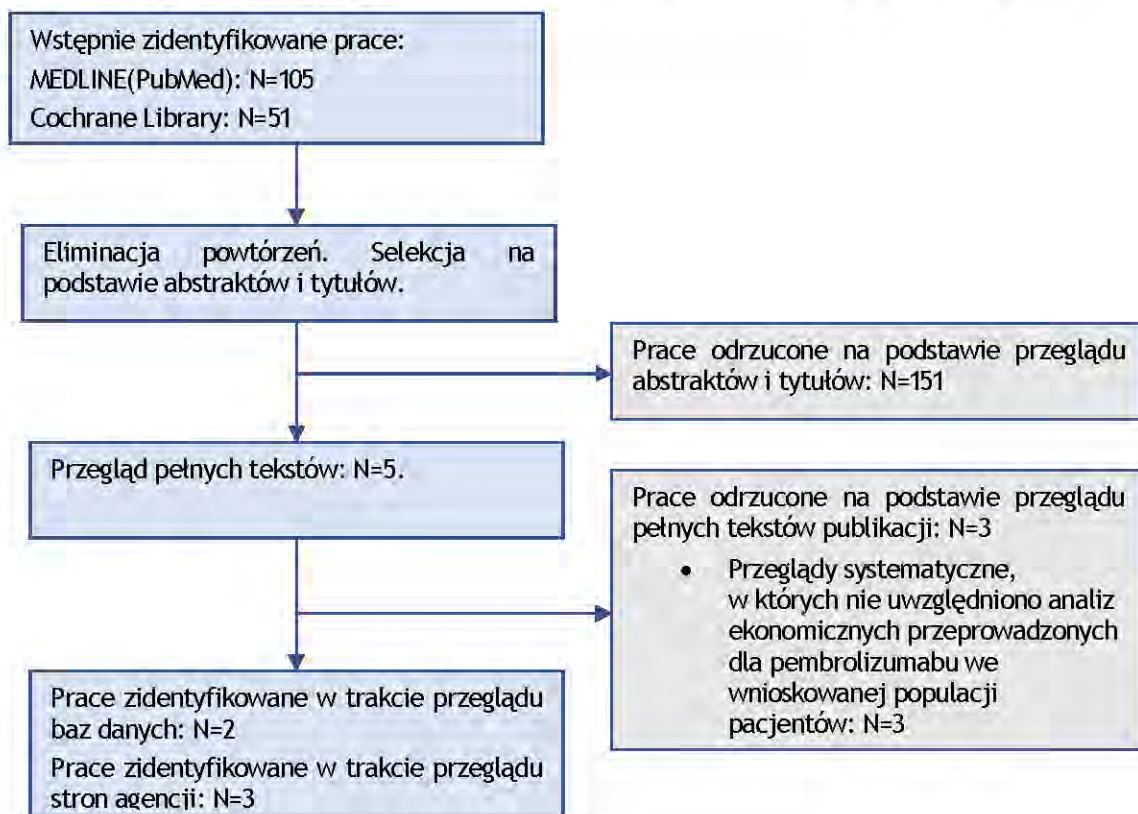
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 156 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Do analizy włączono dwie prace. Ponadto w toku przeszukiwania stron internetowych agencji zidentyfikowano dodatkowo trzy dokumenty z opisem analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu ocenianego we wnioskowanej populacji pacjentów: na stronie brytyjskiej (NICE), kanadyjskiej (CADTH) i szkockiej (SMC) agencji. Na stronie francuskiej (HAS) oraz niemieckiej (IQWiG/G-BA) agencji, również odnaleziono informacje o pembrolizumabie ocenianym we wnioskowanej populacji pacjentów, przy czym na powyższych stronach nie zidentyfikowano żadnego dokumentu z opisem analizy ekonomicznej w języku angielskim, w związku z powyższym nie uwzględniono danych raportowanych na tych stronach [HAS 2023, IQWiG 2022, G-BA 2023].

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 25.

Rys. 25. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 64 oraz Tab. 65 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 64. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Prace zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	
Favre-Bulle 2023	Favre-Bulle A, Bencina G, Zhang S, Jiang R, Andritschke D, Bhadhuri A. Cost-effectiveness of pembrolizumab as an adjuvant treatment for patients with resected stage IIB or IIC melanoma in Switzerland. <i>J Med Econ.</i> 2023 Jan-Dec;26(1):283-292
Zhang 2023	Zhang S, Bensimon AG, Xu R, Jiang R, Greatsinger A, Zhang A, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C. Cost-Effectiveness Analysis of Pembrolizumab as an Adjuvant Treatment of Resected Stage IIB or IIC Melanoma in the United States. <i>Adv Ther.</i> 2023 Jul;40(7):3038-3055.
Prace zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji	
CADTH 2022	https://www.cadth.ca/pembrolizumab-5 , dostęp online: 2023.09.05
NICE 2022	https://www.nice.org.uk/guidance/ta837/history , dostęp online: 2023.09.05
SMC 2023	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2526/ , dostęp online: 2023.09.05

