

**Niwolumab (Opdivo®)  
w leczeniu miejscowo zaawansowanego  
lub przerzutowego  
niedrobnokomórkowego raka płuca  
o typie płaskonabłonkowym**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa  
listopad 2015



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
Tel.: +48 22 579 66 66

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]



## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>11</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>14</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>15</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>17</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>20</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>21</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>22</b>
<b>6 Model</b> .....	<b>23</b>
6.1 Strategia analityczna .....	23
6.2 Opis modelu .....	23
6.3 Struktura i parametry modelu .....	24
6.3.1 Przeżycie całkowite (OS) .....	26
6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	36
6.3.3 Czas leczenia .....	41
6.3.4 Populacja .....	43
6.3.5 Zdarzenia niepożądane .....	44
6.3.6 Użyteczność stanów zdrowia .....	45
6.3.7 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji (III linia) .....	48
6.3.8 Dawkowanie .....	49
6.3.9 Parametry kosztowe .....	49
6.3.10 Dyskontowanie .....	54
6.3.11 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	55
6.4 Walidacja modelu .....	57
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	57
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	58
6.5 Analiza wrażliwości .....	64
6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	64

---

6.5.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	67
6.6	Analiza progowa.....	68
<b>7</b>	<b>Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS.....</b>	<b>69</b>
7.1	Perspektywa NFZ.....	69
7.1.1	Analiza podstawowa.....	69
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	70
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	71
7.1.4	Analiza progowa.....	73
7.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta .....	74
7.2.1	Analiza podstawowa.....	74
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	74
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	76
7.2.4	Analiza progowa.....	77
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS.....</b>	<b>79</b>
8.1	Perspektywa NFZ.....	79
8.1.1	Analiza podstawowa.....	79
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	80
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	81
8.1.4	Analiza progowa.....	83
8.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta .....	84
8.2.1	Analiza podstawowa.....	84
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	84
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	86
8.2.4	Analiza progowa.....	87
<b>9</b>	<b>Ocena wartości leku – algorytm PTOK/PTO 2015 .....</b>	<b>89</b>
<b>10</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>91</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>95</b>
<b>12</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>97</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>99</b>
13.1	Treść ankiety .....	99

---

13.1.1	Monitorowanie choroby w okresie wolnym od progresji choroby .....	100
13.1.2	Koszty bezpośrednio związane z aktywnym leczeniem .....	101
13.1.3	Leczenie objawowe po progresji II linii leczenia.....	104
13.1.4	Opieka końca życia (opieka paliatywna) .....	106
13.1.5	Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia .....	108
13.2	Zużycie zasobów i koszty – wyniki badania ankietowego.....	112
13.2.1	Monitorowanie choroby w okresie wolnym od progresji choroby .....	112
13.2.2	Podanie leków II i III linii.....	115
13.2.3	Monitorowanie leczenia II i III linii.....	116
13.2.4	Najlepsza terapia wspomagająca (BSC) .....	117
13.2.5	Opieka końca życia (opieka paliatywna) .....	121
13.2.6	Leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3 i 4 stopnia.....	124
13.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	128
13.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	131
13.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	142
<b>Spis tabel.....</b>		<b>145</b>
<b>Spis rycin .....</b>		<b>149</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>		<b>150</b>





## Skróty i akronimy

AIC	kryterium informacyjne Akaika (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayes Information Criterion</i> )
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
DOC	docetaksel
DSU	<i>Decision Support Unit</i> (jednostka NICE)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</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> )
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD	progresja choroby (ang. <i>progressed disease</i> )
PF	stan bez progresji choroby (ang. <i>progression-free</i> )
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )

---

PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z docetaksem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę, który adaptowano do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty jednostkowe porównywanych interwencji i opcji terapeutycznych stosowanych po wystąpieniu progresji oraz koszty zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia. Użyteczności stanów zdrowia przeliczono przy wykorzystaniu polskich zestawów użyteczności.

W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w populacji pacjentów z randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną (CheckMate 017) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

### Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model stochastyczny Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (NDRP rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż., mediana wieku chorych w modelu wynosiła 63 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba).

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość cyklu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

Dane dotyczące zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych opracowano na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych, opierając się przy tym na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz obwieszczeniu MZ (koszty procedur medycznych, koszty leków).

Analiza objęła cztery warianty, tj.: z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSS (pełna cena niwolumabu) z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.



---

Wariant z uwzględnieniem proponowanego RSS stanowi analizę podstawową w niniejszym opracowaniu, ponieważ instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część pozytywnej decyzji refundacyjnej.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem.

## Wyniki

Analiza z uwzględnieniem proponowanego RSS z perspektywy NFZ:

- W grupie niwolumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu do docetakselu, co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia bez progresji choroby (PFS).
- Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do docetakselu liczby lat życia (1,98 vs 0,91) i lat życia skorygowanych o jakość (1,55 vs 0,65) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.
- Stosowanie niwolumabu powodowało wydłużenie życia o ponad rok (1,07 LYG) oraz niemal rok w pełnym zdrowiu (0,90 QALY) w porównaniu do docetakselu.
- Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wynikały m.in. z 2,5-krotnie dłuższego stosowania niwolumabu (47,5 tyg. vs 19,1 tyg.), co wynika z wydłużenia czasu do progresji.
- **Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED], natomiast koszt dodatkowego roku życia – [REDACTED]**
- Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

## Wnioski

Niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o ponad rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny, jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Wysoka wartość współczynnika ICUR, wynika m.in. z dłuższego czasu stosowania leku (wydłużenie przeżycia bez progresji choroby) oraz różnicy cenowej pomiędzy porównywanymi lekami, tj. innowacyjnym leczeniem niwolumabem, a terapią docetakselem, który jest lekiem starej generacji o wysokiej toksyczności (dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu

krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP), a przy tym jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

---

## **Słowa kluczowe**

niwolumab, płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z docetaksem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia). Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)<sup>1</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.<sup>2</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>1</sup>

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.<sup>3</sup>

Komparatorem dla niwolumabu stosowanego u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP w Polsce jest terapia z zastosowaniem docetakselu - leku cytostatycznego dostępnego na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolaka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP. Jest to obecnie jedyne dostępne leczenie drugoliniowe chorych z płaskonabłonkowym NDRP po nieskutecznej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w Polsce, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012 r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

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

**Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	docetaksel
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	20 lat
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badania klinicznego (patrz Analiza kliniczna); użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności koszty: bezpośrednie koszty medyczne ustalone w dedykowanym badaniu kosztowym
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY); koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).



## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.<sup>4</sup> Lek znajduje się obecnie w procesie refundacyjnym w leczeniu czerniaka.<sup>5</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.<sup>6</sup>

- 1) **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do niwolumabu** - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.<sup>7</sup>
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do niwolumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.<sup>7</sup>

Preparat Opdivo® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.<sup>7</sup>

W Analizie klinicznej<sup>8</sup> wykazano, że stosowanie niwolumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego docetakselu – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.<sup>7</sup>

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej<sup>8</sup> (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.<sup>7</sup>

---

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>7</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość niwolumabu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (docetaksel, patrz. Analiza kliniczna<sup>8</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo<sup>®</sup>, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto na poziomie odpowiednio [REDACTED]

**Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo<sup>®</sup> (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).**

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
1 fiol.a 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1 fiol.a 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


**Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant bez RSS.**

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN			
urzędowa cena zbytu, PLN			
cena hurtowa brutto, PLN			
limit finansowania, PLN			

**Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.**

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN			
limit finansowania (rzeczywista kwota refundacji po uwzględnieniu RSS), PLN			

---

### 3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,<sup>2</sup> analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (publiczny, pacjent, inni płatnicy).”<sup>1</sup>

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika - wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 mediana wieku wyniosła 63 lata.<sup>9</sup>

Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z rakiem płuca są refundowane (chory ponosi część kosztów monitorowania choroby, najlepszej terapii wspomagającej, opieki końca życia, leczenia zdarzeń niepożądanych) w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

## 4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.<sup>1</sup>

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych dla porównania niwolumabu z docetaksem ustalono dożywotni horyzont czasowy tak, aby uwzględnić wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem, co jest zgodne z założeniami większości opublikowanych analiz ekonomicznych w chorobach nowotworowych.

Zgodnie z danymi GUS na 2014 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.<sup>10</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzą do modelu w wieku 63 lat zgodnie z badaniem CheckMate 017<sup>9</sup>, uznano 20-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP. Co więcej, dla rozkładu przyjętego w analizie podstawowej niemal wszyscy chorzy w ramieniu niwolumabu i docetakselu umierają w ciągu 20 lat analizy.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego CheckMate 017<sup>9</sup>. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym (20 lat).

Pacjenci są włączani do modelu w momencie rozpoczęcia leczenia, a wyłączani w momencie zgonu lub po upływie 20 lat (w zależności od tego, co następuje wcześniej). Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym, co ze względu na niepewny charakter parametru, testowano w ramach analizy wrażliwości. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości testowano 10-letni horyzont czasowy.

---

## **5 Technika analityczna**

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

## 6 Model

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego CheckMate 017<sup>9</sup> w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS), celem oszacowania wpływu stosowania niwolumabu oraz docetakselu na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne. Wyniki badania CheckMate 017<sup>9</sup> dotyczą maksymalnie 24-miesięcznej obserwacji, co wskazuje na potrzebę ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego i zastosowania technik modelowania.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny niwolumabu w porównaniu z docetakselem, w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny.

### 6.1 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model udostępniony przez Wnioskodawcę – firmę Bristol-Myers Squibb.

Model pierwotnie został opracowany przez HERON Commercialization - firma PAREXEL w programie MS Excel.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii niwolumabem i docetakselem, kolejnych etapów terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wartości użyteczności uzyskane w badaniu CheckMate 017 przeliczono z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności.<sup>15</sup>

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

### 6.2 Opis modelu

Model analityczny Markowa, został oparty na danych z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, które pochodzą z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy CheckMate 017.<sup>9</sup> Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący maksymalnie 24 miesiące. Pozwoliło to na uzyskanie

---

prawdopodobieństw przeżycia w danym stanie w dłuższym niż badanie kliniczne horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przeżycia stanowiły miarę efektu ocenianych opcji terapeutycznych, tj. zyskanych lat życia (LYG) oraz po uwzględnieniu parametrów z zakresu użyteczności stanów zdrowia, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych – lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów całkowitych zastosowania ocenianych opcji terapeutycznych.

### 6.3 Struktura i parametry modelu

W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy: stan bez progresji (ang. *progression-free*, PF), stan progresji choroby (ang. *progressed disease*, PD) i zgon.

Każdy pacjent włączany do modelu rozpoczyna terapię niwolumabem albo docetakselem w stanie wolnym od progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpi progresja choroby i którzy przeżyją, przechodzą do stanu progresja choroby i są poddawani kolejnej linii leczenia (patrz rozdz. 6.3.7), zdefiniowanej w oparciu o opinie ekspertów klinicznych prowadzących leczenie chorych z rakiem płuca w Polsce (patrz rozdz. 13.1). Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdej chwili. Strukturę modelu przedstawia Ryc. 1.

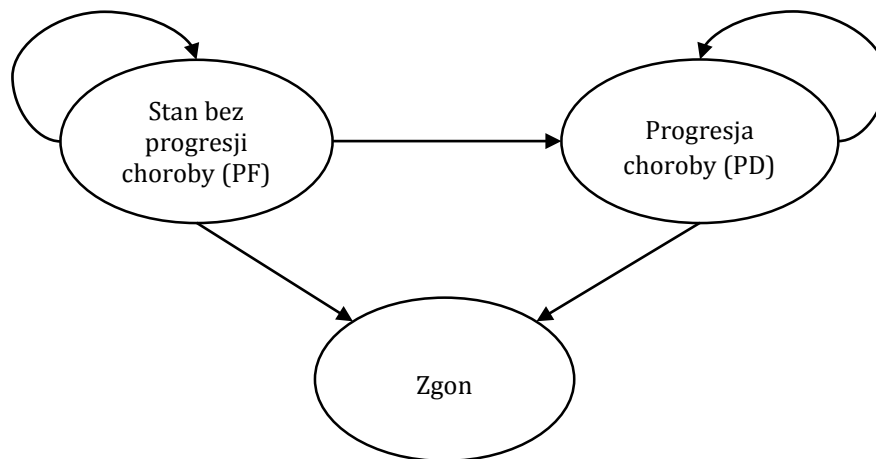
Uzasadnieniem struktury modelu jest to, iż pozwala ona wykorzystywać wyniki z zakresu przeżycia bezpośrednio z badań klinicznych. Prosta struktura, jaką zastosowano, wyróżniająca trzy możliwe stany, jest powszechnie wykorzystywana w modelach ukierunkowanych na populacje chorych w zaawansowanych stadiach chorób nowotworowych. Pozwala ona ocenić porównywane terapie, jako przesunięcie w czasie nieuniknionej progresji choroby w połączeniu z wydłużeniem przeżycia całkowitego.<sup>11</sup>

Badanie CheckMate 017<sup>9</sup> dostarcza wyniki dotyczące użyteczności stanu zdrowia bez progresji choroby oraz z progresją choroby – w badaniu przeprowadzono ocenę jakości życia u pacjentów otrzymujących niwolumab lub docetaksel do momentu wystąpienia progresji oraz w stanie po progresji choroby.

Długość cyklu analizowanego modelu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.



Ryc. 1. Struktura modelu.



Przeżycie bez progresji choroby, progresja choroby oraz zgon były modelowane przy użyciu metody częściowej symulacji przeżycia. Metoda ta wymaga symulacji PFS i OS w horyzoncie czasowym modelu. Skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia PFS i OS wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów przebywających w poszczególnych stanach modelu za pomocą następujących równań:

$$PF = P(PFS)$$

$$zgon = 1 - P(OS)$$

$$PD = P(OS) - P(PFS)$$

W pierwszym okresie badania CheckMate 017 (stan na styczeń 2015 r.) okres obserwacji pacjentów był różny i wynosił maksymalnie 24 miesiące. W celu uzyskania danych dla 20-letniego horyzontu czasowego parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania CheckMate 017 zgodnie z wytycznymi NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*).<sup>12</sup>

Przy wyborze parametrycznych krzywych przeżycia najlepiej opisujących PFS i OS zastosowano następujące kroki:

- testowano założenia o proporcjonalności efektów – wizualnie oceniano wykresy logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu szans oraz standaryzowaną krzywą normalną w zależności od logarytmu czasu;
- w przypadku potwierdzenia proporcjonalności efektów badano parametryczne rozkłady przeżycia;
- w celu oceny najlepszego dopasowania zastosowano kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*, AIC) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*, BIC), przy czym za optymalny uznano ten model, dla którego kryterium informacyjne ma najniższą wartość;

- 
- ostatecznego wyboru parametrycznego rozkładu przeżycia dokonano na podstawie oceny dokładności dopasowania i klinicznej wiarygodności oszacowanego przeżycia po 5, 10, 15 i 20 latach – w celu oceny klinicznej wiarygodności wykorzystano dane z innych badań dla niwolumabu (CheckMate 003<sup>13</sup> i CheckMate 063<sup>14</sup>) oraz rejestrów SEER i LUCADA;
  - w przypadku braku proporcjonalności efektów oceniano niezależne modele przeżycia i pojedyncze modele przeżycia z korektą parametrów kształtu i skali; podobnie jak w przypadku proporcjonalnych efektów oceniano dokładność dopasowania i kliniczną wiarygodność oraz przeprowadzono kontrolę wzrokową.

### 6.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z grupą docetakselu (HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,79], p<0,001).<sup>9</sup>

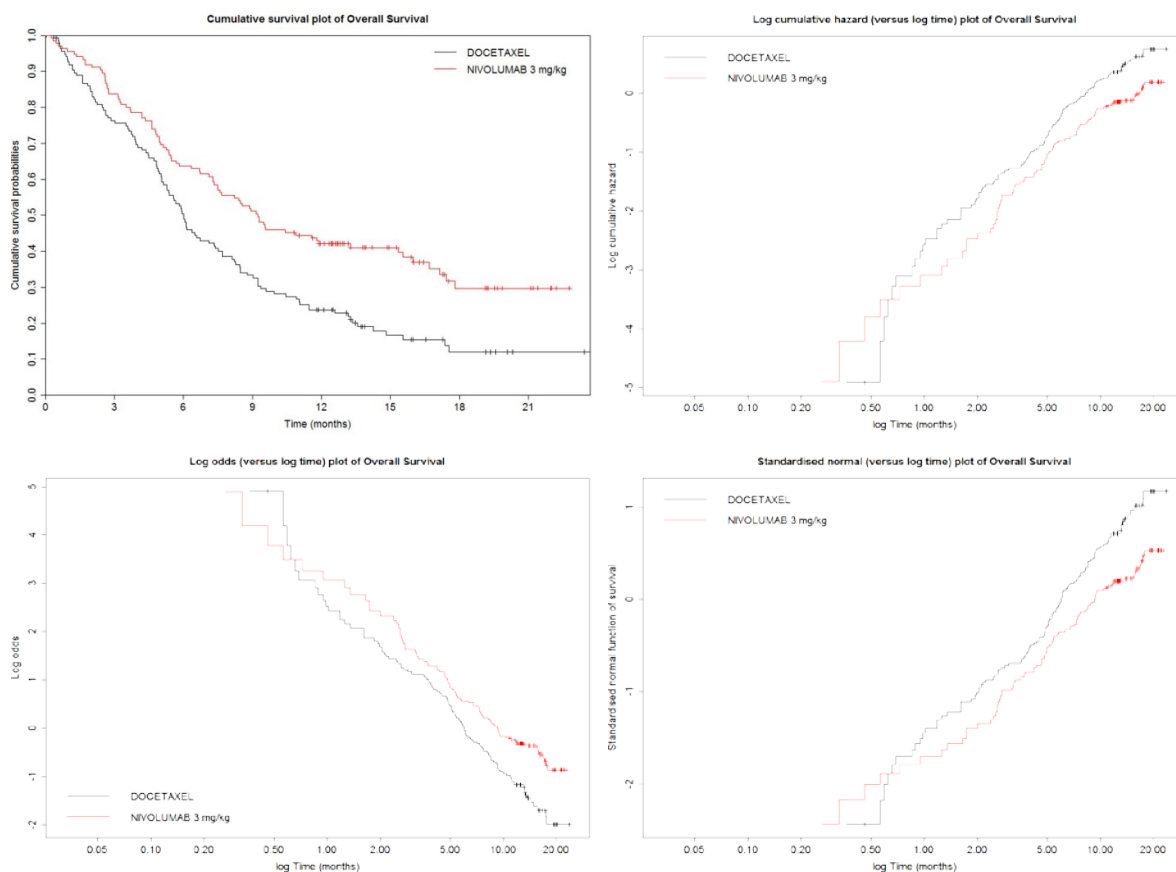
#### *Testowanie założeń o proporcjonalności efektów*

Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na wizualnej ocenie wykresów zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu szans oraz standaryzowanej normalnej krzywej przeżycia od logarytmu czasu – patrz Ryc. 2.