Tab. 65. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Couchoud 2020	Couchoud C, Fagnoni P, Aubin F, Westeel V, Maurina T, Thiery-Vuillemin A, Gerard C, Kroemer M, Borg C, Limat S, Nerich V. Economic evaluations of cancer immunotherapy: a systematic review and quality evaluation. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2020 Oct;69(10):1947-1958.	Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. W ramach przeglądu nie uwzględniono żadnej analizy ekonomicznej opublikowanej dla pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane przez autorów przeglądu analizy ekonomiczne dotyczyły pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku.
da Veiga 2018	da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2018 Sep;129:133-145.	Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. W ramach przeglądu nie uwzględniono żadnej analizy ekonomicznej opublikowanej dla pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane przez autorów przeglądu analizy ekonomiczne dotyczyły pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Verma 2018	Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB 2nd, Chang JY, Welsh JW, Thomas CR Jr. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2018 Nov 23;6(1):128.	Przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. W ramach przeglądu nie uwzględniono żadnej analizy ekonomicznej opublikowanej dla pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Wszystkie zidentyfikowane przez autorów przeglądu analizy ekonomiczne dotyczyły pembrolizumabu stosowanego w nieoperacyjnym/przerzutowym czerniaku.

Omówienie włączonych badań i wnioski

We wszystkich zidentyfikowanych analizach ekonomicznych oceniono model uwzględniony również w ramach niniejszej analizy, przy czym w zidentyfikowanych analizach uwzględniono wyniki z badania KEYNOTE-716 ze starszą datą odcięcia danych, tj. styczeń 2022, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono najnowsze wyniki badania, tj. z datą odcięcia ze stycznia 2023 roku. We wszystkich analizach wykazano, że leczenie pembrolizumabem jest droższe od samej obserwacji, ale wiąże się z przyrostem QALY. ICUR uzyskany w ramach analizy Favre-Bulle 2023, Zhang 2023 i NICE 2022, znajdował się poniżej progu opłacalności obowiązującego w analizowanych krajach, co oznacza, że terapia pembrolizumabem jest terapią kosztowo efektywną w Szwajcarii, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Szkocja nie ma sprecyzowanego progu opłacalności, a pembrolizumab we wnioskowanym wskazaniu uzyskał pozytywną opinię SMC, co oznacza, że w przypadku perspektywy płatnika publicznego w Szkocji, również został oceniony jako terapia kosztowo efektywna. W przypadku perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie ICUR oszacowany przez CDATH znajdował się powyżej obowiązującego w Kanadzie progu opłacalności, przy czym należy podkreślić, że pembrolizumab również w Kanadzie dostał pozytywną opinię co do refundacji w populacji pacjentów z resewowanym czerniakiem w stopniu IIB-C.

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych podsumowano w Tab. 66.

Tab. 66. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Favre-Bulle 2023	Zhang 2023	CADTH 2022	NICE 2022	SMC 2023
Wskazanie	Leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, wiek ≥ 12 lat	Leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, wiek ≥ 12 lat	Leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, wiek ≥ 12 lat	Leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, wiek ≥ 12 lat	Leczenie adjuwantowe pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, wiek ≥ 12 lat
Kraj	Szwajcaria	Stany Zjednoczone	Kanada	Wielka Brytania	Szkocja
Porównanie	Pembrolizumab vs obserwacja	Pembrolizumab vs obserwacja	Pembrolizumab vs obserwacja	Pembrolizumab vs obserwacja	Pembrolizumab vs obserwacja

Parametr	Favre-Bulle 2023	Zhang 2023	CADTH 2022	NICE 2022	SMC 2023
Perspektywa	Płatnika publicznego w Szwajcarii	Płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych	Płatnika publicznego w Kanadzie	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii	Płatnika publicznego w Szkocji
Źródło danych klinicznych	KEYNOTE-716, wyniki NMA dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (badanie KEYNOTE-006 vs interwencje uwzględnione w kolejnych liniach leczenia czerniaka)	KEYNOTE-716, wyniki NMA dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (badanie KEYNOTE-006 vs interwencje uwzględnione w kolejnych liniach leczenia czerniaka)	KEYNOTE-716	KEYNOTE-716, wyniki NMA dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (badanie KEYNOTE-006 vs interwencje uwzględnione w kolejnych liniach leczenia czerniaka)	KEYNOTE-716, wyniki NMA dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (badanie KEYNOTE-006 vs interwencje uwzględnione w kolejnych liniach leczenia czerniaka)
Stany wyróżnione w modelu	Wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe, zgon	Wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe, zgon	Wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe, zgon	Wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe, zgon	Wolny od nawrotu choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe, zgon
Źródło wartości użyteczności	Badanie KEYNOTE-716	Badanie KEYNOTE-716 oraz badanie KEYNOTE-006 w przypadku stanu DM po progresji	Badanie KEYNOTE-716, badanie Beusterien 2009 w przypadku stanu DM po progresji	Badanie KEYNOTE-716, badanie Beusterien 2009 w przypadku stanu DM po progresji	Badanie KEYNOTE-716, badanie Beusterien 2009 w przypadku stanu DM po progresji
Horyzont obserwacji	Dożywotni, 40,7 lat	Dożywotni	Dożywotni, 50 lat	Dożywotni, 40,7 lat	Dożywotni, 40,7 lat
Długość cyklu	1 tydzień	1 tydzień	1 tydzień	1 tydzień	1 tydzień
Wyniki (ICUR/ICER)	Próg opłacalności: 100 000 CHF/QALY Różnica kosztów: 32 844 CHF Różnica QALY: 1,20 ICUR: 27 424 CHF/QALY	Próg opłacalności: 150 000 USD/QALY Różnica kosztów: 80 423 USD Różnica QALY: 1,17 ICUR: 68 736 USD/QALY	Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY Różnica kosztów: 106 327 \$ Różnica QALY: 0,96 ICUR*: 110 594 \$/QALY	Próg opłacalności: 30 000 £/QALY ICUR oszacowany przez firmę: 13 864 £/QALY ICUR oszacowany przez ERG: 24 731 \$/QALY	Próg opłacalności: brak sprecyzowanego progu opłacalności ICUR: 16 207 £/QALY