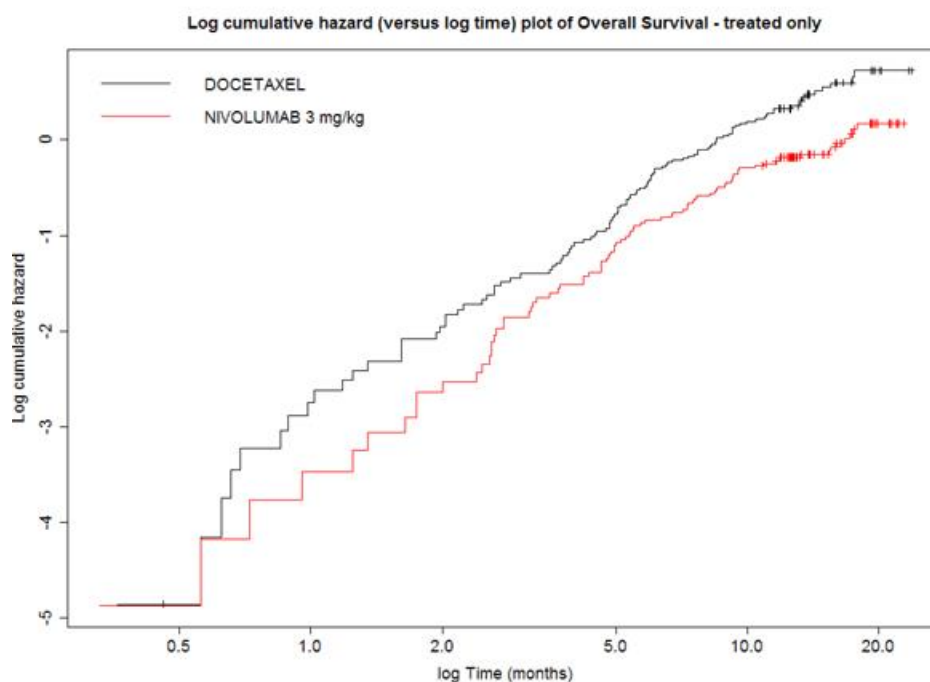
Początkowe zbieganie się krzywych przeżycia było spowodowane uwzględnieniem danych pacjentów, którzy w ciągu pierwszych 2 tygodni zmarli (2 chorych w grupie docetakselu) oraz nigdy nie otrzymali leczenia (2 chorych w grupie niwolumabu). Po wykluczeniu danych dla powyższych pacjentów krzywe przeżycia były równoległe w całym analizowanym horyzoncie czasowym – patrz Ryc. 3.

Na podstawie wizualnej oceny poniższych wykresów (krzywe równoległe) oraz wyniku testu korelacji Grambscha i Therneaua (p=0,559) nie ma dowodów wskazujących na odrzucenie modelu proporcjonalnego hazardu dla przeżycia całkowitego.

Ryc. 2. Ocena proporcjonalności efektów dla przeżycia całkowitego.



Ryc. 3. Logarytm skumulowanego hazardu w zależności od logarytmu czasu dla przeżycia całkowitego – pacjenci leczeni.



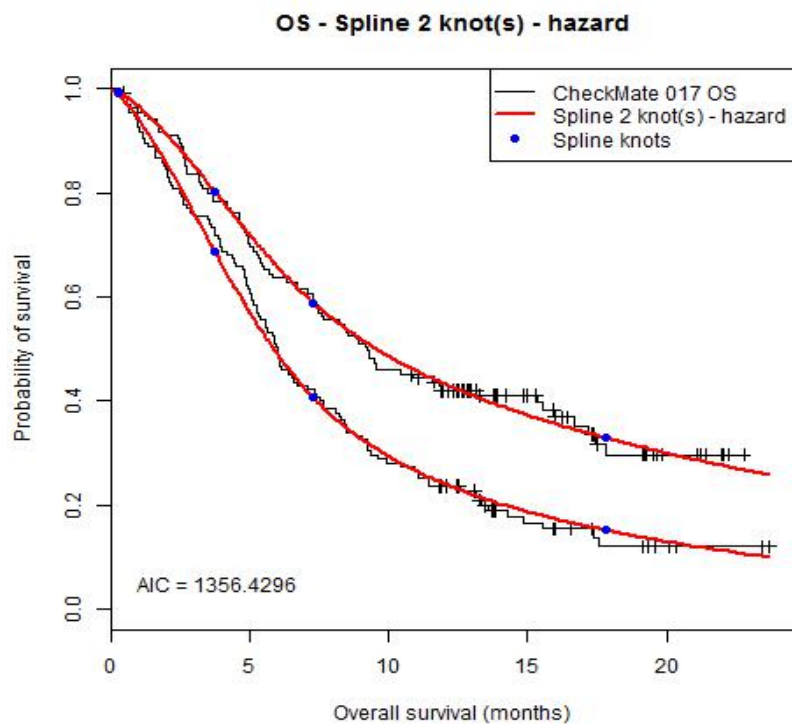
Ze względu na udowodnioną proporcjonalność hazardu w przypadku przeżycia całkowitego, testowano pojedyncze modele przeżycia z jedną parametryczną krzywą przeżycia dla grupy docetakselu i niwolumabu oraz jednym współczynnikiem uwzględniającym efekt leczenia. W oparciu o kryteria AIC i BIC oceniono dopasowanie różnych rozkładów do krzywej przeżycia całkowitego – najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej sklejanej hazardu z 2 węzłami oraz rozkładu log-logistycznego (patrz tabela poniżej).

**Tab. 5. Podsumowanie dopasowania dla pojedynczego modelu przeżycia całkowitego.**

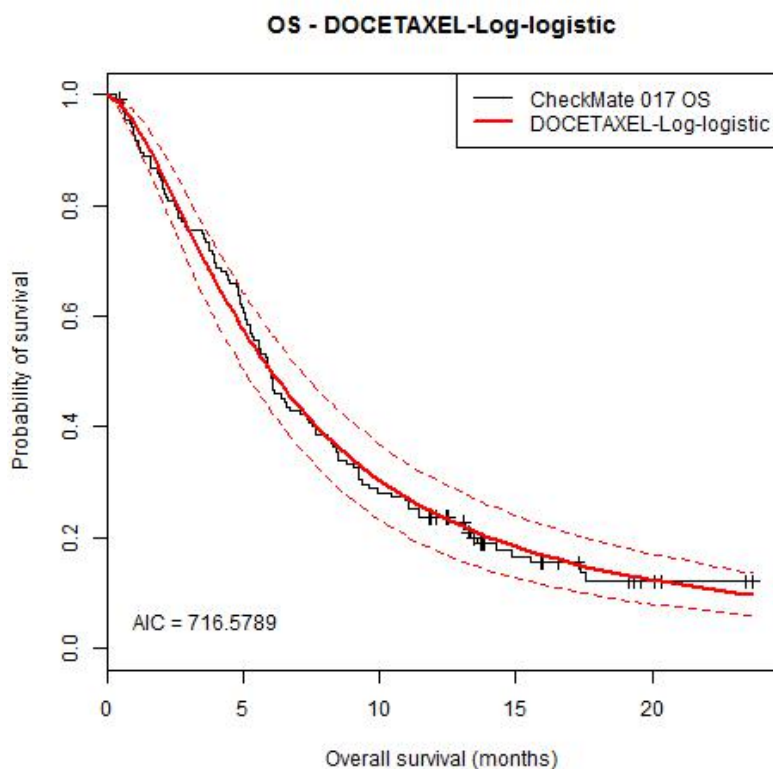
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1356,43	1374,46
log-logistyczny	1357,61	1368,43
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1358,71	1373,13
uogólniony gamma – wpływ leczenia na skalę	1359,28	1377,31
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1359,46	1373,89
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1359,51	1377,54
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1359,52	1381,15
log-normalny	1359,71	1370,53
uogólniony gamma	1359,87	1374,30
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1360,02	1378,04
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1360,44	1374,87
uogólniony gamma - wpływ leczenia na kształt	1360,90	1378,93
uogólniony gamma – wpływ leczenia na skalę i kształt	1361,23	1382,86

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*).

Ryc. 4. Najlepiej dopasowany pojedynczy model przeżycia całkowitego - krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami.

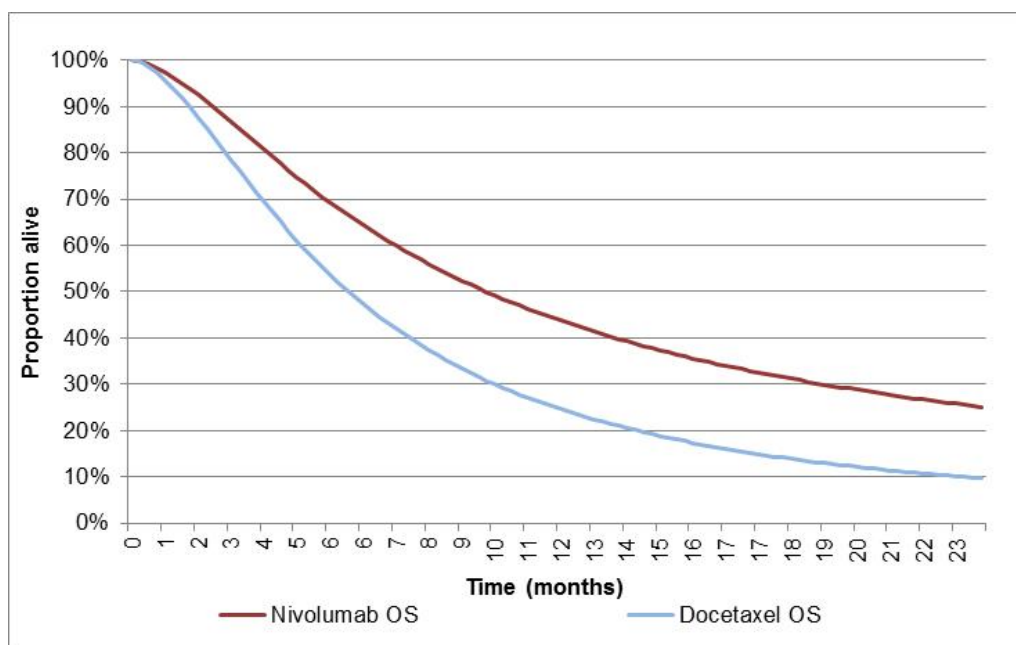


Ryc. 5. Najlepiej dopasowany pojedynczy model przeżycia całkowitego - rozkład log-logistyczny.



W modelu log-logistycznym (*accelerated failure time model*) bezpośrednio zastosowanie HR z badania CheckMate 017 nie jest możliwe, w związku z czym krzywą przeżycia dopasowano wyłącznie do grupy docetakselu, natomiast raportowany HR wykorzystano w celu oszacowania OS w grupie niwolumabu. Poniżej przedstawiono krótkoterminowe przeżycie całkowite w grupie niwolumabu i docetakselu z zastosowaniem rozkładu log-logistycznego dopasowanego do grupy docetakselu oraz HR=0,59 raportowanego w badaniu CheckMate 017 w celu oszacowania przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu.

**Ryc. 6. Krótkoterminowe przeżycie całkowite w grupie niwolumabu i docetakselu - rozkład log-logistyczny (HR=0,59).**



Poniżej przedstawiono parametry krzywej sklejanej hazardu z 2 węzłami dopasowanej do danych dla przeżycia całkowitego.

**Tab. 6. Parametry krzywej sklejanej hazardu z 2 węzłami dopasowanej do danych dla przeżycia całkowitego.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
	gamma0	-2,850391748	-2,397982523	0,230825275
	gamma1	1,386836634	1,959354239	0,292106186
	gamma2	-0,250083279	0,025934043	0,140827752
	gamma3	0,426780226	0,788157575	0,184379587
grupa leczenia (odniesienie = docetaxel)				
	skala logarytmiczna	-0,5304425	-0,248540787	0,143830047

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
skala normalna	0,58834457	0,443816446	0,779938049	NA
Położenie węzłów na krzywej sklepanej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,336233859			
węzeł 1	1,329256728			
węzeł 2	1,987001981			
węzeł maksymalny	2,879590601			

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Poniżej przedstawiono parametry modelu log-logistycznego dopasowanego do danych dla przeżycia całkowitego.

**Tab. 7. Parametry modelu log-logistycznego dopasowanego do danych dla przeżycia całkowitego.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
kształt	1,640871	1,405115	1,916185	0,129856
skala	6,039484	5,054837	7,215934	0,548411
efekt leczenia	0,59	0,43	0,81	n/a

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

Wyboru krzywej wykorzystanej w analizie podstawowej dokonano na podstawie porównania obu modeli do dostępnych danych rzeczywistych:

- SEER – rejestr USA zawierający dane na temat przeżycia całkowitego pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP stopnia IIIB/IV od 1994 roku (okres obserwacji – 17 lat); dane na temat przeżycia pacjentów pochodzące z tego rejestru mogą być konserwatywne, ponieważ większość pacjentów nie otrzymywała leczenia systemowego oraz ze względu na postęp w leczeniu od 1994 r.;
- LUCADA – rejestr brytyjski zawierający dane na temat przeżycia całkowitego pacjentów z płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym NDRP stopnia IIIB/IV od 2010 roku (okres obserwacji – 5 lat).

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych na temat absolutnego przeżycia całkowitego oraz 1-rocznego przeżycia warunkowego pochodzących z rejestrów SEER i LUCADA.

**Tab. 8. Przeżycie pacjentów z NDRP stopnia IIIB od diagnozy zarejestrowanych w SEER i LUCADA.**

Czas od diagnozy, lata	SEER		LUCADA	
	Absolutne OS Stopień IIIB	1-roczone przeżycie warunkowe	Absolutne OS Stopień IIIB	1-roczone przeżycie warunkowe
0	100,0%	23,3%	100,0%	59,0%
1	23,3%	38,6%	59,0%	61,9%
2	9,0%	64,3%	36,5%	50,7%
3	5,8%	66,3%	18,5%	73,0%
4	3,8%	78,1%	13,5%	81,5%
5	3,0%	79,0%	11,0%	-
6	2,4%	79,7%	-	-
7	1,9%	86,2%	-	-
8	1,6%	84,0%	-	-
9	1,4%	96,4%	-	-
10	1,3%	91,7%	-	-
11	1,2%	86,8%	-	-
12	1,1%	100,0%	-	-
13	1,1%	90,5%	-	-
14	1,0%	75,8%	-	-
15	0,7%	93,1%	-	-
16	0,7%	91,0%	-	-
17	0,6%	-	-	-

LUCADA - National Lung Cancer Audit (Wielka Brytania); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*);  
SEER - The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA).

**Tab. 9. Przeżycie pacjentów z NDRP stopnia IV od diagnozy zarejestrowanych w SEER i LUCADA.**

Czas od diagnozy, lata	SEER		LUCADA	
	Absolutne OS Stopień IV	1-roczone przeżycie warunkowe	Absolutne OS Stopień IV	1-roczone przeżycie warunkowe
0	100,0%	11,6%	100,0%	39,0%
1	11,6%	33,4%	39,0%	52,6%
2	3,9%	53,6%	20,5%	46,3%
3	2,1%	73,1%	9,5%	73,7%
4	1,5%	80,3%	7,0%	78,6%



Czas od diagnozy, lata	SEER		LUCADA	
	Absolutne OS Stopień IV	1-roczone przeżycie warunkowe	Absolutne OS Stopień IV	1-roczone przeżycie warunkowe
5	1,2%	85,2%	5,5%	-
6	1,0%	86,5%	-	-
7	0,9%	94,4%	-	-
8	0,9%	83,5%	-	-
9	0,7%	88,7%	-	-
10	0,6%	90,5%	-	-
11	0,6%	100,0%	-	-
12	0,6%	91,2%	-	-
13	0,5%	92,3%	-	-
14	0,5%	93,8%	-	-
15	0,5%	77,8%	-	-
16	0,4%	88,6%	-	-
17	0,3%	11,6%	-	-

LUCADA - National Lung Cancer Audit (Wielka Brytania); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); SEER - The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA).

Krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami oraz model log-logistyczny porównano z oszacowaniami przeżycia warunkowego pochodzącymi z rejestru SEER ze względu na dłuższy okres obserwacji w porównaniu do rejestru LUCADA. W badaniu CheckMate 017 mediana czasu od diagnozy do randomizacji wynosiła 0,74 lat w grupie niwolumabu i 0,73 lat w grupie docetakselu. Z kolei rejestr SEER zawiera dane od diagnozy, w związku z czym 5-letnie przeżycie warunkowe w roku 5 i 10 dla krzywej sklejaney i modelu log-logistycznego porównywano z 5-letnim przeżyciem warunkowym w roku 6 i 11 oszacowanym na podstawie danych z rejestru SEER.

**Tab. 10. Przewidywane przeżycie warunkowe dla krzywej sklejaney hazardu z 2 węzłami i rozkładu log-logistycznego.**

Parametryczny model przeżycia	Przeżycie warunkowe dla niwolumabu (5-10 lat)	Przeżycie warunkowe dla docetakselu (5-10 lat)	Przeżycie warunkowe dla niwolumabu (10-15 lat)	Przeżycie warunkowe dla docetakselu (10-15 lat)
SEER	53,4% (6-11 lat)		57,0% (11-16 lat)	
funkcja sklejana hazardu z 2 węzłami	21%	7%	26%	10%

Parametryczny model przeżycia	Przeżycie warunkowe dla niwolumabu (5-10 lat)	Przeżycie warunkowe dla docetakselu (5-10 lat)	Przeżycie warunkowe dla niwolumabu (10-15 lat)	Przeżycie warunkowe dla docetakselu (10-15 lat)
log-logistyczny	52%	33%	68%	52%

SEER - *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (USA).

Zgodnie w wynikami prezentowanymi powyżej, krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami powoduje istotne niedoszacowanie przeżycia w porównaniu do danych SEER, co wydaje się klinicznie niewiarygodne, zwłaszcza w ramieniu niwolumabu, który powoduje istotne wydłużenie przeżycia. Z kolei model log-logistyczny daje oszacowania porównywalne z danymi SEER dla obu grup.

### *Podjęcie nieparametryczne*

Funkcja log-logistyczna, pomimo bardziej wiarygodnych wyników w porównaniu do krzywej sklepanej hazardu z 2 węzłami, nadal generuje niższe prawdopodobieństwo przeżycia w porównaniu do oszacowanego przez NLCA lub SEER, zwłaszcza w ramieniu docetakselu, w związku z czym testowano podejście nieparametryczne.

Założono, że przeżycie w ciągu pierwszego roku leczenia jest takie samo we wszystkich badaniach dla niwolumabu (CheckMate 017, CheckMate 003, CheckMate 063). W latach 1-3 uwzględniono dane na temat przeżycia warunkowego pochodzące z badania CheckMate 003, ponieważ jest to jedyne badanie z udziałem niwolumabu z tak długim okresem obserwacji.

**Tab. 11. Oszacowania przeżycia z badań dla niwolumabu w porównaniu do ekstrapolacji.**

Źródło	Krzywa	Odsetek żywych			
		6 mies.	1 rok	2 lata	3 lata
CheckMate 0179	Niwolumab OS	63,7%	42,1%	n/a	n/a
CheckMate 003 <sup>13</sup>	Niwolumab OS	n/a	42,0%	24,0%	18,0%
CheckMate 063 <sup>14</sup>	Niwolumab OS	60%	41%	n/a	n/a

W związku z powyższym, w modelu nieparametrycznym połączono dane na temat przeżycia całkowitego z badania CheckMate 017 (1 rok) oraz przeżycia warunkowego z badania CheckMate 003 i rejestru SEER - patrz tabela poniżej.

**Tab. 12. Model nieparametryczny.**

Okres	Niwolumab	Docetaksel
Rok 0 – 1	Kaplan-Meier - CheckMate 0179	Kaplan-Meier - CheckMate 0179
Lata 1 – 3	przeżycie warunkowe - CheckMate 003 <sup>13</sup>	przeżycie warunkowe - SEER
Lata 3+	przeżycie warunkowe - SEER	przeżycie warunkowe - SEER

SEER - *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA)*.

### Podsumowanie

Modelowanie parametryczne stanowi powszechną metodę szacowania średniego czasu przeżycia w onkologii. W opublikowanym w 2011 r. badaniu NICE wykazano, że w 71% spośród 45 analiz oceniających terapię zaawansowanych stadiów raka albo raka z przerzutami, w celu oszacowania przeżycia w okresie dłuższym niż horyzont badania, korzystano z metod parametrycznych.<sup>12</sup>

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy zastosowano pojedynczy model log-logistyczny przeżycia całkowitego dla grupy docetakselu i niwolumabu w połączeniu z HR raportowanym w badaniu CheckMate 017 z powodu wysokiej dokładności dopasowania oraz klinicznej wiarygodności (porównanie wyników z danymi SEER). W związku z tym przyjęto, że:

- całkowity wpływ niwolumabu na wydłużenie przeżycia pacjentów z NDRP jest uwzględniony w HR oraz założenie stałego proporcjonalnego hazardu w modelu log-logistycznym jest poprawne;
- HR otrzymane w modelu proporcjonalnego hazardu Coxa można stosować w modelu log-logistycznym.