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; CHF – frank szwajcarski; ERG – Evidence Review Group; ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *Incremental Cost Utility Ratio*); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); SMC – Scottish Medicines Consortium; USD – dolar amerykański.

* ICUR oszacowany przez CADTH.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 67. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, 41 lat	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Korekta połowy cyklu	Tak	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.2
Populacja	Dorośli pacjenci z resekowanym czerniakiem w stopniu IIB-C	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego PL, rozdział 1.3
Komparator	Obserwacja pacjenta	Nie	Aktualnie w Polsce we wnioskowanej populacji nie jest refundowane żadne aktywne leczenie, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	██████████	Nie	Badanie KEYNOTE-716, rozdział 1.3
Odsetek kobiet [%]	██████████		
Waga [kg]	██████████		
Powierzchnia ciała [m ²]	██████████		
Odsetek osób w wieku rozpoczęcia leczenia <18 lat	██████████		
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600E	43,3%	Nie	Badanie KEYNOTE-059, rozdział 1.3
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markova, w którym uwzględniono 4 główne stany zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> wolny od nawrotu choroby; nawrót lokoregionalny; przerzuty odległe; zgon. 	Nie	Rozdział 2.2
Przejście od stanu wolnego od nawrotu do stanu nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych lub zgonu	Podjęcie 1. Modele parametryczne osobno dopasowane do każdego ramienia leczenia. RF -> LR: model Gompertza RF -> DM: model Weibulla RF -> zgon: model wykładniczy	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych wg NICE DSU, rozdział 2.3.2.1
Przejście od stanu do nawrotu lokoregionalnego do stanu przerzutów odległych i stanu zgonu	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Model wykładniczy dopasowany do danych z badania KEYNOTE-716, rozdział 2.3.2.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Przejście od stanu przerzutów odległych do stanu zgonu	[REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania KEYNOTE-006, wyniki metaanalizy dla porównania pembrolizumabu vs terapie uwzględnione w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, rozdział 2.3.2.3
Założenie o wyleczeniu pacjentów	[REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Rozdział 2.3.2.1.2
Zanikanie korzyści terapeutycznych w ramieniu pembrolizumabu	Nie uwzględniono opcji dotyczącej osłabienia efektów leczenia w przypadku ramienia pembrolizumabu, ponieważ oczekuje się, że pembrolizumab stosowany uzupełniająco po resekcji czerniaka będzie miał ciągłe działanie immunoterapeutyczne, zmniejszając ryzyko pierwszego nawrotu choroby.	Tak	Rozdział 2.3.2.1.4
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
Rodzaj AEs uwzględnionych w analizie	Zdarzenia niepożądane +3 stopnia nasilenia, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia. AEs, które wystąpiły z dowolnej przyczyny.	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Dane z badanie KEYNOTE-716, rozdział 2.3.3
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	[REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania KEYNOTE-716, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L (z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych) oraz danych raportowanych w badaniu Beusterien 2009, rozdział 2.4.1
Dekrement użyteczności związany z wiekiem pacjentów	Tak, na podstawie Ara 2010	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	W analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności pacjentów wraz z wiekiem, rozdział 2.4.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Dekrement użyteczności związany z AEs	[REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartość oszacowana na podstawie wyników badania KEYNOTE-716 z uwzględnieniem polskich norm populacyjnych, 2.4.3
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt i dawkowanie pembrolizumabu	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie [REDACTED] [REDACTED] Powyżej podano koszt za 1 fiolkę	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni	[REDACTED]
Czas trwania leczenia pembrolizumabem	1 rok	Nie	Zgodnie z ChPL i zapisami wnioskowanego PL, rozdział 2.5.1
Intensywność dawkowania pembrolizumabu stosowanego w leczeniu adjuwantowym czerniaka w II stopniu	98,9%	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Na podstawie wyników badania KEYNOTE-716, rozdział 2.5.1
Koszt substancji stosowanych w ramach leczenia nawrotu lokoregionalnego	[REDACTED] Niwolumab: 1 530,08 PLN cena za 40 mg Dabrafenib: 120,71 PLN cena za 75 mg Trametynib: 59,60 PLN cena za 2 mg	Nie	Obwieszczenie NFZ, dane DGL, dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, rozdział 2.5.2.1
Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia nawrotu lokoregionalnego	Pembrolizumab: 200 mg co 3 tygodnie Niwolumab: 240 mg co 2 tygodnie Dabrafenib: 150 mg dwa razy na dobę Trametynib: 2 mg raz na dobę	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości alternatywne dawkowanie dla niwolumabu i pembrolizumabu	ChPL każdej z substancji, rozdział 2.5.2.1
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego	Wskaźnik przerwania leczenia na podstawie ToT z dostępnych badań klinicznych: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości	Średni czas trwania każdego leczenia adjuwantowego w stopniu III został oszacowany na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania każdego z analizowanych preparatów w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu III, rozdział 2.5.2.1
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział 2.5.2.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt substancji stosowanych w ramach leczenia przerzutów odległych	<p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>Niwolumab: 1 530,08 PLN cena za 40 mg Ipilimumab: 7 636,53 PLN za 50 mg Wemurafenib: 43,56 PLN za 240 mg Kobimetynib: 135,43 PLN za 20 mg Dabrafenib: 120,71 PLN cena za 75 mg Trametynib: 59,60 PLN cena za 2 mg Enkorafenib: 83,44 PLN za 75 mg Binimetynib: 23,98 PLN za 15 mg Dakarbazylna: 18,32 PLN za 100 mg</p>	Nie	Obwieszczenie NFZ, dane DGL, dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, rozdział 2.5.2.2
Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia przerzutów odległych	<p>Pembrolizumab: 200 mg co 3 tygodnie</p> <p>Niwolumab: 240 mg co 2 tygodnie</p> <p>Ipilimumab + Niwolumab: 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie 240 mg co 2 tygodnie</p> <p>Wemurafenib: 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę</p> <p>Kobimetynib: 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje siedmiodniowa przerwa, każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu siedmiodniowej przerwy w leczeniu</p> <p>Dabrafenib: 150 mg dwa razy na dobę</p> <p>Trametynib: 2 mg raz na dobę</p> <p>Enkorafenib: 450 mg (6 kapsutek 75 mg) raz na dobę</p> <p>Binimetynib: 45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę</p> <p>Dakarbazylna: 225 mg/m²/dzień przez 5 dni co 3 tygodnie</p>	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości alternatywne dawkowanie dla niwolumabu i pembrolizumabu	ChPL każdej z substancji, rozdział 2.5.2.2
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia przerzutów odległych, I linia leczenia	<p>Wykładniczy wskaźnik przerwania leczenia</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p> <p>██████████</p>	Tak, testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Czas trwania pierwszej linii leczenia systemowego w stanie zdrowia przerzuty odległe oszacowano na podstawie danych PFS, rozdział 2.5.2.2
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia przerzutów odległych, II linia leczenia	<p>Średnia liczba podań</p> <p>Pembrolizumab: 7,0</p> <p>Niwolumab: 10,5</p> <p>Niwolumab + Ipilimumab: 4,0 w przypadku ipilimumabu i niwolumabu stosowanych w trakcie indukcji, następnie 4,5 w przypadku niwolumabu stosowanego w fazie podtrzymania</p> <p>Wemurafenib + Kobimetynib: 21 w przypadku wemurafenibu i 16 w przypadku kobimetynibu</p> <p>Dabrafenib + Trametynib: 21 w przypadku obu substancji</p> <p>Enkorafenib + Binimetynib: 21 w przypadku obu substancji</p> <p>Dakarbazylna: 7</p>	Nie	Średni czas trwania II linii leczenia w stanie zdrowia przerzuty odległe w modelu przyjęto jako równy 21 tygodni dla każdego uwzględnionego schematu terapii, rozdział 2.5.2.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia przerzutów odległych, I linia leczenia	[Redacted]	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział 2.5.2.2
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia przerzutów odległych, II linia leczenia	[Redacted]	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, wytyczne PTOK 2021, rozdział 2.5.2.2
Koszty podania leków	Koszt podania leków: Pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab: 734,95 PLN Dakarbazyne: 313,00 PLN Pozostałe substancje: 0 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL i 44/2022/DGL, rozdział 2.5.3
Koszt obserwacji pacjenta	Tygodniowy koszt w 1-3. roku: 48,25 PLN Tygodniowy koszt w 3-5. roku: 10,50 PLN Tygodniowy koszt >5 lat: 7,00 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział 2.5.4
Koszt monitorowania leczenia pembrolizumabem	Tygodniowy koszt w 1. roku: 106,19 PLN Po pierwszym roku koszty monitorowania takie jak dla ramienia obserwacji – patrz wiersz powyżej	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL, publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział 2.5.5