Podejście zastosowane w analizie podstawowej zostało wcześniej zaakceptowane przez NICE i jest uważane za poprawną metodę modelowania długoterminowych wyników w NDRP. Jednakże, mając na uwadze wytyczne NICE DSU odnośnie ekstrapolowania przeżycia: „podejście [uwzględniania HR w podstawowej krzywej przeżycia] może być stosowane w przypadku modelu proporcjonalnego hazardu, takiego jak model wykładniczy, Gompertza, Weibulla, podczas gdy modele log-logistyczny i log-normalny są modelami AFT (ang. *accelerated failure time*) i nie dają pojedynczego HR, stąd założenie o proporcjonalności hazardu nie jest odpowiednie w przypadku tych modeli”. Ponadto, NICE DSU stwierdziło, że „zastosowanie HR uzyskanych z różnych modeli parametrycznych lub jednego pochodzącego z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa jest teoretycznie niewłaściwe”. W związku z powyższym, obserwowana jest wyraźna różnica pomiędzy tym, co jest akceptowane przez komitet oceny technologii medycznych NICE oraz tym, co jest rekomendowane przez NICE DSU.

W związku z powyższym, w analizie wrażliwości zastosowano krzywą sklejaną z 2 węzłami, w której model proporcjonalnego hazardu dopasowano do danych dla niwolumabu i docetakselu oraz włączono współzmiennie dla obu grup, które działają multiplikatywnie na funkcję skumulowanego hazardu (lub addytywnie na funkcję logarytmiczną skumulowanego hazardu), w związku z czym efekty leczenia są modelowane przy założeniu proporcjonalnego hazardu.

HR otrzymane z funkcji sklejaney wyniosło 0,588 i było równe HR otrzymanemu z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku. Pomimo, że zastosowanie krzywej sklejaney z 2 węzłami jest zgodne z metodyką zalecaną w wytycznych NICE DSU, wyniki modelu są niezgodne z długoterminowymi danymi na temat przeżycia pacjentów w NDRP pochodzącymi z rejestru SEER.

Ostatecznie, ze względu na najlepsze dopasowanie (najniższe wartości AIC i BIC), w analizie podstawowej w obu ramionach wykorzystano rozkład log-logistyczny, natomiast w analizie wrażliwości – funkcję sklejaną z 2 węzłami.

**Tab. 13. Podsumowanie analizy przeżycia dla OS.**

Analiza	Modele przeżycia	Najlepiej dopasowana parametryczna krzywa przeżycia
podstawowa	jeden model przeżycia	rozkład log-logistyczny
wrażliwości	jeden model przeżycia	krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami

### **6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi istotny punkt końcowy w badaniach klinicznych. Wykazano, że czas do progresji jest ważnym czynnikiem w prognozowaniu przeżycia całkowitego. Ponadto, przeżycie bez progresji w trakcie leczenia onkologicznego może wpłynąć na lepszą ocenę jakości życia i niższe koszty opieki medycznej w porównaniu z okresami progresji. Z tego względu rozróżnienie pomiędzy stanami wolnymi od progresji choroby i z progresją w modelach onkologicznych ma istotne znaczenie i pozwala uchwycić potencjalne korzyści z wydłużenia czasu, w którym nie występuje progresja.

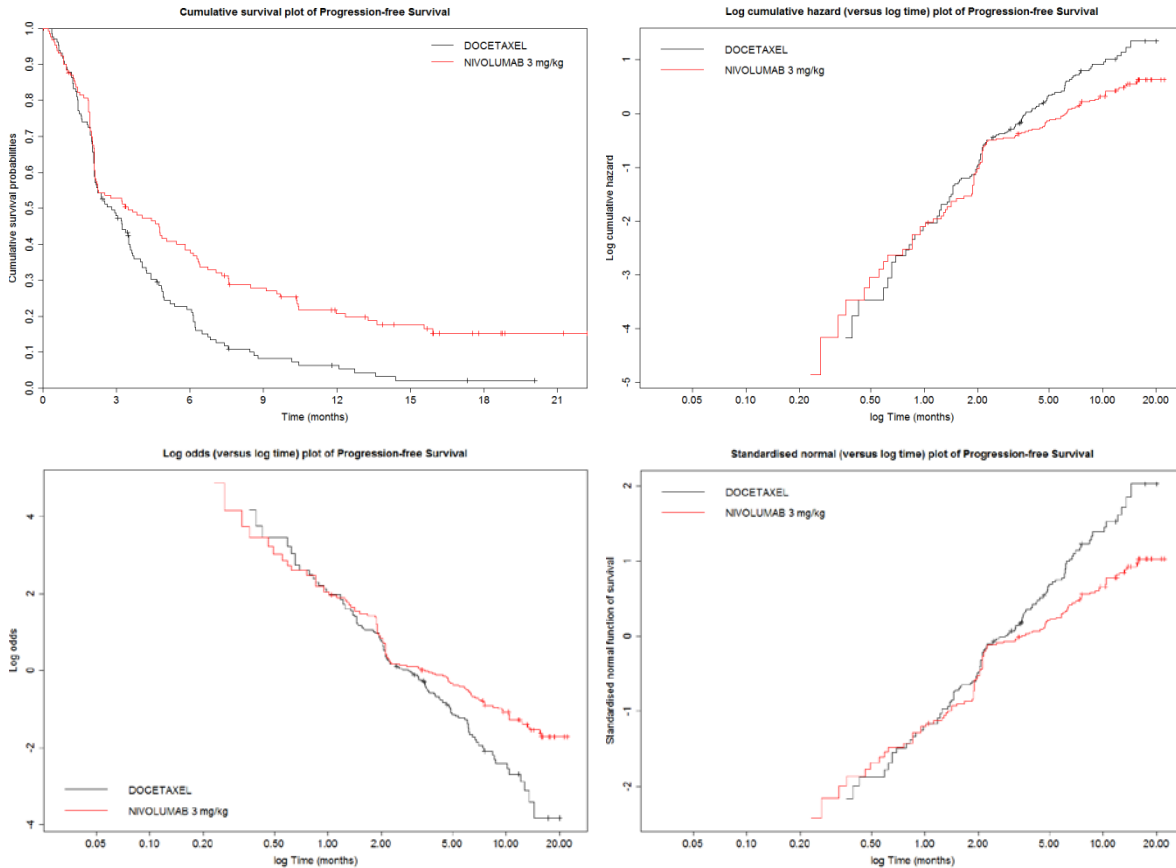
Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z grupą docetakselu (HR=0,62 [95% CI: 0,47; 0,81],  $p<0,001$ ).<sup>9</sup>

#### *Testowanie założenia o proporcjonalności efektów*

Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto na wizualnej ocenie wykresów zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu szans oraz standaryzowanej normalnej krzywej przeżycia od logarytmu czasu.

Na podstawie wizualnej oceny poniższych wykresów (linie nierównoległe) oraz wyniku testu korelacji Grambscha i Therneaua ( $p=0,0119$ ) odrzucono model proporcjonalnego hazardu dla przeżycia wolnego od progresji choroby.

**Ryc. 7. Ocena proporcjonalności efektów dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).**



W związku z powyższym, rozważano 2 następujące podejścia:

- jeden model przeżycia ze skorygowanym parametrem kształtu i skali - pojedynczą parametryczną krzywą przeżycia dopasowano do grupy docetakselu i niwolumabu z zastosowaniem współczynnika korygującego w celu uwzględnienia wpływu leczenia na skalę oraz kształt przeżycia;
- niezależne modele przeżycia – niezależne parametryczne krzywe przeżycia dopasowano osobno dla grupy docetakselu i niwolumabu.

*Jeden model przeżycia ze skorygowanym parametrem kształtu i skali*

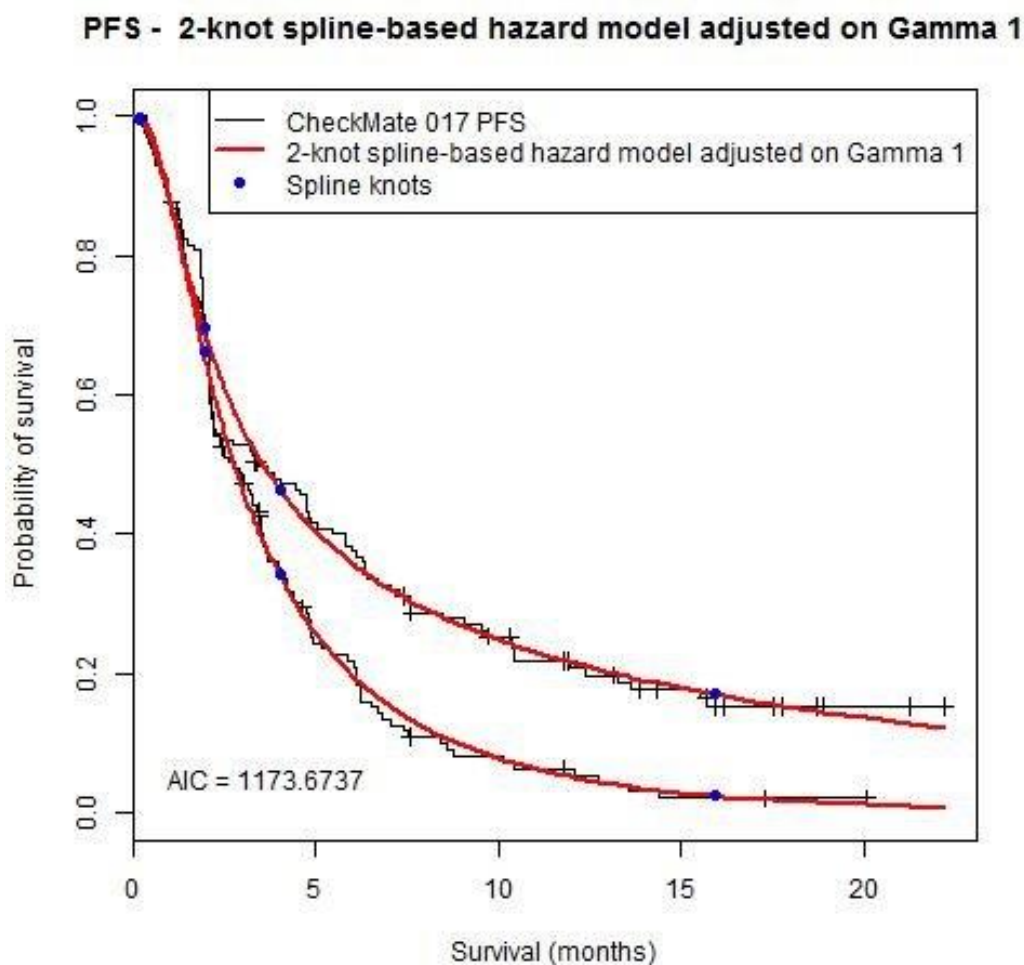
Najlepiej dopasowany pojedynczy model przeżycia wolnego od progresji choroby ze skorygowanym parametrem kształtu i skali to krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami i korektą na  $\gamma_1$  (najniższe AIC) – patrz tabela i rycina poniżej.

**Tab. 14. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS – pojedynczy model przeżycia.**

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami – korekcja na gamma1	1173,67	1195,31
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1175,95	1190,37
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1178,34	1196,37
log-normalny	1187,10	1197,91
uogólniony gamma	1187,43	1201,85
log-logistyczny	1189,15	1199,97
gamma	1216,93	1227,74

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*).

**Ryc. 8. Najlepiej dopasowany pojedynczy model PFS ze skorygowanym parametrem kształtu i skali - krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami i korektą na gamma1.**



**Tab. 15. Parametry najlepiej dopasowanego pojedynczego modelu PFS ze skorygowanym parametrem kształtu i skali - krzywej sklejjanej z 2 węzłami i korektą na gamma1.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-1,91298	-2,28679	-1,53918	0,19072
gamma1	2,634047	1,845036	3,423059	0,402564
gamma2	0,194988	-0,08557	0,475545	0,143144
gamma3	-0,06691	-0,3422	0,208389	0,14046
gamma 1 x człon interakcyjny grupy leczenia	0,065307	-0,41515	0,545763	0,245135
grupa leczenia (odniesienie = docetaksel)	-0,29025	-0,51084	-0,06965	0,11255
Położenie węzłów na krzywej sklejjanej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,46977			
węzeł 1	0,667464			
węzeł 2	1,391044			
węzeł maksymalny	2,76641			

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

### Niezależne modele przeżycia

Wykazano, że najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie docetakselu jest opisany rozkładem log-normalnym (najniższe AIC i BIC) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 16. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie docetakselu – niezależne modele przeżycia.**

Rozkład	AIC	BIC
log-normalny	566,39	572,23
log-logistyczny	567,47	573,31
uogólniony gamma	568,34	577,10
funkcja sklejjana 1-węzłowa hazardu	568,92	577,68
funkcja sklejjana 2-węzłowa hazardu	570,96	582,64
gamma	579,24	585,08
Weibulla	584,84	590,68
wykładniczy	590,20	593,12
Gompertza	592,15	597,99

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*).

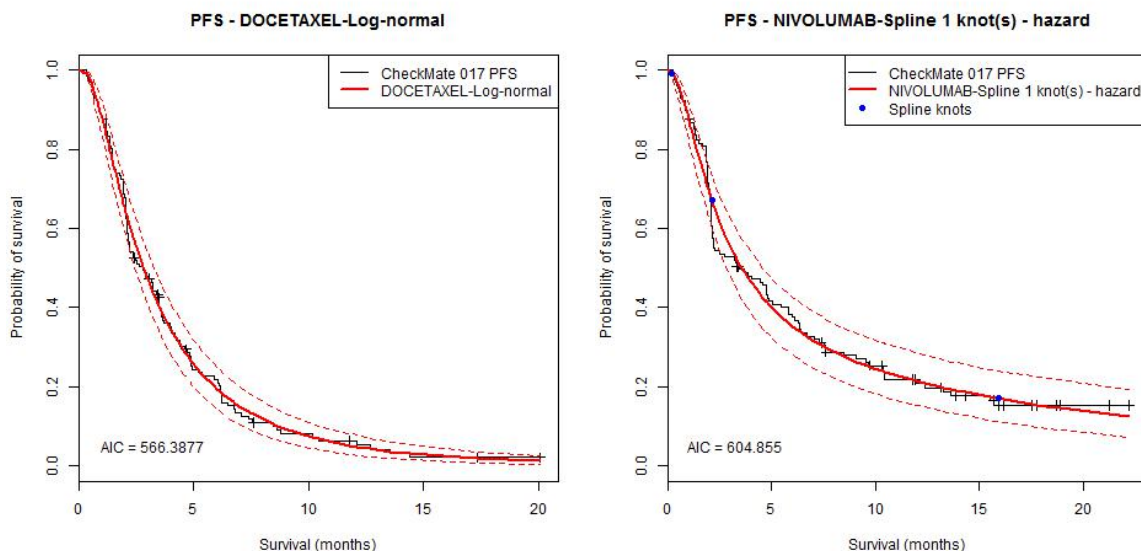
Wykazano, że najlepiej dopasowanym modelem przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie niwolumabu jest krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem (najniższe AIC i BIC) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 17. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie niwolumabu – niezależne modele przeżycia.**

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	604,86	613,57
uogólniony gamma	606,50	615,22
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	606,73	618,35
log-normalny	608,04	613,85
log-logistyczny	610,37	616,18
Gompertza	625,31	631,12
Weibulla	628,02	633,83
wykładniczy	628,28	631,18
gamma	629,80	635,61

AIC - kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*); BIC - Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*).

**Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie docetakselu (rozkład log-normalny) i niwolumabu (krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem).**





**Tab. 18. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – rozkład log-normalny.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
meanlog	1,044617	0,894185	1,195049	0,076752
sdlog	0,870555	0,76681	0,988335	0,056361

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

**Tab. 19. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-1,8968	-2,27458	-1,51901	0,192752
gamma1	2,127072	1,528637	2,725507	0,30533
gamma2	0,122282	0,069465	0,175099	0,026948
Położenie węzłów na krzywej sklepanej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,46977			
węzeł 1	0,758712			
węzeł maksymalny	2,76641			

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

### Podsumowanie

Ostatecznie, w analizie podstawowej w ramieniu docetakselu wykorzystano rozkład log-normalny, natomiast w ramieniu niwolumabu – krzywą sklejaną hazardu z 1 węzłem ze względu na najlepsze dopasowanie (najniższe wartości AIC i BIC).

W analizie wrażliwości testowano pojedynczy model przeżycia - krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami i korektą na gamma1.

**Tab. 20. Podsumowanie analizy przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).**

Analiza	Modele przeżycia	Najlepiej dopasowana krzywa parametryczna
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)		
Analiza podstawowa	niezależne modele przeżycia	docetaksel: rozkład log-normalny niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem
Analiza wrażliwości	jeden model przeżycia	krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami – korekta na gamma1

### 6.3.3 Czas leczenia

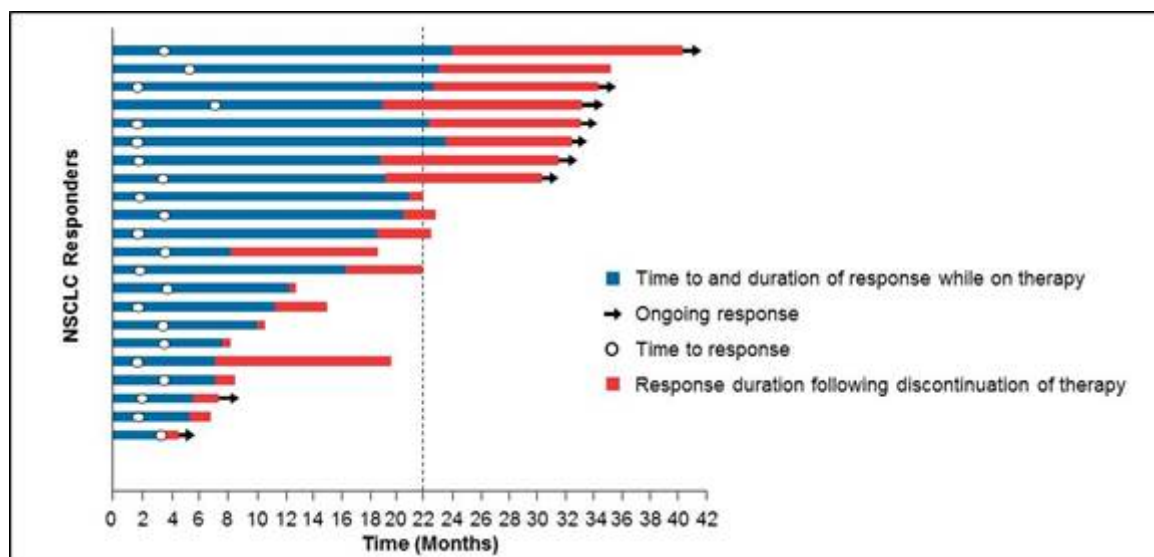
Długość przyjmowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego stanowi główną daną wejściową do modelu. Definiuje ona koszty leków wraz z kosztami ich podania i

monitorowania leczenia oraz koszty inkrementalne związane z monitorowaniem choroby, zużyciem zasobów medycznych i leczeniem zdarzeń niepożądanych, a także różnice w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Czas leczenia determinuje wyniki w zakresie zarówno kosztów, jak i efektywności oraz jest czynnikiem różnicującym porównywane interwencje (opcje terapeutyczne).