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt monitorowania leczenia w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych	Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku nawrotu lokoregionalnego: 102,02 PLN Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku I linii leczenia przerzutów odległych: 128,96 PLN Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku II linii leczenia przerzutów odległych: 113,77 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL, publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział 2.5.6
Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600	Całkowity koszt badania na obecność mutacji BRAF V600: 4 567,68 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP i zarządzeniu 142/2023/DSOZ, rozdział 2.5.7
Koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego	Szacowany koszt jednorazowy: 4 068,27 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 142/2023/DSOZ i badaniu KEYNOTE-716, rozdział 2.5.8
Koszt opieki terminalnej	Koszt całkowity hospicjum: 11 083,45 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2023, IV kwartał 2022 roku i zarządzenia 45/2023/DSOZ, rozdział 2.5.9
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Pembrolizumab: 837,26 PLN Obserwacja: 464,49 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 142/2023/DSOZ, 57/2023/DSOZ i badaniu KEYNOTE-716, rozdział 2.5.10

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*); LR – nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*); MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RF – stan wolny od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free*); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*); ██████████ ToT – czas leczenia (ang. *time on treatment*).

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie pembrolizumabu względem obserwacji. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane Polska”, a następnie podpięto w arkuszach „Drug & Admin Costs”, „HCRU”, „Raw - Market Shares” i „Raw - AEs”.

Model zawiera arkusze podzielone na następujące grupy:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Title”, „Model Overview”, „Model Schema” – arkusze zawierający podstawowe informacje o modelu;
 - „Specifications” – arkusz, w którym definiowane są podstawowe parametry modelu, tj. analizowana populacja, horyzont czasowy, stopy dyskontowania, uwzględnienie korekty cykli, źródła danych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji, analizowane kategorie kosztów, źródła danych z zakresu wartości użyteczności, dane z zakresu dawkowania leków i czasu ich stosowania;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Disaggregated Base-Case Results”, „Summary Base-Case Results”, „Frontier setup”, „Frontier” – arkusze z podsumowaniem wyników analizy podstawowej;
 - „SA” – arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości;
 - „DSA Setup”, „Tornado Setup”, „DSA Results” – arkusze z ustawieniami analizy DSA oraz arkusz z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości, wykres tornado;
 - „PSA Setup”, „PSA Results” – arkusz z ustawieniami analizy PSA oraz arkusz wynikowy, podsumowujący wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem granatowym):
 - „Effectiveness”, „Parameter Estimates”, „Efficacy Validation” – arkusze, w którym definiowane są parametry kliniczne, tj. prawdopodobieństwa przejść ze wszystkich stanów uwzględnionych w modelu;
 - „Market Shares”, „Drug & Admin Costs”, „HCRU” – arkusze podsumowujące dane kosztowe uwzględnione w modelu;
 - „Tx Duration” – arkusz w którym zdefiniowano czas trwania leczenia substancjami uwzględnionymi w analizowanym modelu;

- „Utility” – arkusz zawierający dane z zakresu wartości użyteczności uwzględnionych w modelu;
- „Safety” – arkusz, w którym zebrano dane z zakresu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji i komparatora + dane kosztowe i dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem AEs;
- „Indirect Costs” – arkusz z kalkulacją kosztów pośrednich – dane niewykorzystane w ramach niniejszej analizy;
- „Life Tables” – arkusz, w którym podsumowano dane z zakresu prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej;
- „Dane Polska”, „Wyniki ankiety” – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego w Polsce.
- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem żółtym):
 - „Mortality by Cycle” – arkusz z kalkulacją czasu przeżycia pacjentów;
 - „ToT_Adjuvant” – arkusz z kalkulacją kosztów pembrolizumabu stosowanego w leczeniu adjuwantowym resektowanego czerniaka w stopniu II;
 - „ToT_LRAdjuvant” – arkusz z kalkulacją kosztów terapii stosowanych w leczeniu adjuwantowym resektowanego czerniaka w stopniu III;
 - „ToT_Advanced” – arkusz z kalkulacją kosztów terapii stosowanych w leczeniu przerzutów odległych;
 - „TP_AdjReg1” – arkusz z kalkulacją prawdopodobieństw przejść w ramieniu pembrolizumabu;
 - „TP_AdjReg2” – arkusz z kalkulacją prawdopodobieństw przejść w ramieniu obserwacji;
 - „Trace_AdjReg1” – silnik dla ramienia pembrolizumabu;
 - „Trace_AdjReg2” – silnik dla ramienia obserwacji;
 - „PSA Calculation” – arkusz z obliczeniami probabilistycznej analizy wrażliwości.
- arkusze z danymi źródłowymi (nieoznaczone żadnym kolorem):
 - „<Central Data Control>” – arkusz z podsumowaniem wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu;
 - „Param Output”, „Observed survival curves”, „Raw_ToT KM curves”, „Raw_KM curves”, „Raw_Param Estimates”, „Raw_Param Estimates”, „Raw - External KM curves” – arkusze z surowymi danymi z zakresu skuteczności ramienia pembrolizumabu i obserwacji;
 - „Raw - Utilities” – arkusz z wynikami modeli regresji wykorzystanych w celu oszacowania wartości użyteczności na podstawie wyników kwestionariuszy wypełnianych w badaniu KEYNOTE-716;