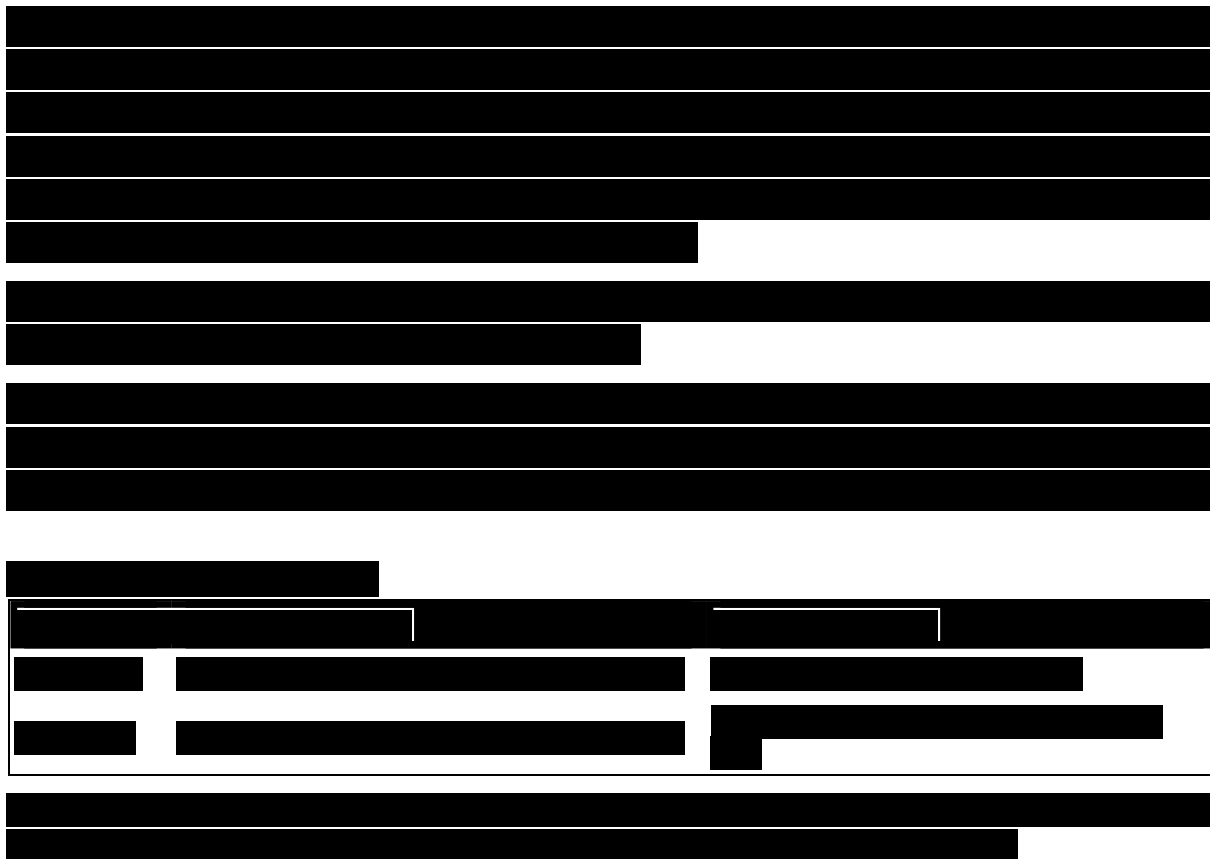
W analizie podstawowej długość leczenia niwolumabem lub docetakselem określono na podstawie czasu do wystąpienia progresji, co jest zgodne z podejściem zastosowanym w badaniu CheckMate 017<sup>9</sup>, gdzie leki podawano do wystąpienia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST) lub toksyczności wymagającej zaprzestania leczenia, przy czym zdecydowana większość pacjentów przerywała leczenie z powodu wystąpienia progresji - po 1 roku odsetek pacjentów bez progresji choroby wynosił 21,5%, natomiast przyjmujących leczenie - 19% (pozostałe 2,5% chorych przerwało leczenie z powodu toksyczności leczenia lub innych przyczyn). W związku z tym, PFS wykorzystano jako surogat czasu trwania leczenia - krzywe PFS i czasu do przerwania leczenia nakładają się. Czas leczenia zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji choroby jest zgodny z treścią wnioskowanego programu lekowego.

U pacjentów, u których występuje trwała odpowiedź na leczenie niwolumabem, możliwe jest zaprzestanie leczenia przed wystąpieniem progresji choroby z jednoczesnym utrzymaniem korzyści klinicznych. Dowodów na skuteczność takiego podejścia dostarczyło badanie CheckMate 003<sup>13</sup>, w którym 7/22 pacjentów przerwało leczenie niwolumabem po 96 tygodniach, pomimo braku wystąpienia progresji choroby. Jak widać na poniższej rycinie, odpowiedź na leczenie utrzymywała się długo po zaprzestaniu aktywnego leczenia.

Ryc. 10. Odpowiedź na leczenie niwolumabem w badaniu CheckMate 003.<sup>13</sup>



W badaniu CheckMate 017<sup>9</sup> mediana liczby podanych dawek niwolumabu wynosiła 8 (od 1 do 48 dawek) i tylko 16% pacjentów kontynuowało leczenie po zakończeniu zbierania danych (minimalny okres obserwacji wynosił 11 miesięcy). Pomimo tego, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta (zakres: 2,9 do 20,5+ mies., gdzie + oznacza trwającą odpowiedź w czasie analizy).



#### 6.3.4 Populacja

W modelu populację stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny (II linia leczenia).

Charakterystyka populacji wejściowej do modelu jest zgodna z wyjściową charakterystyką populacji w badaniu CheckMate 017.

Przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 63 lata (mediana wieku uczestników badania CheckMate 017).

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła 1,68 m<sup>2</sup>, natomiast masa ciała – 65 kg (średnia z opinii 5 ekspertów, aneks 13.1). Dane te posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków.

---

W analizie wrażliwości testowano najmniejsze i największe wartości masy ciała oraz powierzchni ciała chorych z zaawansowanym NDRP podane przez ekspertów, tj. 55 kg i 70 kg oraz 1,6 m<sup>2</sup> i 1,7 m<sup>2</sup>.

### **6.3.5 Zdarzenia niepożądane**

Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa na całkowite koszty terapii oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa może być czynnikiem znacząco różnicującym porównywane opcje terapeutyczne w analizie efektywności i użyteczności kosztów. Stąd w modelu uwzględniono profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem porównywanych terapii.

Występowanie zdarzeń niepożądanych zostało uwzględnione w modelu, jako wzrost zużycia zasobów medycznych, co przekłada się na wzrost kosztów oraz redukcję użyteczności stanów zdrowia.

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia związane z leczeniem występujące z częstością  $\geq 1\%$ , jakie raportowano w badaniu CheckMate 017 – patrz tabela poniżej. Na podstawie opinii ekspertów w modelu pominięto neuropatię obwodową i leukopenię, natomiast dodatkowo uwzględniono zapalenie płuc 1-2 stopnia.

Uwzględnienie wyłącznie tych zdarzeń niepożądanych stanowi konserwatywne założenie analizy, ponieważ wyniki badania CheckMate 017 wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu do docetakselu w docelowej populacji chorych:

- żaden zgon (stopień 5) w grupie niwolumabu nie był związany z leczeniem, natomiast w grupie docetakselu 3 zgony powiązane z toksycznością leku;
- numerycznie mniej zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, zdarzeń niepożądanych łącznie i ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia raportowano w grupie niwolumabu w porównaniu do grupy docetakselu;
- zmęczenie było jedynym zdarzeniem niepożadnym występującym z częstością  $> 15\%$  w grupie niwolumabu, podczas gdy w grupie docetakselu z częstością  $> 15\%$  występowały: neutropenia, zmęczenie, łysienie, nudności, anemia i biegunka.

Częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia związanych z leczeniem była mniejsza w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą docetakselu (7% vs 55%).

**Tab. 22. Częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia związanych z leczeniem w badaniu CheckMate 017.**

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab, N=131, n (%)	Docetaksel, N=129, n (%)
zmęczenie	1 (0,8)	10 (7,8)
astenia	0 (0,0)	5 (3,9)
wysypka	0 (0,0)	2 (1,6)
zapalenie płuc	6 (4,6)*	0 (0,0)
neutropenia	0 (0,0)	38 (29,5)
gorączka neutropeniczna	0 (0,0)	13 (10,1)
biegunka	0 (0,0)	3 (2,3)
anemia	0 (0,0)	4 (3,1)
odwodnienie	0 (0,0)	2 (1,6)
hiponatremia	0 (0,0)	2 (1,6)
nudności	0 (0,0)	2 (1,6)

\* 5 zdarzeń stopnia 1-2 oraz 1 zdarzenie stopnia 3-4.

W modelu ekonomicznym koszt i utratę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przypisywano jednorazowo w 1 cyklu wszystkim pacjentom w grupie niwolumabu i docetakselu, tj. całkowity koszt zdarzenia i utratę użyteczności mnożono przez częstość występowania i włączano w 1 tygodniu. Zastosowane podejście jest potencjalnie konserwatywne z dwóch powodów:

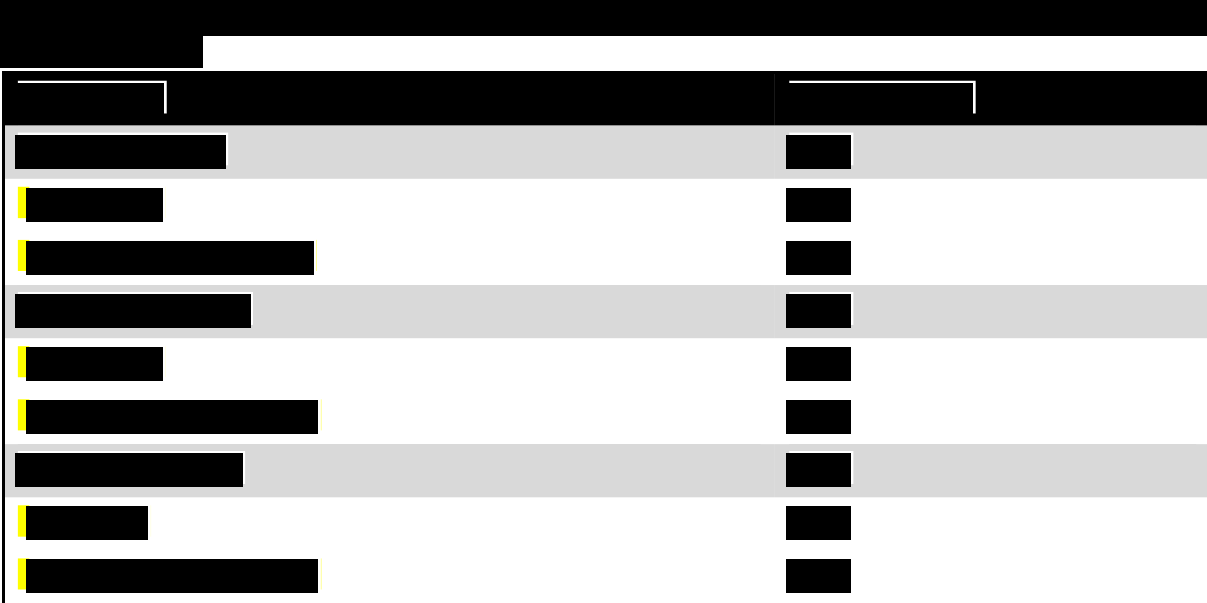
- koszty i efekty zdrowotne związane ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi po 1. roku leczenia zostaną zdyskontowane; mediana czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiła 0,3-21,1 tygodni w grupie niwolumabu oraz 1-11,3 tygodni w grupie docetakselu;
- w tygodniu 1 występuje maksymalna liczba pacjentów leczonych (pacjenci w stanie PFS z ryzykiem wystąpienia ZN).

Należy zauważyć, że całkowity wpływ zdarzeń niepożądanych na ICER jest pomijalnie mały – oszacowano, że różnica kosztów w grupie niwolumabu i docetakselu wynosi <2%.

### 6.3.6 Użyteczność stanów zdrowia

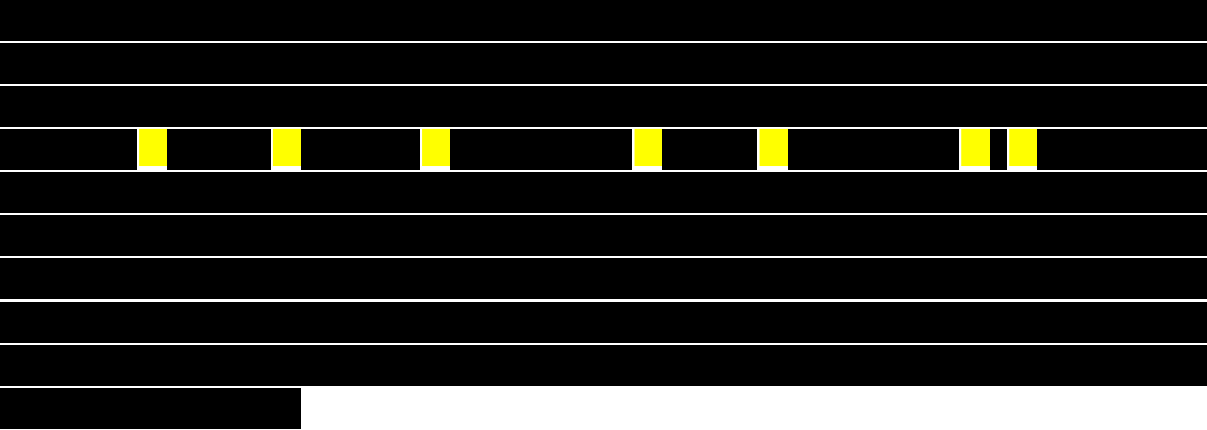
Wartości użyteczności stanów zdrowia analizowanych w modelu (stan bez progresji choroby i progresja choroby) przyjęto zgodnie z wynikami badania CheckMate 017 uzyskanymi w docelowej populacji chorych. W badaniu klinicznym CheckMate 017 ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzono przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski<sup>15</sup> – patrz tabela poniżej (dane Wnioskodawcy).

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 6.4.2). Wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło do parametryzacji wyników zdrowotnych w modelu, tj. badania CheckMate 017, zwłaszcza że w oszacowaniach uwzględniono zestawy użyteczności specyficzne dla populacji polskiej.<sup>15</sup>



A redacted table with alternating light and dark gray rows. The left column contains several yellow vertical bars. The table has a header and approximately 10 data rows. All content is obscured by black redaction boxes.

[Redacted]



[Redacted text block containing a row of yellow bars and other redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono wartości spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, takich jak astenia (w modelu przyjęto wartość dla zmęczenia), odwodnienie (w modelu przyjęto wartość dla biegunki) i hiponatremia (w modelu przyjęto wartość dla biegunki).<sup>19</sup>

Na podstawie wykluczonego z niniejszej analizy badania Shabaruddin 2013<sup>16</sup> zidentyfikowano 2 badania, w których raportowano wartości użyteczności dla anemii u chorych z rakiem – Lloyd 2008<sup>17</sup> i Ossa 2007<sup>18</sup>. Redukcję użyteczności dla anemii obliczono poprzez odjęcie wartości użyteczności u osób z normalnym poziomem hemoglobiny od wartości użyteczności odpowiednio u osób z poziomem hemoglobiny < 8,0 g/dl (anemia 3 stopnia zgodnie z klasyfikacją CTCAE) lub ciężką anemią. W badaniu Lloyd 2008 redukcja użyteczności z powodu anemii wyniosła -0,125, natomiast w badaniu Ossa 2007 -0,38. Anemia częściej występowała w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (patrz rozdz. 6.3.5), w związku z czym w analizie uwzględniono konserwatywną wartość -0,125 z badania Lloyd 2008.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.3.7 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji (III linia)

Pacjenci, u których wystąpiła progresja mogą kontynuować leczenie po przerwaniu terapii niwolumabem/docetaksem. Istotnym jest uwzględnienie takich opcji terapeutycznych, które wg dostępnych dowodów naukowych wydłużają przeżycie całkowite. W modelu uwzględniono koszty związane z kolejnymi liniami leczenia, a rodzaj terapii oparto na opinii polskich ekspertów klinicznych. Szczegółowe dane nt. opcji terapeutycznych uwzględnionych w stanie po progresji wraz z odsetkami chorych przedstawia poniższa tabela. Długość terapii III linii niezależnie od rodzaju terapii określono na podstawie badania LENS (badanie retrospektywne, w którym analizowano schematy leczenia, wyniki leczenia i zużycie zasobów w zaawansowanym NDRP w Europie na przykładzie danych z Niemiec, Francji, Hiszpanii i Włoszech, w tym m.in. średni czas trwania terapii III linii)




**Tab. 26. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie III linii po progresji choroby.**

Lek	Po niwolumabie	Po docetakselu
niwolumab	0%	0%
docetaxel	33%	0%
erlotynib	0%	0%
pochodne platyny	1%	3%
gemcytabina	9%	10%
BSC	46%	73%
winorelbina	10%	15%
Suma	100%	100%

### 6.3.8 Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

**Tab. 27. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.**

Lek	Dawka	Częstość	Źródło
niwolumab	3 mg/kg	co 2 tyg.	ChPL6, Brahmer 20159
docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	ChPL <sup>22</sup> , Brahmer 20159
cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	opinia ekspertów
karboplatyna	300 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	opinia ekspertów
gemcytabina	1250 mg/ m <sup>2</sup>	co 1 tydz.	opinia ekspertów
winorelbina	30 mg/ m <sup>2</sup>	co 1 tydz.	opinia ekspertów

### 6.3.9 Parametry kosztowe

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (raka płuca rozpoznaje się zwykle po 60. r.ż.) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. Ponadto wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 mediana wieku wyniosła 63 lata.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem płuca w Polsce – patrz aneks 13.1 i 13.2.

---

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel, który dołączono do raportu.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące zużycia zasobów pochodzą od 5 ekspertów klinicznych. Celem przeprowadzonego badania ankietowego było zebranie opinii i doświadczeń ekspertów w dziedzinie onkologii dotyczących zużycia zasobów w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii w Polsce. Istotne z punktu widzenia analizy informacje zebrano przy pomocy wcześniej przygotowanej ankiety, która została podzielona na części zgodnie ze stanami wyróżnionymi w modelu ekonomicznym – patrz rozdz. 13.1.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii, wykorzystane w scenariuszu podstawowym, określono na podstawie badania ankietowego skierowanego do ekspertów w danej dziedzinie – klinicystów z doświadczeniem w leczeniu raka płuca:

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

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - niwolumabu – dane Wnioskodawcy;
  - leków refundowanych – obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na listopad-grudzień 2015<sup>4</sup>; koszty poszczególnych leków ważono liczbą sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. od sierpnia 2014 do lipca 2015<sup>23</sup>;
  - leków nierefundowanych – indeks leków Medycyny Praktycznej<sup>24</sup> i strona internetowa bartoszmowi.pl<sup>25</sup>; ze względu na brak danych sprzedażowych

dla leków nierefundowanych przyjęto średnią arytmetyczną dostępnych opakowań poszczególnych leków;

- koszty procedur medycznych:
  - świadczenia ambulatoryjne – Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>26</sup>;
  - chemioterapia – Zarządzenie Nr 80/2014/DSOZ<sup>27</sup> Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Zarządzenie Nr 20/2015/DGL<sup>28</sup>;
  - hospitalizacja – Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ<sup>29</sup> Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - programy lekowe - Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>30</sup>;
  - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – Zarządzenie Nr 51/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>31</sup>;
  - opieka paliatywna i hospicyjna – Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<sup>32</sup>

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2015 rok – przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów.<sup>33</sup>

Wyniki badania ankietowego przedstawiono w aneksie 13.2.

### 6.3.9.1 Monitorowanie choroby w stanie przed progresją

Zgodnie z opinią ekspertów w skład monitorowania choroby w stanie przed progresją w przypadku chorych z płaskonabłonkowym NDRP wchodzi wizyty specjalistyczne (W12), badania kosztochłonne (TK, RM, scyntygrafia, PET), radioterapia paliatywna, okresowa ocena odpowiedzi na leczenie oraz leki stosowane objawowo (patrz rozdz. 13.2.1).

Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją oszacowano na 1 212,34 PLN z perspektywy NFZ i 1 231,42 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 28. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).

NFZ	NFZ+pacjent
1 212,34	1 231,42

### 6.3.9.2 Koszty zakupu leków II i III linii

Koszty zakupu leków II i III linii są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab – katalog B, pozostałe leki – katalog C wykazu leków refundowanych).

Koszt zakupu niwolumabu oszacowano na ██████████ z RSS i ██████████/mg bez RSS, natomiast docetakselu – 6,123 PLN/mg z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 29. Koszty zakupu leków II i III (PLN/mg).**

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
II linia		
niwolumab – z RSS	█	█
niwolumab – bez RSS	█	█
docetaksel	6,123	6,123
III linia		
cisplatyna	0,726	0,726
karboplatyna	0,274	0,274
gemcytabina	0,096	0,096
winorelbina	7,326	7,326

### 6.3.9.3 Koszty podania leków II i III linii

Zgodnie z opinią ekspertów niwolumab, docetaksel, gemcytabina i winorelbina podawane są w ambulatorium, natomiast cisplatyna i karboplatyna – w ramach hospitalizacji (patrz rozdz. 13.2.2)

Koszty podania leków II i III linii są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszt podania niwolumabu oszacowano na 104 PLN z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, natomiast docetakselu – 130 PLN.

**Tab. 30. Koszty podania leków II i III linii (PLN/podanie).**

Lek	Podanie	NFZ	NFZ+pacjent
II linia			
niwolumab	porada ambulatoryjna (2 pkt)	104	104
docetaksel	porada ambulatoryjna (2,5 pkt)	130	130
III linia			
cisplatyna	hospitalizacja (7 pkt)	364	364
karboplatyna	hospitalizacja (7 pkt)	364	364
gemcytabina	porada ambulatoryjna (3 pkt)	156	156
winorelbina	porada ambulatoryjna (3 pkt)	156	156

### 6.3.9.4 Koszty monitorowania leczenia II i III linii

Zgodnie z opinią ekspertów leczenie monitorowane jest w ramach wizyt specjalistycznych 1-go i 2-go typu oraz za pomocą tomografii komputerowej (patrz rozdz. 13.2.3).

Koszty monitorowania leczenia II i III linii są takie same z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Koszt monitorowania leczenia niwolumabem oszacowano na 174,78 PLN z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, natomiast docetakselu – 163,11 PLN.

**Tab. 31. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).**

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
II linia		
niwolumab	174,78	174,78
docetaksel	163,11	163,11
III linia		
cisplatyna	232,96	232,96
karboplatyna	232,96	232,96
gemcytabina	167,78	167,78
winorelbina	167,78	167,78

#### 6.3.9.5 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Zgodnie z opinią ekspertów w skład najlepszej terapii wspomagającej (BSC) w przypadku chorych z płaskonabłonkowym NDRP wchodzi radioterapia paliatywna kości, ośrodkowego układu nerwowego i klatki piersiowej, brachyterapia oraz leki stosowane objawowo (patrz rozdz. 13.2.4).

Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) oszacowano na 3 692,12 PLN z perspektywy NFZ i 3 751,70 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 32. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (PLN/4 tyg.).**

NFZ	NFZ+pacjent
3 692,12	3 751,70

#### 6.3.9.6 Opieka końca życia

Zgodnie z opinią ekspertów w skład opieki końca życia w przypadku chorych z rakiem płuca wchodzi radioterapia paliatywna kości i ośrodkowego układu nerwowego, terapia izotopowa, punkcja odbarczająca opłucnej i otrzewnej, tlenoterapia domowa, leki objawowe oraz opieka w hospicjum domowym lub stacjonarnym (patrz rozdz. 13.2.5).

Na podstawie opinii ekspertów 4-tygodniowe koszty opieki końca życia oszacowano na 2 895,15 PLN z perspektywy NFZ i 2 928,06 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 33. Koszty opieki końca życia – 4 tyg. (PLN).**

NFZ	NFZ+pacjent
2 895,15	2 928,06

Zgodnie z badaniem Lester 2013<sup>34</sup> średnia długość trwania opieki końca życia u pacjentów z NDRP po nieskuteczności II linii terapii wynosi 2,21 mies. W związku z tym, całkowite koszty opieki terminalnej wynoszą 6 398,28 PLN z perspektywy NFZ i 6 471,01 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 34. Całkowite koszty opieki końca życia (PLN).**

NFZ	NFZ+pacjent
6 398,28	6 471,01

### 6.3.9.7 Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia

Poniżej przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, które w modelu naliczane są w 1 tygodniu leczenia. Szczegółowe oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 13.2.6.

**Tab. 35. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (PLN/zdarzenie).**

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ+pacjent
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	8,75	8,75
wysypka	7,86	17,36
zapalenie płuc	192,87	267,08
neutropenia	100,80	107,46
gorączka neutropeniczna	3 541,73	3 703,05
biegunka	243,56	244,31
anemia	3 415,24	3 415,24
odwodnienie	381,89	384,30
hiponatremia	148,54	149,13
nudności	21,83	36,53

### 6.3.10 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o

których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.<sup>2</sup>

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,<sup>1</sup> dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT wynoszą:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.<sup>1</sup>

### 6.3.11 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 36. Podsumowanie parametrów klinicznych.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	4
model PFS	docetaksel: rozkład log-normalny niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	najlepsze dopasowanie	6.3.1
model OS	rozkład log-logistyczny	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.1
czas leczenia	do progresji choroby (NIVO – 47,5 tyg.; DOC – 19,1 tyg.)	CheckMate 017 <sup>9</sup> (na podstawie krzywej PFS), zgodnie z treścią programu lekowego	6.3.3
masa ciała pacjentów	65 kg	średnia wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4
powierzchnia ciała pacjentów	1,68 m <sup>2</sup>		6.3.4
zdarzenia niepożądane	3 i 4 stopnia z częstością ≥ 1%	CheckMate 017 <sup>9</sup>	6.3.5
użyteczność stanu bez progresji	██████	████████████████████ Golicki 2010 <sup>15</sup>	6.3.6
użyteczność stanu progresji	██████		6.3.6
redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	██████████████████	Nafees 2008 <sup>19</sup> , Marti 2013 <sup>20</sup> , Lloyd 2008 <sup>17</sup>	6.3.6
leczenie III linii	tak	opinia ekspertów	6.3.7

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
długość leczenia III linii	████	██████████	6.3.7
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTM <sup>1</sup>	6.3.10

**Tab. 37. Podsumowanie parametrów kosztowych.**

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
<b>Koszt monitorowania choroby przed progresją</b>		
PLN/4 tyg.	1 212,34	1 231,42
<b>Koszt zakupu leków, PLN/mg</b>		
niwolumab (z RSS) – II linia	████	████
niwolumab (bez) – II linia	████	████
docetaksel – II linia	6,123	6,123
cisplatyna – III linia	0,726	0,726
karboplatyna – III linia	0,274	0,274
gemcytabina – III linia	0,096	0,096
winorelbina – III linia	7,326	7,326
<b>Koszt podania leków, PLN/podanie</b>		
niwolumab – II linia	104	104
docetaksel – II linia	130	130
cisplatyna – III linia	364	364
karboplatyna – III linia	364	364
gemcytabina – III linia	156	156
winorelbina – III linia	156	156
<b>Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.</b>		
niwolumab – II linia	174,78	174,78
docetaksel – II linia	163,11	163,11
cisplatyna – III linia	232,96	232,96
karboplatyna – III linia	232,96	232,96
gemcytabina – III linia	167,78	167,78
winorelbina – III linia	167,78	167,78
<b>Koszt najlepszej terapii wspomagającej</b>		
PLN/4 tyg.	3 692,12	3 751,70
<b>Koszt opieki końca życia</b>		



Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
PLN	6 398,28	6 471,01
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	8,75	8,75
wysypka	7,86	17,36
zapalenie płuc	192,87	267,08
neutropenia	100,80	107,46
gorączka neutropeniczna	3 541,73	3 703,05
biegunka	243,56	244,31
anemia	3 415,24	3 415,24
odwodnienie	381,89	384,30
hiponatremia	148,54	149,13
nudności	21,83	36,53

## 6.4 Walidacja modelu

### 6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>35</sup>/PRISMA<sup>36</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.3.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu z docetakselem w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla niwolumabu w porównaniu z docetakselem w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 września 2015 r. nie zidentyfikowano

---

badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

#### **6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>35</sup>/PRISMA<sup>36</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.4.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (kryteria włączenia rozszerzono ze względu na spodziewany brak badań w populacji chorych z płaskonabłonkowym NDRP);
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. stanu bez progresji choroby (całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna) oraz stanu progresji choroby;
- badania, w których przedstawiono wartości utraty użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu,
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, np. EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- pacjenci we wczesnych stadiach NDRP, w tym z operowalnym NDRP oraz analizy oceniające metody diagnostyczne;
- specyficzne subpopulacje chorych, np. wyłącznie pacjenci z mutacją genu ALK/EGFR, wyłącznie gruczołowy/wielkokomórkowy/niepłaskonabłonkowy NDRP, populacja azjatycka;
- brak wartości użyteczności i/lub redukcji użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 września 2015 r. zidentyfikowano 68 badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 opublikowanych badań opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po wcześniejszej chemioterapii. Dodatkowo, włączono 3 badania przeprowadzone w innych populacjach chorych raportujące redukcję użyteczności z powodu wystąpienia anemii i zapalenia płuc – patrz rozdz. 6.4.2.2.

**Nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia w płaskonabłonkowym NDRP.**

#### **6.4.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w NDRP**

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym/przerzutowym NDRP pochodzące z odnalezionych badań. Obserwowane różnice w odnalezionych wartościach użyteczności mogą wynikać z różnych metod pomiaru oraz różnych populacji chorych włączonych do badań. Odnalezione badania były także zróżnicowane pod względem osób, które wypełniały kwestionariusz (lekarze, chorzy).

Pomimo odnalezienia badań opisujących wartości użyteczności w NDRP, w analizie wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu CheckMate 017 dla docelowej populacji chorych, które stanowią najbardziej wiarygodne dane w analizowanej populacji chorych – nie tylko dotyczą płaskonabłonkowego NDRP, ale również zostały oszacowane z wykorzystaniem wartości użyteczności specyficznych dla populacji polskiej – patrz rozdz. 6.3.6.

**Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w NDRP oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.**

Badanie	Metoda pomiaru	Populacja	Stan zdrowotny	Użyteczność
Araujo 2008	EQ-5D VAS	zaawansowany, przerzutowy NDRP	stan bez progresji	0,451
			stan progresji choroby	0,217
Carlson 2008, Carlson 2009		zaawansowany, przerzutowy NDRP	choroba stabilna – terapia doustna	0,67
			choroba stabilna – terapia dożylna	0,65
			progresja choroby	0,47
Chouaid 2013	EQ-5D	zaawansowany NDRP	ogółem	0,66
			stan bez progresji	0,70
			stan progresji choroby	0,58
			stan bez progresji – I linia leczenia	0,71
			stan progresji choroby – I linia leczenia	0,67
			stan bez progresji – II linia leczenia	0,74
			stan progresji choroby – II linia leczenia	0,59
			stan bez progresji – III/IV linia leczenia	0,62
			stan progresji choroby – III/IV linia leczenia	0,46
Doyle 2008	SG	zaawansowany, przerzutowy NDRP	odpowiedź na leczenie	0,712
			choroba stabilna	0,626
			choroba stabilna + kaszel	0,580

Badanie	Metoda pomiaru	Populacja	Stan zdrowotny	Użyteczność
Grutters 2010	EQ-5D	NDRP	choroba stabilna + duszność	0,576
			choroba stabilna + ból	0,557
			choroba stabilna + kaszel, duszność, ból	0,461
			ogółem	średnia: 0,74, mediana: 0,80
			odpowiedź na leczenie	mediana: 0,81
			odpowiedź na leczenie + duszność ≥ 3 stopnia	mediana: 0,52
Lewis 2010		zaawansowany NDRP	stan bez progresji – terapia doustna	0,451
			stan bez progresji – terapia dożylna	0,426
			progresja choroby	0,217
Nafees 2008	VAS, SG	zaawansowany, przerzutowy NDRP	choroba stabilna	0,6532
			odpowiedź na leczenie	0,6725
			progresja choroby	0,4734

TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); EQ-5D – *EuroQoL 5-Dimension*; QWB – kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *quality of well-being scale*); SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); RS – metoda skali wartościowania (ang. *rating scale*); HUI – indeks użyteczności zdrowia (ang. *Health Utilities Index*).

#### **6.4.2.2 Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

W publikacjach zidentyfikowanych podczas przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania z udziałem chorych z NDRP, w których przedstawiono oszacowania utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3./4. stopnia uwzględnionych w modelu.

Nie odnaleziono wartości spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, takich jak astenia (w modelu przyjęto wartość dla zmęczenia), odwodnienie (w modelu przyjęto wartość dla biegunki) i hiponatremia (w modelu przyjęto wartość dla biegunki).<sup>19</sup>

Na podstawie wykluczonego z niniejszej analizy badania Shabaruddin 2013<sup>16</sup> zidentyfikowano 2 badania, w których raportowano wartości użyteczności dla anemii u chorych z rakiem – Lloyd 2008<sup>17</sup> i Ossa 2007<sup>18</sup>. Redukcję użyteczności dla anemii obliczono poprzez odjęcie wartości użyteczności u osób z normalnym poziomem hemoglobiny od wartości użyteczności odpowiednio u osób z poziomem hemoglobiny < 8,0 g/dl (anemia 3 stopnia zgodnie z klasyfikacją CTCAE) lub ciężką anemią. W badaniu Lloyd 2008 redukcja użyteczności z powodu anemii wyniosła -0,125, natomiast w badaniu Ossa 2007 -0,38. Anemia częściej występowała w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu (patrz rozdz. 6.3.5), w związku z czym w analizie uwzględniono konserwatywną wartość -0,125 z badania Lloyd 2008.

Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zapalenia płuc przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na podstawie badania kosztów-efektywności w populacji dzieci poniżej 10 r.ż. pochodzących z 6 krajów latynoamerykańskich przyjmujących szczepionkę przeciwko zakażeniom pneumokokowym – było to jedyne zidentyfikowane przez autorów modelu badanie raportujące utratę użyteczności z powodu wystąpienia zapalenia płuc.<sup>20</sup>

Zestawienie wartości redukcji użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjętych w modelu przedstawiono w rozdz. 6.3.6.

W badaniach Doyle 2008 i Grutters 2010 nie raportowano redukcji użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

W badaniu Carlson 2008 i 2009 redukcję wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto z badania Nafees 2008.

**Tab. 39. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Araujo 2008	Lewis 2010	Nafees 2008	Lloyd 2008	Ossa 2007	Marti 2013
Metoda	EQ-5D VAS	EQ-5D	VAS, SG	VAS, SG, TTO	TTO	VAS, SG
Populacja	przerzutowy NDRP	zaawansowany NDRP	NDRP; bd	Anemia związana z chemioterapią	Anemia związana z chemioterapią	Szczepionka przeciwko zakażeniom pneumokokowym
Zmęczenie	bd	brak redukcji	-0,07346	bd	bd	bd
Astenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wysypka	0,403	0,4	-0,03248	bd	bd	bd
Zapalenie płuc	bd	bd	bd	bd	bd	-0,008
Neutropenia	0,324	0,32	-0,08973	bd	bd	bd
Gorączka neutr.	0,194	0,19	-0,09002	bd	bd	bd
Biegunka	0,315	0,32	-0,0468	bd	bd	bd
Anemia	bd	bd	bd	-0,125	-0,38 (ciężka)	bd
Odwodnienie	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hiponatremia	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Nudności	bd	0,32	-0,04802*	bd	bd	bd

EQ-5D – *EuroQoL 5-Dimension*; SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); ZN – zdarzenia niepożądane; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC*).

\* nudności i wymioty.

## 6.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.<sup>1,2</sup>

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.5.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.5.2).

### 6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: horyzont czasowy analizy, rozkłady przyjęte dla OS i PFS, czas leczenia, masa i powierzchnia ciała pacjentów (bezpośredni wpływ na koszty leczenia), użyteczności stanów zdrowia oraz redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, rodzaj leczenia III linii, a także parametry kosztowe.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Koszty oszacowano w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 6.3.9). Dlatego też określenie zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Koszty oszacowane w oparciu o opinie ekspertów odchyłono o  $\pm 20\%$  w celu pokrycia zakresu możliwych wartości.

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



**Tab. 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).**

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział danych
1	horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	10 lat	założenie	4
2	rozkład OS	rozkład log-logistyczny	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	najlepsze dopasowanie	6.3.1
3	rozkład PFS	docetaksel: rozkład log-normalny niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	najlepsze dopasowanie	1 model przeżycia: krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami z korekcją na gamma 1	dobrze dopasowanie	6.3.1
4	czas leczenia NIVO	do progresji	CheckMate 017 <sup>9</sup>	██████████	██████████	6.3.3
5A	masa ciała pacjentów	65 kg	średnia wartość wskazana przez ekspertów	55 kg	najniższa wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4, 13.1
5B				70 kg	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów	
6A	powierzchnia ciała pacjentów	1,68 m <sup>2</sup>	średnia wartość wskazana przez ekspertów	1,6 m <sup>2</sup>	najniższa wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4, 13.1
6B				1,7 m <sup>2</sup>	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów	
7A	użyteczności dla PFS i OS	takie same w grupie NIVO i DOC	dane Wnioskodawcy, Golicki 2010 <sup>15</sup>	różne w grupie NIVO i DOC	dane Wnioskodawcy, Golicki 2010 <sup>15</sup>	6.3.6
7B	redukcja użyteczności z powodu ZN	-0,68301 łącznie	Nafees 2008 <sup>19</sup> , Marti 2013 <sup>20</sup> , Lloyd 2008 <sup>17</sup>	0	założenie konserwatywne	
8A	leczenie III linii	tak	opinia ekspertów	nie (tylko BSC)	założenie	6.3.7

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
8B	długość leczenia III linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
8C					[redacted]	
9A	koszty na podstawie opinii ekspertów	w zależności od kategorii	opinia ekspertów	-20%	założenie	6.3.8
9B				+20%		
10A	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty		5% koszty i efekty	wytyczne AOTM1	6.3.10
10B			wytyczne AOTM1	0% koszty i efekty		
10C				5% koszty i 0% efekty		

## 6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej we wszystkich głównych 4 wariantach analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim niwolumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.**

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład
dane kliniczne	rozkłady PFS i OS	wielowymiarowy rozkład normalny z korelacją między parametrem kształtu a parametrem skali
koszty	monitorowania choroby zakupu leków podania leków monitorowania leczenia leczenia ZN inne koszty	rozkład gamma
użyteczność	użyteczność w stanie PF i PD redukcja użyteczności z powodu wystąpienia ZN	rozkład beta

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PD – progresja choroby (ang. *progressed disease*); PF – stan bez progresji choroby (ang. *progression-free*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); ZN – zdarzenie niepożądane.

## 6.6 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań<sup>2</sup>, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną niwolumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **125 955 PLN/QALY**<sup>37</sup>. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

## 7 Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka – szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 2.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania docetakselu.

### 7.1 Perspektywa NFZ

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 1,07 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,90 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do docetakselu. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 20 lat większe wydatki w porównaniu do docetakselu (wyższe o ██████████), co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi ██████████. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi ██████████. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z docetakselem stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad rok, co jest znaczącą poprawą, zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

Tab. 42. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,55	0,65	0,90
LYG	1,98	0,91	1,07

**Tab. 43. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
koszty, PLN	██████	██████	██████

**Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs DOC	██████	██████

### 7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ██████ (wariant 4) do ██████ (wariant 2) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od ██████ (wariant 4) do ██████ (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz ograniczenie stosowania leczenia niwolumabem do ██████

Mając na uwadze ograniczenia alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami; patrz rozdz. 6.3.1) i niedoszacowywanie przeżycia, wyniki tej analizy wrażliwości powinny być interpretowane ostrożnie. Z kolei, mając na uwadze dowody przedstawione w rozdz. 6.3.3, wariant z czasem trwania leczenia do ██████ wydaje się wysoce prawdopodobny.