- „Raw - Market Shares” – arkusz, w którym definiuje się udział poszczególnych substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia czerniaka;
- „Raw - AEs” – arkusz z szczegółowymi danymi z zakresu profilu bezpieczeństwa obu porównywanych terapii;
- „Raw- HCRU”, „Raw - CPI” – arkusze wykorzystane przez autorów modelu w celu kalkulacji kosztów monitorowania choroby;
- „Raw- ToT Stage III Trials” – arkusz z surowymi danymi z zakresu czasu trwania leczenia substancjami stosowanymi w resekowanym czerniaku w stopniu III;
- „Raw- HR Stage III Mel” – arkusz z podsumowaniem wyników metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu – metaanaliza dotycząca badań ocenianych w populacji pacjentów z resekowanym czerniakiem w stopniu III;
- „Raw - Demographics” – arkusz z podsumowaniem danych a zakresu charakterystyki wejściowej analizowanych pacjentów;
- „DGL 2022”, „Dane NFZ_PL” – wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN – refundacja apteczna oraz refundacja w ramach programów lekowych;
- „<References>” – arkusz z bibliografią.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: analizę probabilistyczną (uruchamiana w arkuszu „PSA”), oraz jednokierunkową analizę wrażliwości uruchamianą w arkuszu „SA”. Wszystkie powyżej wymienione typy analiz wrażliwości obsługiwane są za pomocą makr. W modelu, w arkuszu „DSA Results” uwzględniono jednokierunkową analizę wrażliwości przygotowaną przez autorów modelu. W ramach tej analizy nie generowano wszystkich wyników, ważnych z punktu widzenia niniejszej analizy. Ponadto nie wszystkie scenariusze uwzględnione przez autorów modelu dotyczą polskich warunków. W związku z powyższym, w arkuszu „SA”, przygotowano własną jednokierunkową analizę wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako *Run PSA*) umieszczono w arkuszu „PSA Setup”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce H11 w arkuszu „PSA Setup” należy podać liczbę iteracji. Czas takiej analizy to około 30 minut (w zależności od uwzględnionej liczby iteracji).

Scenariuszowa analiza wrażliwości

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

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących uzupełniającego leczenia dorosłych pacjentów z czerniakiem w stadium IIB-C w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry i błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet.

Metodyka

Ankieta w formie pliku Word przestano do kilku ekspertów klinicznych.

Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2 [Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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




[REDACTED]


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Struktura analizowanego modelu ekonomicznego – model Markova.....	14
Rys. 2. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — LR w obu analizowanych ramionach.....	33
Rys. 3. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — DM w obu analizowanych ramionach.	34
Rys. 4. Szacowana vs obserwowana skumulowana częstość występowania przejść RF — zgon w obu analizowanych ramionach.	35
Rys. 5. Szacowany vs obserwowany RFS w obu analizowanych ramionach.	36
Rys. 6. Szacowany vs obserwowany DMFS w obu analizowanych ramionach.	37
Rys. 7. Model Wykładniczy OS dopasowany do danych Kaplana-Meiera dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (subpopulacja I linii w badaniu KEYNOTE-006).	49
Rys. 8. Model Wykładniczy PFS dopasowany do danych Kaplana-Meiera dla pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku (subpopulacja I linii w badaniu KEYNOTE-006).	49
Rys. 9. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania leczenia w ramieniu pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-716.	58
Rys. 10. Schemat ogólny leczenia systemowego u chorych na zaawansowane czerniaki w stopniu IV lub neresekcyjnym III.	65
Rys. 11. Przewidywany RFS (analiza podstawowa) vs obserwowany RFS z badania KEYNOTE-716.....	87
Rys. 12. Przewidywany długoterminowy RFS (analiza podstawowa) vs obserwowany RFS z badania KEYNOTE-716.	88
Rys. 13. Przewidywany DMFS (analiza podstawowa) vs obserwowany DMFS z badania KEYNOTE-716.....	88
Rys. 14. Przewidywany długoterminowy DMFS (analiza podstawowa) vs obserwowany DMFS z badania KEYNOTE-716.	89
Rys. 15. Przewidywany RFS (10 najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych) vs RFS z badań RWE.	92
Rys. 16. Przewidywany RFS (analiza podstawowa) vs RFS z badań RWE.	92
Rys. 17. Przewidywany DMFS (10 najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych) vs DMFS z badań RWE.	94
Rys. 18. Przewidywany DMFS (analiza podstawowa) vs DMFS z badań RWE.	94
Rys. 19. Przewidywany OS (analiza podstawowa) vs OS z badań RWE.....	96
 ..	109
 ..	110
 ..	110

	111
Rys. 24. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	119
Rys. 25. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	131

Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka podstawowa pacjentów.	9
Tab. 2. Ceny preparatu Keytruda®	12
Tab. 3. Zestawienie źródeł danych i skrócony opis metodyki szacowania prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia uwzględnionymi w modelu ekonomicznym.....	16
Tab. 4. Kombinacje modeli parametrycznych uwzględniane dla przejść ze stanu wolnego od nawrotu.	19
Tab. 5. Podsumowanie procesu selekcji najlepiej dopasowanych modeli parametrycznych.....	22
Tab. 6. Modele parametryczne testowane w ramach analizy wrażliwości.....	24
Tab. 7. Porównanie różnych funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania RFS w grupie pembrolizumabu: dopasowanie do obserwowanych danych i długoterminowych ekstrapolacji	25
Tab. 8. Porównanie różnych funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania RFS w grupie obserwacji: dopasowanie do obserwowanych danych i długoterminowych ekstrapolacji	29
Tab. 9. Inkrementalna korzyść w zakresie RFS i DMFS dla porównania pembrolizumabu vs obserwacja uzyskana w ramach 41 wybranych kombinacji rozkładów.	38
Tab. 10. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z badania KEYNOTE-716.....	42
Tab. 11. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z badań RCT + danych z bazy dokumentacji medycznej.	44
Tab. 12. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego oszacowane na podstawie danych z bazy dokumentacji medycznej.	44
Tab. 13. Tygodniowe wskaźniki przejść od nawrotu lokoregionalnego – dane dla analizowanych ramion leczenia testowane w ramach analizy wrażliwości.	45
Tab. 14. Rozkłady parametryczne dla OS i PFS w przypadku pembrolizumabu stosowanego w zaawansowanym czerniaku.	47
Tab. 15. Współczynniki HR dla porównania pembrolizumabu z innymi schematami leczenia stosowanymi w zaawansowanym czerniaku.	47
Tab. 16. Tygodniowe wskaźniki przejść od przerzutów odległych do zgonu.	48
Tab. 17. Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny (badanie KEYNOTE-716) – analiza podstawowa.....	50
Tab. 18. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem (badanie KEYNOTE-716) – analiza wrażliwości.	51
Tab. 19. Wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia – analiza podstawowa.....	54
Tab. 20. Wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia – analiza wrażliwości.	54