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 9).

**Tab. 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	██████	0,90	██████	█	1,07	██████	█
1	██████	0,74	██████	██████	0,86	██████	██████
2	██████	0,67	██████	██████	0,76	██████	██████
3	██████	0,89	██████	██████	1,07	██████	██████
4	██████	0,90	██████	██████	1,07	██████	██████
5A	██████	0,90	██████	██████	1,07	██████	██████

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
5B	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██
6A	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██████
6B	██████	0,90	██████	██████	1,07	██████	██████
7A	██████	0,89	██████	██	1,07	██████	██
7B	██████	0,85	██████	██	1,07	██████	██
8A	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██████
8B	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██████
8C	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██████
9A	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██
9B	██████	0,90	██████	██	1,07	██████	██
10A	██████	0,84	██████	██	1,00	██████	██
10B	██████	1,07	██████	██	1,31	██████	██
10C	██████	1,07	██████	██	1,31	██████	██████

### 7.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

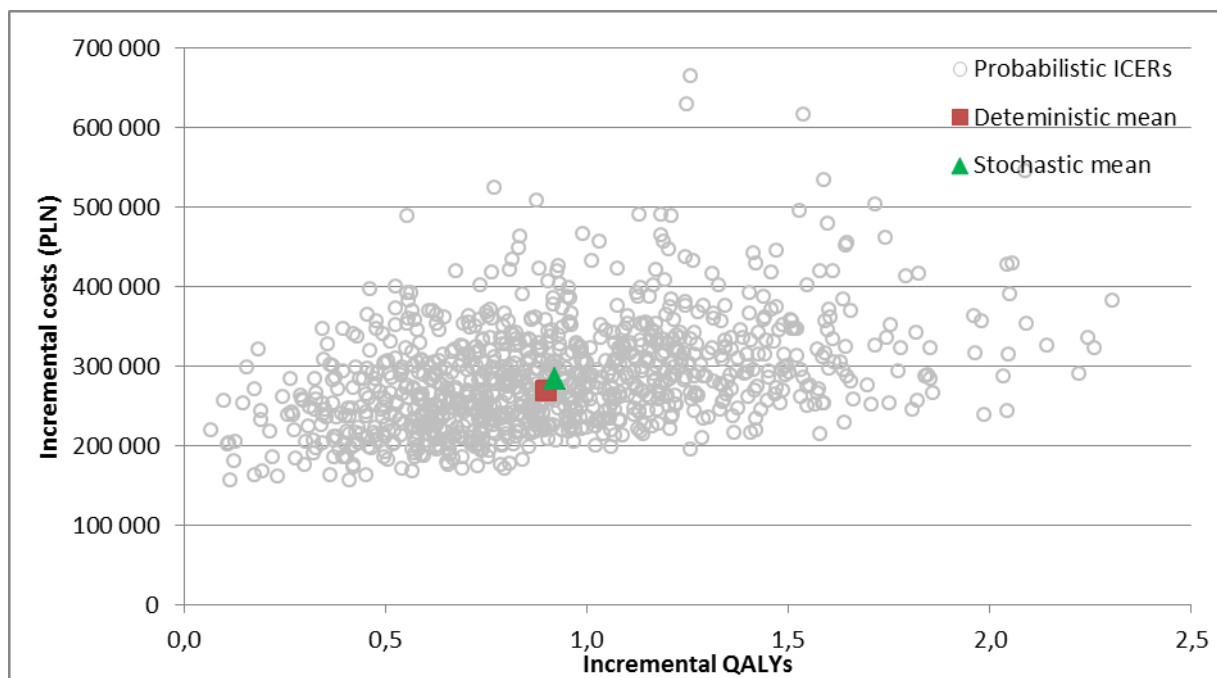
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wyniosła ████████, natomiast średnia różnica QALY – 0,92. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ████████.

Tab. 46. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.

	Niwolumab średnia	Docetaxel średnia	Różnica
Koszty, PLN	██████	██████	██████
QALY	1,61	0,69	0,92
ICUR, PLN/QALY			██████

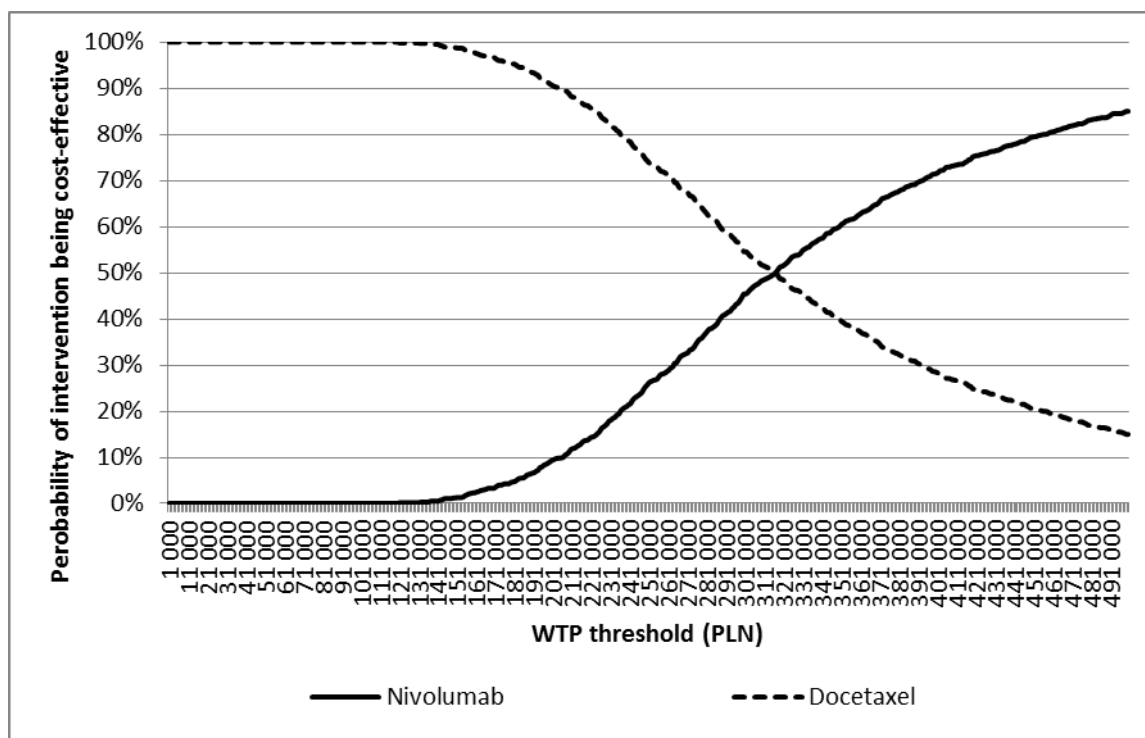
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Ryc. 11. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 12. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.





### 7.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 125 955 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z docetakselem, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY.

W wariantach podstawowym analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do

[REDACTED]

**Tab. 47. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.**

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████
█	████████	████████	████████	████████	██████

## 7.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

### 7.2.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 1,07 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,90 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do docetakselu. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 20 lat większe wydatki w porównaniu do docetakselu (wyższe o [REDACTED]), co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi [REDACTED]. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z docetakselem stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

**Tab. 48. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,55	0,65	0,90
LYG	1,98	0,91	1,07

**Tab. 49. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs DOC	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED] (wariant 4) do [REDACTED] (wariant 2) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [REDACTED] (wariant 4) do [REDACTED] (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz ograniczenie stosowanie leczenia niwolumabem do ██████

Mając na uwadze ograniczenia alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami; patrz rozdz. 6.3.1) i niedoszacowywanie przeżycia, wyniki tej analizy wrażliwości powinny być interpretowane ostrożnie. Z kolei, mając na uwadze dowody przedstawione w rozdz. 6.3.3, wariant z czasem trwania leczenia do ██████ wydaje się wysoce prawdopodobny.

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 9).

**Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
<b>BC</b>	█████	<b>0,90</b>	█████	█	<b>1,07</b>	█████	█
1	█████	0,74	█████	███	0,86	█████	███
2	█████	0,67	█████	███	0,76	█████	███
3	█████	0,89	█████	███	1,07	█████	███
4	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
5A	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
5B	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
6A	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
6B	█████	0,90	█████	█████	1,07	█████	█████
7A	█████	0,89	█████	███	1,07	█████	███
7B	█████	0,85	█████	███	1,07	█████	███
8A	█████	0,90	█████	█████	1,07	█████	█████
8B	█████	0,90	█████	█████	1,07	█████	█████
8C	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
9A	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
9B	█████	0,90	█████	███	1,07	█████	███
10A	█████	0,84	█████	███	1,00	█████	███
10B	█████	1,07	█████	███	1,31	█████	███
10C	█████	1,07	█████	███	1,31	█████	███

### 7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

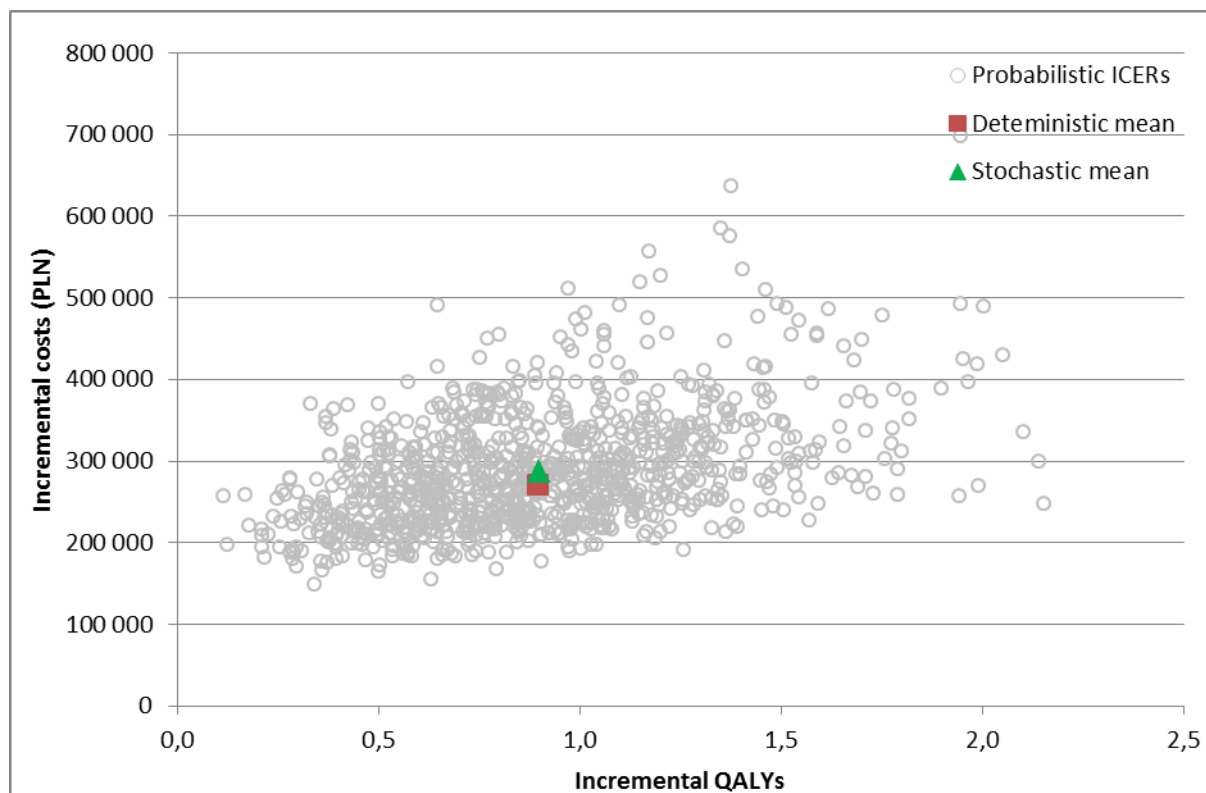
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY – 0,90. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [REDACTED]

Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.

	Niwolumab średnia	Docetaksel średnia	Różnica
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	1,59	0,69	0,90
ICUR, PLN/QALY			[REDACTED]

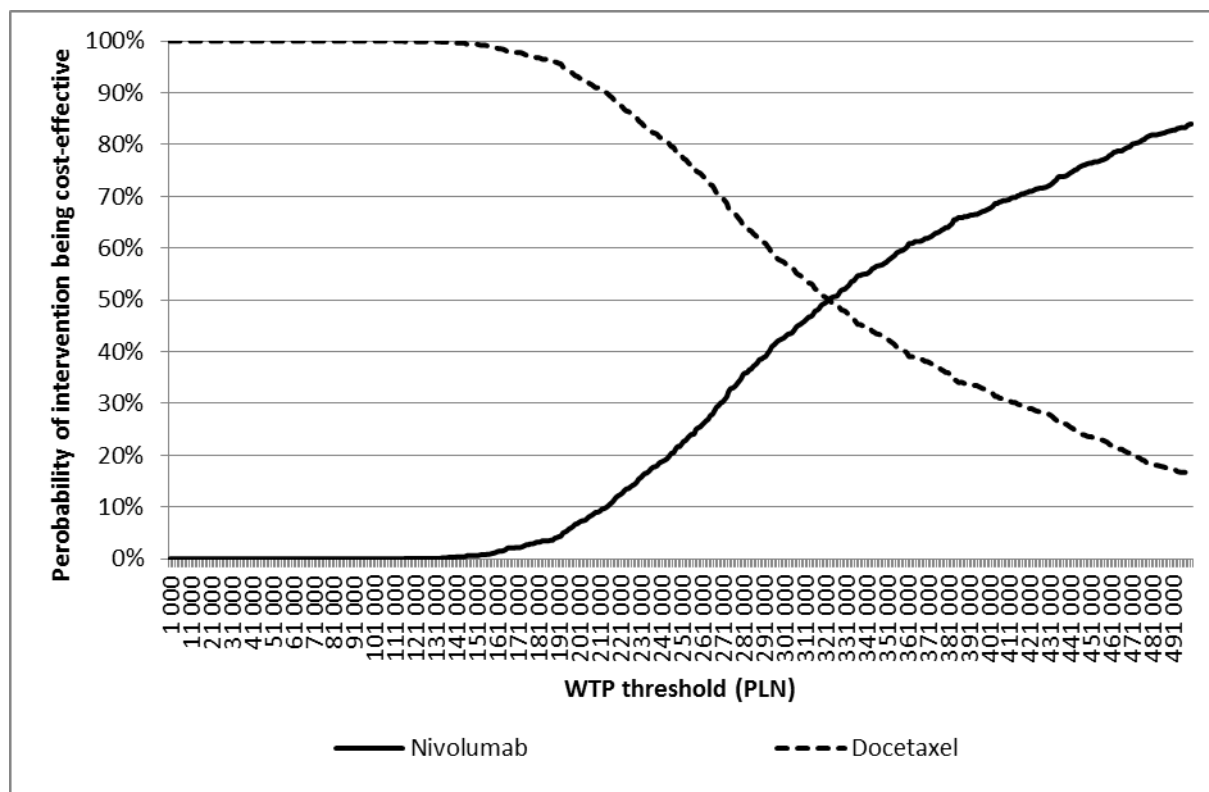
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Ryc. 13. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 14. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaxel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.



#### 7.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 125 955 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z docetakselem, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ i chorego z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED].



## 8 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.5) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.6).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu niwolumabu w porównaniu do stosowania docetakselu.

### 8.1 Perspektywa NFZ

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 1,07 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,90 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do docetakselu. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 20 lat większe wydatki w porównaniu do docetakselu (wyższe o 321 tys. PLN), co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi 299 tys. PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi 358 tys. PLN. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z docetakselem stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

Tab. 54. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,55	0,65	0,90
LYG	1,98	0,91	1,07

Tab. 55. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
koszty, PLN	368 731	47 501	321 230

**Tab. 56. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs DOC	358 269	299 018

### 8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 253 194 PLN/QALY (wariant 4) do 460 923 PLN/QALY (wariant 2) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od 211 321 PLN/LYG (wariant 4) do 403 893 PLN/LYG (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz ograniczenie stosowanie leczenia niwolumabem do 96 tyg.

Mając na uwadze ograniczenia alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami; patrz rozdz. 6.3.1) i niedoszacowywanie przeżycia, wyniki tej analizy wrażliwości powinny być interpretowane ostrożnie. Z kolei, mając na uwadze dowody przedstawione w rozdz. 6.3.3, wariant z czasem trwania leczenia do 96 tygodni wydaje się wysoce prawdopodobny.

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 9).

**Tab. 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
<b>BC</b>	<b>321 230</b>	<b>0,90</b>	<b>358 269</b>	<b>-</b>	<b>1,07</b>	<b>299 018</b>	<b>-</b>
1	306 287	0,74	415 981	16%	0,86	356 535	19%
2	308 630	0,67	460 923	29%	0,76	403 893	35%
3	313 856	0,89	351 150	-2%	1,07	292 148	-2%
4	227 018	0,90	253 194	-29%	1,07	211 321	-29%
5A	276 426	0,90	308 299	-14%	1,07	257 312	-14%
5B	343 633	0,90	383 254	7%	1,07	319 871	7%
6A	321 431	0,90	358 493	0,1%	1,07	299 205	0,1%
6B	321 180	0,90	358 213	-0,02%	1,07	298 972	-0,02%
7A	321 230	0,89	360 926	1%	1,07	299 018	0,0%



Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
7B	321 230	0,85	379 849	6%	1,07	299 018	0,0%
8A	319 925	0,90	356 814	-0,4%	1,07	297 803	-0,4%
8B	320 871	0,90	357 868	-0,1%	1,07	298 684	-0,1%
8C	321 928	0,90	359 047	0,2%	1,07	299 667	0,2%
9A	314 715	0,90	351 003	-2%	1,07	292 954	-2%
9B	327 746	0,90	365 535	2%	1,07	305 083	2%
10A	321 230	0,84	382 924	7%	1,00	321 761	8%
10B	359 468	1,07	334 735	-7%	1,31	274 778	-8%
10C	321 230	1,07	299 128	-17%	1,31	245 549	-18%

### 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

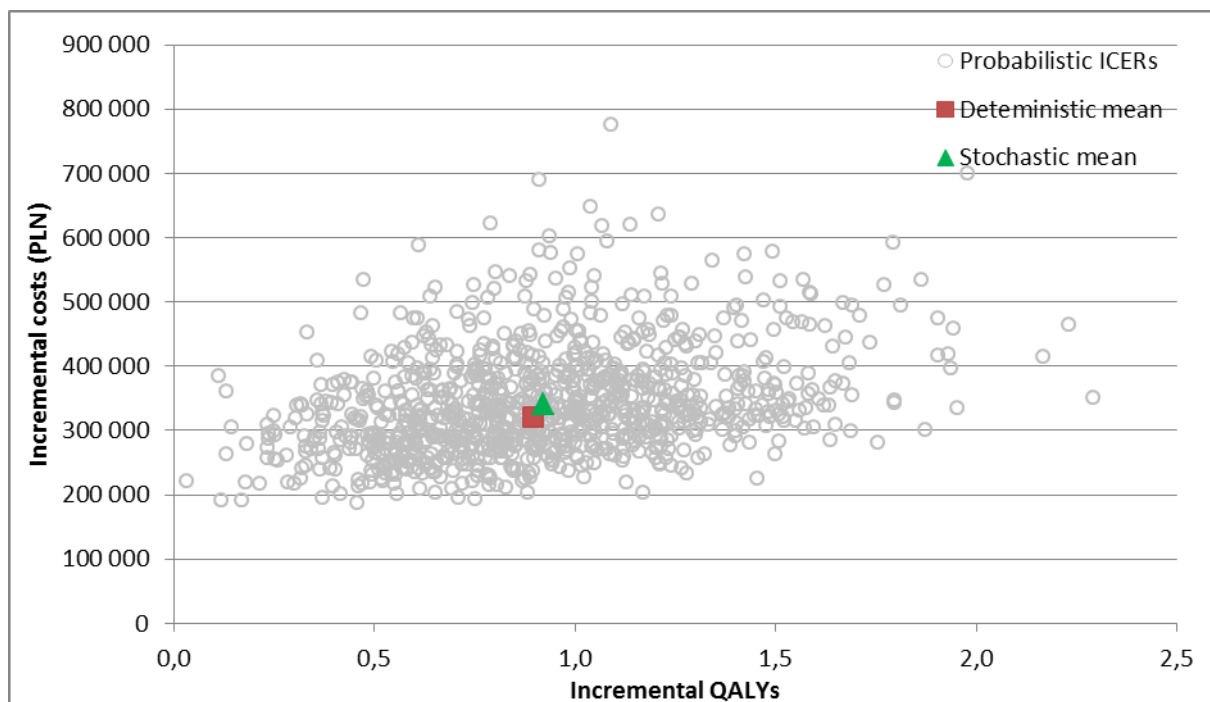
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wyniosła 341 429 PLN, natomiast średnia różnica QALY – 0,92. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 370 597 PLN/QALY.

Tab. 58. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez RSS.

	Niwolumab średnia	Docetaxel średnia	Różnica
Koszty, PLN	389 076	47 648	341 429
QALY	1,61	0,69	0,92
ICUR, PLN/QALY			370 597

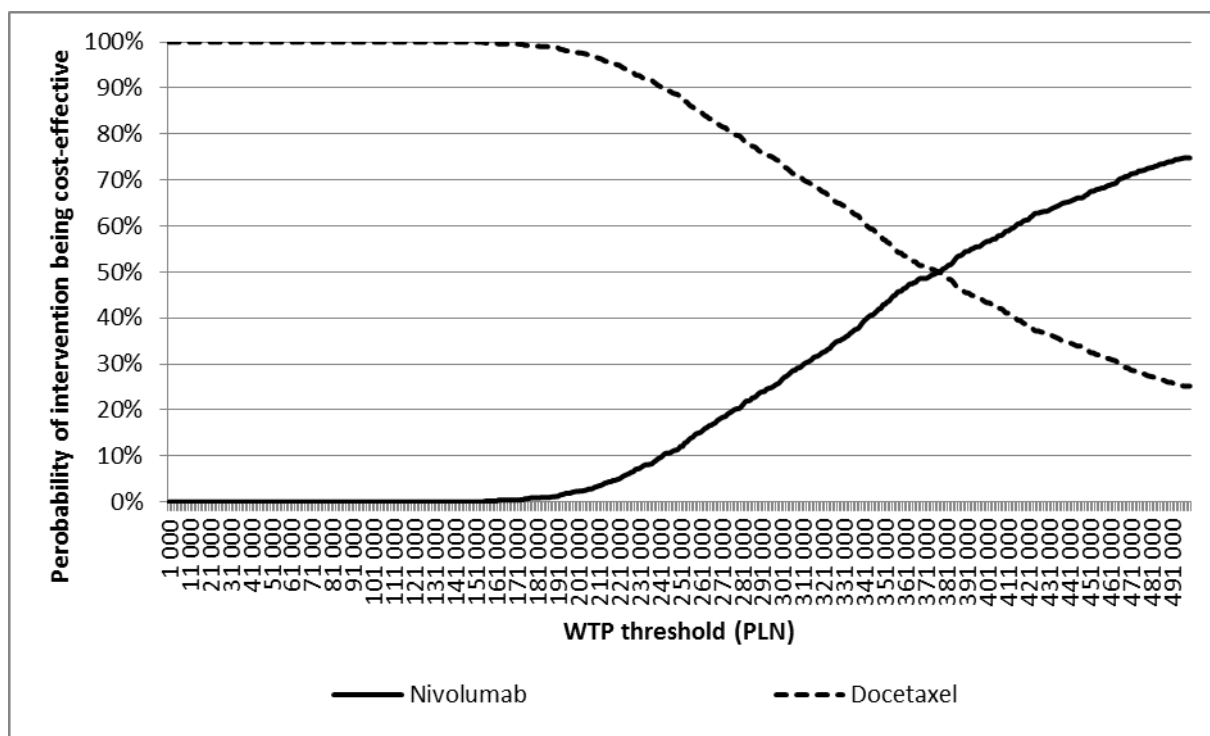
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Ryc. 15. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 16. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.



#### 8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 125 955 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z docetakselem, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY.

W wariantach podstawowym analizie z perspektywy NFZ i bez RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED]

Tab. 59. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 8.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

### 8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie płaskonabłonkowym zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 1,07 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,90 lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do docetakselu. Jednocześnie stosowanie niwolumabu generuje w horyzoncie 20 lat większe wydatki w porównaniu do docetakselu (wyższe o 322 tys. PLN), co wiąże się m.in. z dłuższym czasem stosowania leku z powodu wydłużenia przeżycia bez progresji choroby. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi 299 tys. PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi 359 tys. PLN. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia oraz roku życia skorygowanego o jakość przekraczają próg opłacalności. Jednak należy mieć na uwadze, że w porównaniu z docetakselem stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o ponad rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

**Tab. 60. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,55	0,65	0,90
LYG	1,98	0,91	1,07

**Tab. 61. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
koszty, PLN	369 819	48 099	321 720

**Tab. 62. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
NIVO vs DOC	358 815	299 474

### 8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.5.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 253 740 PLN/QALY (wariant 4) do 461 350 PLN/QALY (wariant 2) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od 211 777 PLN/LYG (wariant 4) do 404 267 PLN/LYG (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz ograniczenie stosowanie leczenia niwolumabem do 96 tyg.

Mając na uwadze ograniczenia alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami; patrz rozdz. 6.3.1) i niedoszacowywanie przeżycia, wyniki tej analizy wrażliwości powinny być interpretowane ostrożnie. Z kolei, mając na uwadze dowody przedstawione w rozdz. 6.3.3, wariant z czasem trwania leczenia do 96 tygodni wydaje się wysoce prawdopodobny.

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (wariant 9).

**Tab. 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
<b>BC</b>	<b>321 720</b>	<b>0,90</b>	<b>358 815</b>	-	<b>1,07</b>	<b>299 474</b>	-
1	306 650	0,74	416 474	16%	0,86	356 957	19%
2	308 916	0,67	461 350	29%	0,76	404 267	35%
3	314 358	0,89	351 712	-2%	1,07	292 615	-2%
4	227 508	0,90	253 740	-29%	1,07	211 777	-29%
5A	276 916	0,90	308 845	-14%	1,07	257 768	-14%
5B	344 122	0,90	383 800	7%	1,07	320 327	7%
6A	321 921	0,90	359 039	0,1%	1,07	299 661	0,1%
6B	321 670	0,90	358 759	-0,02%	1,07	299 428	-0,02%
7A	321 720	0,89	361 476	1%	1,07	299 474	0,0%
7B	321 720	0,85	380 428	6%	1,07	299 474	0,0%
8A	320 415	0,90	357 360	-0,4%	1,07	298 259	-0,4%
8B	321 361	0,90	358 415	-0,1%	1,07	299 140	-0,1%
8C	322 417	0,90	359 593	0,2%	1,07	300 123	0,2%
9A	315 107	0,90	351 440	-2%	1,07	293 318	-2%
9B	328 334	0,90	366 191	2%	1,07	305 630	2%
10A	321 720	0,84	383 508	7%	1,00	322 251	8%
10B	360 162	1,07	335 381	-7%	1,31	275 309	-8%
10C	321 720	1,07	299 584	-17%	1,31	245 924	-18%

### 8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

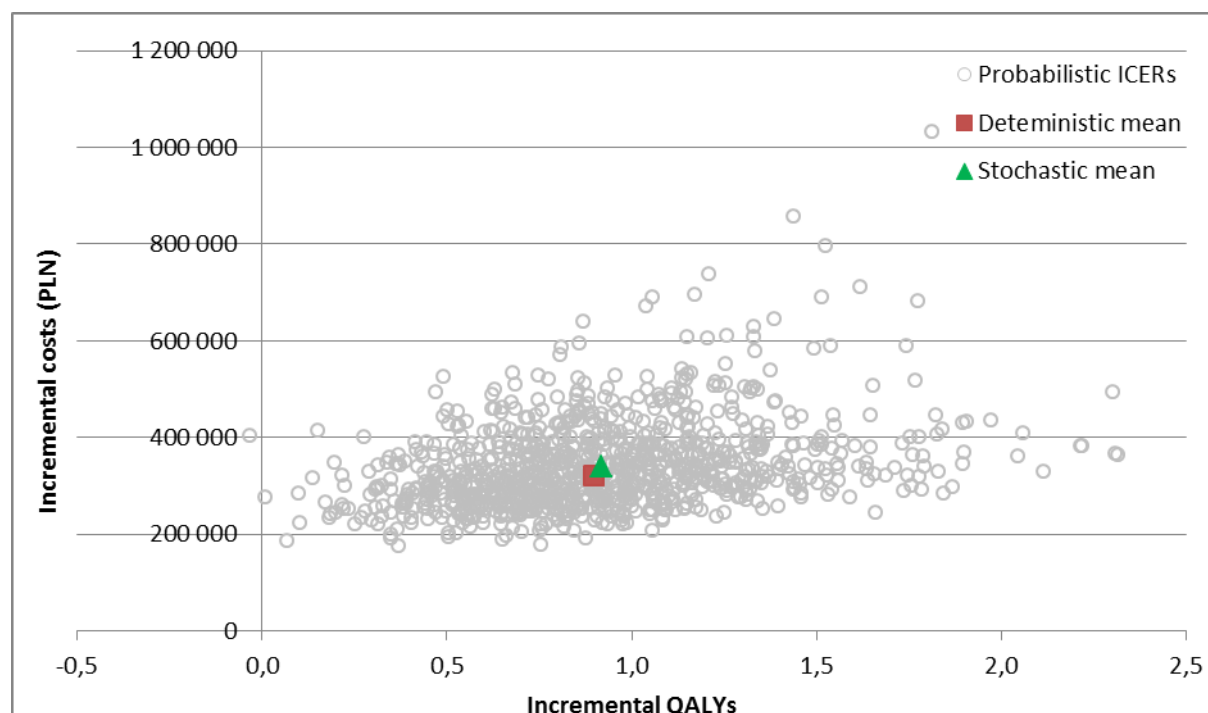
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetaksem wyniosła 340 602 PLN, natomiast średnia różnica QALY – 0,92. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 370 536 PLN/QALY.

**Tab. 64. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

	Niwolumab średnia	Docetaxel średnia	Różnica
Koszty, PLN	388 735	48 133	340 602
QALY	1,61	0,69	0,92
ICUR, PLN/QALY			370 536

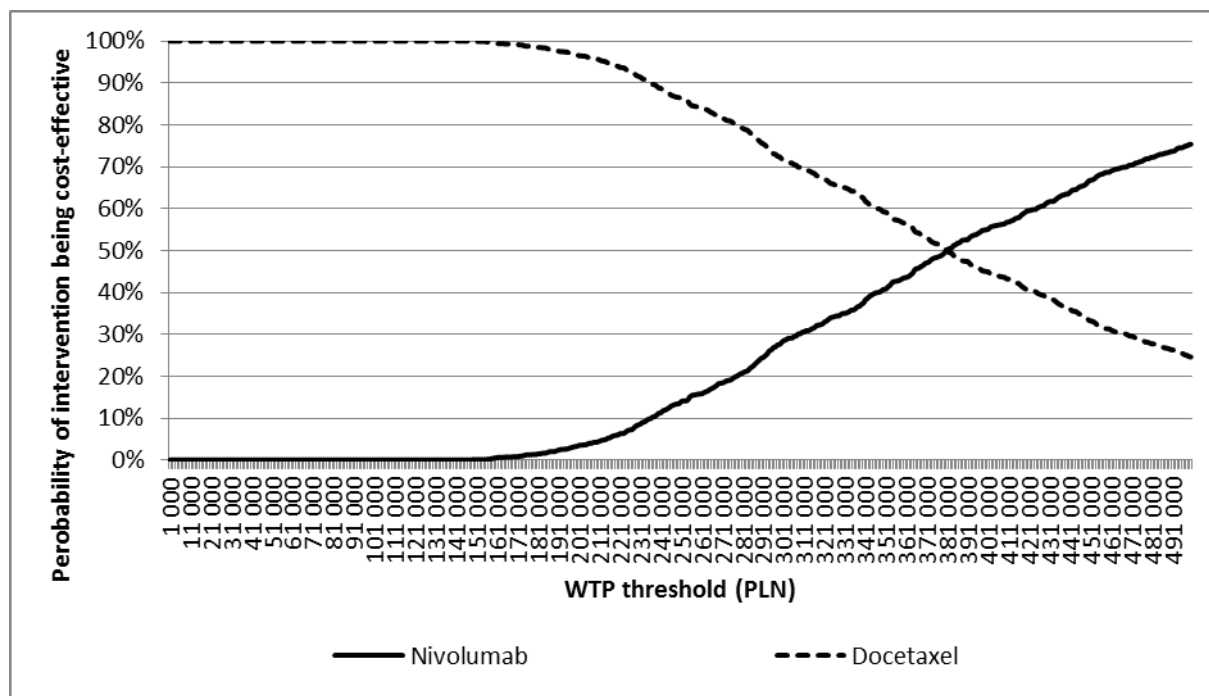
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetaksem.

**Ryc. 17. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaxel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

Ryc. 18. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaxel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.



#### 8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 125 955 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla niwolumabu w porównaniu z docetaksem, wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest wyższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 125 955 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ i chorego z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED].





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niwolumabu w porównaniu z docetaksem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia) spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w tym m.in. stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego, w której komparator dla niwolumabu stanowił docetaksel – jedyna dostępna obecnie w Polsce opcja terapeutyczna w II linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP. Docetaksel to lek cytostatyczny dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP. Wybór komparatora podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów oraz aktualnym statusem finansowania dla zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.<sup>3</sup>

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z płaskonabłonkowym NDRP w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CheckMate 017.<sup>9</sup>

Należy zauważyć, że dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego CheckMate 017, przy czym wyniki kwestionariusza przeliczono z wykorzystaniem zestawów użyteczności specyficznych dla Polski na podstawie badania Golicki 2010.<sup>15</sup> Takie podejście znacznie podwyższa wiarygodność analizy w kontekście specyficznych (lokalnych) uwarunkowań jakości życia. Ograniczeniem danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia jest brak ich publikacji (dane Wnioskodawcy).

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu, jednakże wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło także do parametryzacji wyników zdrowotnych.

Uwzględnione koszty związane z leczeniem chorych z płaskonabłonkowym NDRP w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia oparto na danych dotyczących zużycia zasobów, opracowanych przez 5 ekspertów klinicznych oraz na obowiązujących

wycenach procedur medycznych – Zarządzenia NFZ<sup>26-32</sup> i cenach leków wraz z poziomem finansowania – Obwieszczenie MZ<sup>4</sup>, indeks leków Medycyny Praktycznej<sup>24</sup>, wyszukiwarka leków bartoszmowi.pl.<sup>25</sup> Przepisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na listopad 2015 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za ostatnie 12 miesięcy, tj. od sierpnia 2014 r. do lipca 2015 r. Należy zauważyć, że zmiana udziałów poszczególnych preparatów leków uwzględnionych w modelu będzie miała pomijalnie mały wpływ na wyniki analizy. Ze względu na to, iż w wyniku możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz publikacji przez MZ obowiązującego wykazu leków refundowanych co 2 miesiące, koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS.


Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do docetakselu liczby lat życia (1,98 vs 0,91) i lat życia skorygowanych o jakość (1,55 vs 0,65) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby. Korzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikały z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie za sobą stosowanie niwolumabu w zakresie zarówno przeżycia bez progresji (PFS), jak i przeżycia całkowitego (OS). Koszty niwolumabu generowane w horyzoncie 20 lat były wyższe od kosztów docetakselu, co powoduje, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu jest osiągane powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT (por. tabela poniżej). Należy zauważyć, że wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wynikały m.in. z 2,5-krotnie dłuższego stosowania niwolumabu, co wynika z wydłużenia czasu do progresji (47,5 tyg. vs 19,1 tyg.).

**Tab. 67. Wyniki analizy: niwolumab vs docetaksel.**

Analiza, perspektywa	Różnica kosztów, PLN	Różnica LYG, lata	Różnica QALY, lata	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/QALY
z RSS, NFZ		1,07	0,90		
z RSS, łączna		1,07	0,90		
bez RSS, NFZ	321 230	1,07	0,90	358 269	299 018
bez RSS, łączna	321 720	1,07	0,90	358 815	299 474

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności miało wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz ograniczenie stosowania leczenia niwolumabem do ██████████

Niemniej, mając na uwadze ograniczenia alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami; patrz rozdz. 6.3.2) i niedoszacowywanie przeżycia, wyniki tej analizy wrażliwości powinny być interpretowane ostrożnie. Z kolei, mając na uwadze dowody przedstawione w rozdz. 6.3.3, wariant z czasem trwania leczenia do ██████████ obniżający ICUR i ICER o ok. 29% w stosunku do wyników analizy podstawowej wydaje się wysoce prawdopodobny.

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER. Podobnie alternatywnie podejścia do oceny parametrów związanych z użytecznościami, nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż niwolumab pozwala wydłużyć życie o ponad rok oraz niemal rok w pełnym zdrowiu, co uwzględniając zaawansowany stan choroby, należy uznać za znaczący wkład w poprawę skuteczności leczenia.

Co więcej, zgodnie z algorytmem oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne<sup>38</sup>, niwolumab w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym otrzymał łącznie 9,5 pkt i został zakwalifikowany do najwyższej kategorii A, która oznacza „*Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany*” – patrz rozdz. 9.\*

Ponadto, w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że zastosowanie niwolumabu jest terapią efektywną kosztowo w porównaniu do obecnego standardu leczenia czerniaka w Polsce (współczynniki koszty-użyteczność znajdują się poniżej progu opłacalności).

Aktualnie w Polsce nie ma dostępu do żadnej nowoczesnej opcji terapeutycznej w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane od dawna w ramach programów lekowych za pomocą erlotynibu, gefitynibu i pemetreksedu (od 1 lipca 2012

---

\* Należy zaznaczyć, że wykorzystanie parametrów względnych, tj. wartości ryzyka względnego (HR), zamiast wartości bezwzględnych dla PFS i OS, powoduje, że sumaryczna ocena niwolumabu wynosi aż 18 pkt i podobnie jak w przypadku miar bezwzględnych, lek powinien być zakwalifikowany do najwyższej kategorii (A).

r.) oraz afatynibu (od 1 listopada 2014 r.), a wcześniej leki te (z wyjątkiem afatynibu) dostępne były w ramach chemioterapii niestandardowej.

W związku z powyższym, leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego.

W szerszym kontekście terapii immunomodulacyjnej, można przytoczyć opinię prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka z Lubelskiego Uniwersytetu Medycznego, zgodnie z którą: *„Nie ma wątpliwości, że chemioterapia w leczeniu chorych na większość zaawansowanych nowotworów osiągnęła lub zbliża się do pułapu swoich możliwości. Odkrycia mutacji kierujących oraz immunologicznych punktów kontroli spowodowały szybki rozwój metod leczenia ukierunkowanego molekularnie i immunoterapii, które zastępują chemioterapię u niektórych chorych i w niektórych liniach leczenia [...]. Immunoterapia chorób nowotworowych, zwłaszcza ukierunkowana na immunologiczne punkty kontroli, charakteryzuje się odmienną od chemioterapii toksycznością i zdolnością do wywoływania w niektórych przypadkach długotrwałej kontroli choroby.”*<sup>41</sup>

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. czerniak, rak nerki). Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp chorych do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2016<sup>42</sup>), m.in. zwiększającej długość życia, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Wprowadzenie finansowania niwolumabu w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, podczas gdy leczenie raków gruczołowych, wielkokomórkowych i bez ustalonego podtypu jest refundowane w Polsce od dawna w ramach programów lekowych.