Tab. 21. Współczynniki regresji wykorzystane do szacowania dekrementów użyteczności związanych z wiekiem.....	55
Tab. 22. Współczynnik regresji reprezentujący dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi.....	56
.....	57
.....	57
Tab. 25. Jednostkowe koszty leków stosowanych w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.....	59
Tab. 26. Sposób dawkowania podanych substancji w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.....	59
Tab. 27. Udziały w rynku w leczeniu adjuwantowym pacjentów w stanie nawrotu lokoregionalnego.....	60
Tab. 28. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku adjuwantowych terapii po resekcji czerniaka w stopniu III.....	61
Tab. 29. Jednostkowe koszty leków stosowanych w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.....	62
Tab. 30. Sposób dawkowania podanych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.....	63
Tab. 31. Opcje lecznicze u chorych w razie nawrotu do stopnia zaawansowania choroby nieresekcyjnej po leczeniu uzupełniającym – wytyczne PTOK 2021.....	64
Tab. 32. Udziały w rynku w leczeniu pacjentów w stanie przerzutów odległych.....	66
Tab. 33. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku I linii leczenia przerzutów odległych.....	66
Tab. 34. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku II linii leczenia przerzutów odległych.....	67
Tab. 35. Koszty podania leków.....	68
Tab. 36. Koszt poszczególnych procedur uwzględnionych w ramach obserwacji pacjenta z resewowanym czerniakiem w stopniu IIB-C.....	69
Tab. 37. Roczna częstość wykonywania procedur związanych z obserwacją pacjenta w stopniu zaawansowania czerniaka IIB-C.....	70
Tab. 38. Koszt monitorowania pacjentów poza PL w stanie wolnym od nawrotu choroby.....	71
Tab. 39. Koszt diagnostyki i monitorowania pembrolizumabem w ramach programu lekowego.....	72
Tab. 40. Koszt diagnostyki i monitorowania wemurafenibem + kobimetynibem, dabrafenibem + trametynibem i enkorafenibem + binimetynibem w ramach programu lekowego.....	73
Tab. 41. Koszt monitorowania poza programem lekowym pacjenta w stopniu III czerniaka.....	73
Tab. 42. Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym pacjenta z przerzutami odległymi, po progresji podczas I linii leczenia zaawansowanego czerniaka.....	74

Tab. 43. Koszt diagnostyki i monitorowania choroby w stanie nawrotu lokoregionalnego i przerzutów odległych.	74
Tab. 44. Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600.....	76
Tab. 45. Koszt zabiegów chirurgicznych uwzględnionych w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego.	76
Tab. 46. Całkowity koszt chirurgicznego leczenia nawrotu lokoregionalnego.	77
Tab. 47. Koszty leczenia ponoszone na hospicjum.	78
Tab. 48. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	80
Tab. 49. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	82
Tab. 50. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	86
Tab. 51. Badania obserwacyjne uwzględnione przez autorów modelu w celu walidacji wyników.	89
Tab. 52. Zestawienie danych RFS przewidywanych w modelu w wariancie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.	91
Tab. 53. Zestawienie danych DMFS przewidywanych w modelu w wariancie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.....	93
Tab. 54. Zestawienie danych OS przewidywanych w modelu w wariancie podstawowym z danymi z badań obserwacyjnych.	95
.....	98
.....	101
.....	104
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023.	118
Tab. 59. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	119
Tab. 60. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	120
Tab. 61. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.....	124
Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 04.09.2023.	130
Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 04.09.2023.	130
Tab. 64. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	132
Tab. 65. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	132
Tab. 66. Omówienie wyników zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	133
Tab. 67. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	135

Bibliografia

- AEK Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT 2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8088-52-2023-zlc>, [dostęp: 2023.08.29].
- APD Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2023.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. Aug 2010;13(5):509-18.
- AWA Keytruda 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przetyku (ICD-10: C15)”. Analiza weryfikacyjna, 2022.
- AWA pembrolizumab 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: “Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe). Analiza weryfikacyjna, 2019.
- Bajaj 2020** Bajaj S, Donnelly D, Call M, et al. Melanoma Prognosis: Accuracy of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual Eighth Edition. *J Natl Cancer Inst*. Sep 1 2020;112(9):921-928.
- Beusterien 2009** Beusterien KM SS, Kotapati S et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British journal of cancer*. 2009;101-387.
- Bleicher 2020** Bleicher J, Swords DS, Mali ME, et al. Recurrence patterns in patients with Stage II melanoma: The evolving role of routine imaging for surveillance. *J Surg Oncol*. Dec 2020;122(8):1770-1777.
- Briggs 2006** Briggs AC K, Sculpher M, Decision modelling for health economic evaluation. Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP: Oxford University Press; 2006.
- Briggs 2011** Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press; 2011.
- ChPL Braftovi** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>, [dostęp: 2023.08.25].
- ChPL Cotellic** Dostęp online: http://chpl.com.pl/data_files/detimedac_100_200.pdf, [dostęp: 2023.09.22].
- ChPL Detimedac** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>, [dostęp: 2023.08.25].
- ChPL Keytruda** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>, [dostęp: 2023.08.25].
- ChPL Mekinist** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>, [dostęp: 2023.08.25].

ChPL Mektovi	Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi , [dostęp: 2023.08.25].
ChPL Opdivo	Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo , [dostęp: 2023.08.25].
ChPL Tafinlar	Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar , [dostęp: 2023.08.25].
ChPL Yervoy	Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy , [dostęp: 2023.08.25].
ChPL Zelboraf	Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf , [dostęp: 2023.08.25].
Coart 2020	Coart E, Suci S, Squifflet P, et al. Evaluating the potential of relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the adjuvant therapy of melanoma with checkpoint inhibitors. <i>Eur J Cancer</i> . 2020;137:171-174.
Dummer 2020	Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. <i>N Engl J Med</i> . Sep 17 2020;383(12):1139-1148.
Eggermont 2018	Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. <i>N Engl J Med</i> . 2018;378(19):1789-1801.
Eggermont 2019	Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2019;119:1-10.
Eggermont 2021	Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. <i>The lancet oncology</i> . 2021;22(5):643-654.
Eggermont 2022	Eggermont A, Kicinski M, Blank C, et al. 804P Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: 5-year results of the EORTC 1325-MG/Keynote-054 double-blinded phase III trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2022;33:S912-S913.
Garbe 2022	Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, Gesierich A, Leiter U, Stadler R, Sunderkötter C, Tüting T, Utikal J, Wollina U, Zimmer L, Zouboulis CC, Ascierto PA, Eggermont AMM, Grob JJ, Hauschild A, Sekulovic LK, Long GV, Luke JJ, Michielin O, Peris K, Schadendorf D, Kirkwood JM, Lorigan PC; Central Malignant Melanoma Registry (CMMR). Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 Nov 10;40(32):3741-3749.
G-BA 2023	Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/856/#dossier [dostęp: 2023.09.05].
Grob 2015	Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, Drucis K, Grange F, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Lichinitser M, Levchenko E, Wolter P, Hauschild A, Long GV, Nathan P, Ribas A, Flaherty K, Sun P, Legos JJ, McDowell DO, Mookerjee B, Schadendorf D,

Robert C. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1389-98.

- HAS 2023** Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3418080/en/keytruda-pembrolizumab-melanome [dostęp: 2023.09.05].
- iKM** <https://ikm.ontada.com/> [dostęp: 2023.09.05].
- IQWiG 2022** Dostęp online: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-72.html> [dostęp: 2023.09.05].
- Kanaki 2019** Kanaki T, Stang A, Gutzmer R, et al. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. *Eur J Cancer.* Sep 2019;119:18-29.
- LADMF** <https://ladmf.ntis.gov/> [dostęp: 2024.03.07].
- Larkin 2015** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34.
- Long 2017** Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813.
- Luke 2022** Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khatkhat MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
- Luke 2023** Luke JJ, Ascierto PA, Khatkhat MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Potr Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JMM, Robert C, Grob JJ, de Galitiis F, Schadendorf D, Carlino MS, Wu L, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AM, Long GV. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 17_suppl (June 10, 2023) LBA9505-LBA9505. Published online June 07, 2023.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkulciecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysoki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* 2012 (2): 41-47.
- Mariuk-Jarema 2019** Mariuk-Jarema A, Rutkowski P. Badania dodatkowe wykonywane u osób z rozpoznaniem czerniakiem – ocena zaawansowania choroby oraz kontrola po leczeniu. *Forum Dermatologicum* 2019, tom 5, nr 2, 42-44.
- Middleton 2017** Middleton MR, Atkins MB, Amos K, et al. Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. *BMC Cancer.* Oct 17 2017;17(1):689.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. 2017. June 2. Dostęp online:

- <http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tds/> [dostęp: 2023.08.23].
- PTOK 2021** Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* DOI: 10.5603/2021.0042.
- Putter 2007** Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med.* May 20 2007;26(11):2389-430.
- Robert 2015** Robert C, Long GV, Brady B. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
- Schachter 2017** Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017;390(10105):1853-62.
- Schachter 2022** Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* Oct 21 2017;390(10105):1853-1862.
- Suciu 2018** Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
- TA319** National Institute for Health and Care Excellence. Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma [TA319]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319>, [dostęp: 2023.08.25].
- TA357** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating advanced melanoma after disease progression with ipilimumab [TA357]. <https://www.nice.org.uk/search?q=ta357>, [dostęp: 2023.08.25].
- TA366** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab [TA366]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366/history>, [dostęp: 2023.08.25].
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- van Hout 2012** van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health.* Jul-Aug 2012;15(5):708-15.
- Weber 2017** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* Nov 9 2017;377(19):1824-1835.
- Williams 2017** Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. *Med Decis Making.* May 2017;37(4):340-352.
- Williams 2017a** Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Making.* May 2017;37(4):427-439.