Niwolumab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie płaskonabłonkowym w porównaniu do chorych na raka o typie innym niż płaskonabłonkowy, którzy od dawna mają dostęp do nowoczesnej terapii.

## 11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

### *Analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ*

- Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,90 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ██████████
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z docetakselem, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████

### *Analiza z uwzględnieniem RSS, perspektywa wspólna NFZ i pacjenta*

- Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,90 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie ██████████
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z docetakselem, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████

### *Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa NFZ*

- Dodatkowe koszty na poziomie 321 230 PLN wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,90 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie **358 269 PLN/QALY**.
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z docetakselem, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie 253 194 PLN/QALY do 460 923 PLN/QALY.

*Analiza bez uwzględnienia proponowanego RSS, perspektywa wspólna NFZ i pacjenta*

- Dodatkowe koszty na poziomie 321 720 PLN wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,90 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie **358 815 PLN/QALY**.
- Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości leczenie niwolumabem związane jest z większymi kosztami i wynikami zdrowotnymi w porównaniu z docetakselem, a prawdopodobieństwo opłacalności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.
- Współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie 253 740 PLN/QALY do 461 350 PLN/QALY.



## 12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w porównaniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny. Jest to populacja, która może odnieść największe korzyści z zastosowanej technologii lekowej, w postaci wydłużenia czasu do progresji choroby.

Zgodnie z problemem decyzyjnym, w obliczeniach wykorzystano model Markowa opracowany przez dostawcę globalnego i dostarczony przez Wnioskodawcę. Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne z badania CheckMate 017<sup>9</sup> dla docelowej populacji chorych, uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia z wykorzystaniem opracowanych norm dla Polski oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich z uwzględnieniem opinii 5 ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii. Koszty oszacowano w oparciu o ceny leków i procedur medycznych obowiązujące na listopad 2015. Przyjęto 20-letni horyzont czasowy, co ze względu na wiek (większość chorych stanowią osoby po 60. r.ż.), stan kliniczny (zaawansowane stadium NDRP) oraz specyfikę modelu (ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia poza horyzont czasowy badania klinicznego CheckMate 017, tj. maksymalnie 2 lata), wydaje się być odpowiednim podejściem.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika usług zdrowotnych. Ponieważ nie wszystkie leki stosowane w leczeniu chorych z NDRP są refundowane (chory ponosi część kosztów leczenia), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego łącznie. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są zbliżone do wyników analizy podstawowej i nie wpływają na wnioski z analizy.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Wśród chorych włączonych do badania klinicznego CheckMate 017 (którego wyniki posłużyły do parametryzacji modelu) mediana wieku wyniosła 63 lata. Jednocześnie za przyjętym podejściem przemawia fakt, iż NDRP rozpoznaje się zwykle w wieku 60-70 lat, a analizowany stan kliniczny dotyczy zaawansowanej choroby. Stąd spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z docetakselem w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz stopniem sprawności 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny, jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 125 955 PLN/QALY progu opłacalności. Wysoka wartość współczynnika ICUR ( [REDACTED] w przypadku analizy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez Wnioskodawcę), wynika m.in. z dłuższego czasu stosowania leku (wydłużenie przeżycia bez progresji choroby) oraz różnicy cenowej pomiędzy

porównywanymi lekami, tj. innowacyjnym leczeniem niwolumabem, a terapią docetakselem, który jest lekiem starej generacji o wysokiej toksyczności (dostępny na rynku od lat 90-tych ubiegłego wieku w leczeniu wielu nowotworów złośliwych, w tym m.in. raka piersi, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP), a przy tym jedyną dostępną opcją terapeutyczną.

Niwolumab jest nową, obiecującą, immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, zarówno pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca, jak również w wielu innych wskazaniach (tj. czerniak, rak nerki). W przypadku leczenia NDRP niwolumab jest lekiem, który przynosi korzyści choremu m.in. w postaci wydłużenia życia o ponad rok oraz poprawy jakości życia. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest wyższy niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce, co jest ogólną tendencją dla terapii stosowanych w leczeniu nowotworów. Niemniej, zgodnie z algorytmem oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych, opracowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne<sup>38</sup>, niwolumab powinien być finansowany i stanowi bardzo wysoką wartość dodaną.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.<sup>43</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że dla terapii stosowanych w nowotworach współczynniki kosztowej efektywności są przeważnie wysokie, terapia może być uznana za kosztowo-efektywną przy wyższej skłonności do zapłaty za oferowane korzyści kliniczne.

## 13 Aneks

### 13.1 Treść ankiety

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]





[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■



█	█	█	█	█
---	---	---	---	---

**Tab. 77. Jakie hospitalizacje i zabiegi są wykonywane u chorych w ramach opieki paliatywnej w okresie ostatnich 4 tygodni życia chorego?**

█			
█	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█		
█	█	█
█	█	█
█	█	█

[Redacted text]

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

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]







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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]



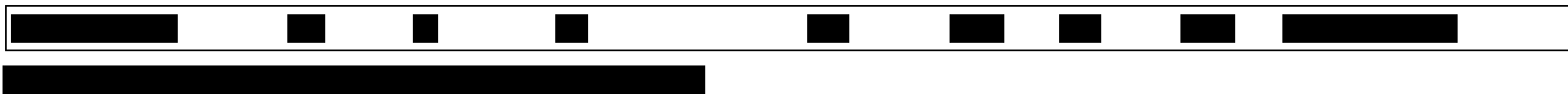
[REDACTED]

[REDACTED]

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









[REDACTED]

[REDACTED]

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





[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]

### 13.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia niwolumabem w porównaniu do docetakselu.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>44</sup> Bazę danych CRD przeszukano używając następujących słów kluczowych: „nivolumab”, „opdivo”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 28.09.2015 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.L., D.M.).

**Tab. 89. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	189 221
#2	Cost allocation [mh]	1 958
#3	Cost-benefit analysis [mh]	62 869
#4	Cost control [mh]	29 687
#5	Cost savings [mh]	9 315
#6	Cost of illness [mh]	19 287
#7	Cost sharing [mh]	3 741
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	189 221
#9	nivolumab[nm]	88
#10	nivolumab[tw]	248
#11	opdivo[tw]	8
#12	MDX-1106[tw] OR MDX 1106[tw]	3
#13	ONO-4538[tw] OR ONO 4538[tw]	5
#14	BMS-936558[tw] OR BMS 936558[tw]	21
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	256
#16	#8 AND #15	0



**Tab. 90. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	68 161
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	108 991
#3	'Cost of illness'/exp	15 182
#4	'Cost control'/exp	53 028
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 697
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	224 456
#7	nivolumab/exp	1 009
#8	nivolumab	1 033
#9	opdivo	53
#10	'mdx 1106'	225
#11	'ono 4538'	120
#12	'bms 936558'	303
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 050
#14	#6 AND #13	10

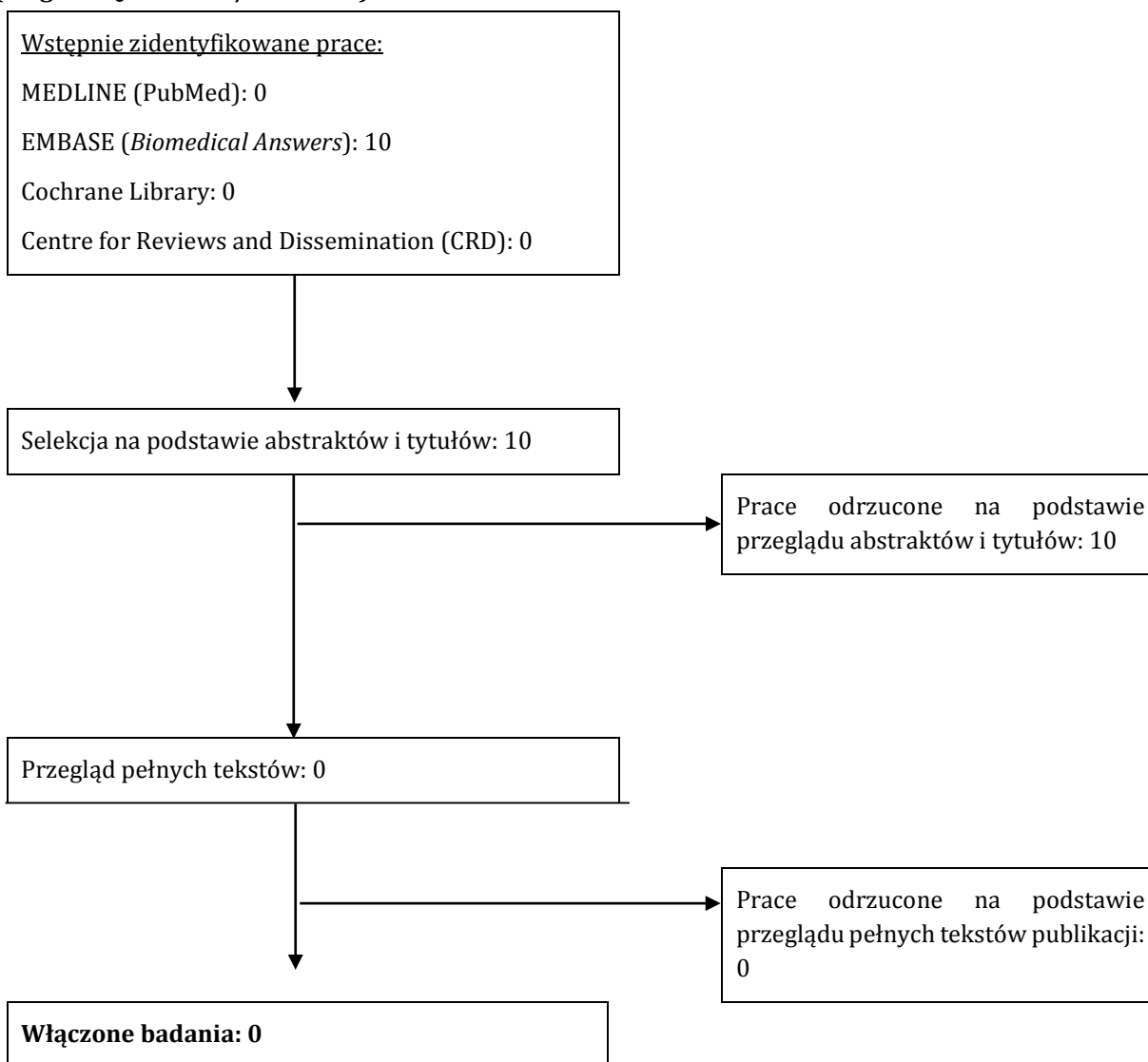
**Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	23 898
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 175
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 223
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	950
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 184
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	23 898
#9	nivolumab	25
#10	opdivo	0
#11	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	3
#12	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	1
#13	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	4
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	28
#15	#8 AND #14	0

**Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab or opdivo	7
#2	cost*	23 900
#3	#1 AND #2	0

**Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM<sup>35</sup>/PRISMA<sup>36</sup>).**



### 13.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 28.09.2015 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.L., D.M.).

**Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	350 537
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	10 797
#3	carcinoma, non-small-cell lung [mh]	34 974
#4	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	46 494
#5	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 163 624
#6	#4 AND #5	46 494
#7	#3 OR #6	46 494
#8	#1 AND #2 AND #7	15

**Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*) do dnia 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	487 894
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	224 303
#3	'non small cell lung cancer'/exp	85 751
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	75 321
#5	neoplasm* OR cancer* OR 'carcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma'/exp OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 323 199
#6	#4 AND #5	75 317
#7	#3 OR #6	91 319
#8	#1 AND #2 AND #7	173

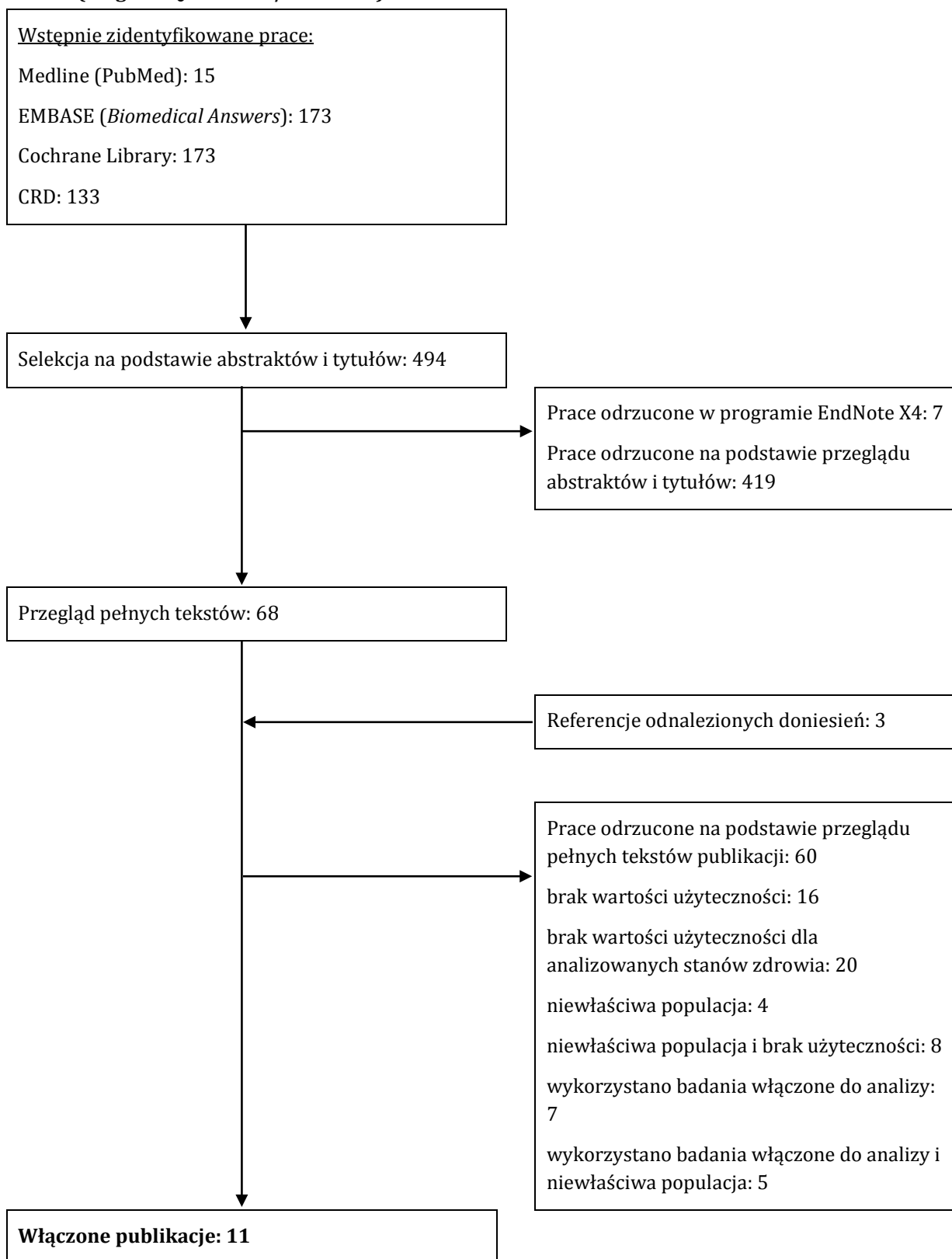
**Tab. 95. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR 'quality of life' OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	53 365
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	15 868
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2 552
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	6 449
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	115 538
#6	#4 AND #5	6 214
#7	#3 OR #6	6 214
#8	#1 AND #2 AND #7	173
	Cochrane Reviews	125
	Other Reviews	2
	Trials	31
	Methods Studies	1
	Economic evaluations	10
	Cochrane Groups	4

**Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 28.09.2015 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR "quality of life"	10 988
#2	"non small cell lung cancer" OR "non-small-cell lung cancer" OR "non-small cell lung cancer"	659
#3	"non small cell lung carcinoma" OR "non-small-cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung carcinoma"	32
#4	#2 OR #3	679
#5	#1 AND #4	133

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM<sup>35</sup>/PRISMA<sup>36</sup>).



**Tab. 97. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu		
1	Araújo 2008	Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodôvar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiro F, Silva C. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. <i>Rev Port Pneumol.</i> 2008 Nov-Dec;14(6):803-27.
2	Carlson 2009	Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. <i>Value Health.</i> 2009 Jan-Feb;12(1):20-7.
3	Carlson 2008	Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Lung Cancer.</i> 2008 Sep;61(3):405-15.
4	Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Aug;8(8):997-1003.
5	Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2008 Dec;62(3):374-80.
6	Grutters 2010	Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax.</i> 2010 Oct;65(10):903-7.
7	Lewis 2010	Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, de la Orden M. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. <i>J Int Med Res.</i> 2010 Jan-Feb;38(1):9-21.
8	Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008 Oct 21;6:84.
Referencje odnalezionych doniesień		
1	Lloyd 2008	Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. <i>Value Health.</i> 2008 Dec;11(7):1178-85.
2	Ossa 2007	Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2007;25(3):223-37.
3	Marti 2013	Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2013 Aug 30;11(1):21.

**Tab. 98. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Asukai Y, Valladares A, Camps C, Wood E, Taipale K, Arellano J, Cassinello A, Sacristan JA, Dilla T. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed versus docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer in	niepłaskonabłonkowy NDRP

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Spain: results for the non-squamous histology population. <i>BMC Cancer</i> 2010;10:26.	
2	Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Fossella F; TAX 326 study group. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. A randomized controlled trial. <i>Lung Cancer</i> . 2006 Aug;53(2):231-9.	brak wartości użyteczności
3	Berthelot JM, Will BP, Evans WK, Coyle D, Earle CC, Bordeleau L. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2000 Aug 16;92(16):1321-9.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Billingham LJ, Bathers S, Burton A, Bryan S, Cullen MH. Patterns, costs and cost-effectiveness of care in a trial of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2002 Aug;37(2):219-25.	brak wartości użyteczności
5	Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2014 Nov;9(11):1625-33.	subpopulacja pacjentów z mutacją genu ALK
6	Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac JB, Monnet I, Vergnenegre A; GFPC 0504 Team. Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). <i>BMC Cancer</i> . 2012 Jul 20;12:301.	patrz Lewis 2010 i Nafees 2008
7	Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewitson P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. <i>Health Technol Assess</i> . 2001;5(32):1-195.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
8	Clegg A, Scott DA, Hewitson P, Sidhu M, Waugh N. Clinical and cost effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Thorax</i> . 2002 Jan;57(1):20-8.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
9	Coy P, Schaafsma J, Schofield JA. The cost-effectiveness and cost-utility of high-dose palliative radiotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2000 Nov 1;48(4):1025-33.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
10	Crott R, Versteegh M, Uyl-de-Groot C. An assessment of the external validity of mapping QLQ-C30 to EQ-5D preferences. <i>Qual Life Res</i> . 2013 Jun;22(5):1045-54.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
11	Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM, Chetiyawardana AD, Gower NH, Joshi R, Ferry DR, Rudd RM, Spiro SG, Cook JE, Trask C, Bessell E, Connolly CK, Tobias J, Souhami RL. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. <i>J Clin Oncol</i> . 1999 Oct;17(10):3188-94.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
12	de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Aug 16;8:CD009256.	brak wartości użyteczności
13	de Lima Lopes G Jr, Segel JE, Tan DS, Do YK, Mok T, Finkelstein EA. Cost-effectiveness of epidermal growth factor receptor mutation testing and first-line treatment with gefitinib for patients with advanced adenocarcinoma of the lung. <i>Cancer.</i> 2012 Feb 15;118(4):1032-9.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, gruczołowy NDRP
14	Ferguson MK. Optimal management when unsuspected N2 nodal disease is identified during thoracotomy for lung cancer: cost-effectiveness analysis. <i>J Thorac Cardiovasc Surg.</i> 2003 Dec;126(6):1935-42.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
15	Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Logroscino A, Rizzi D, Di Maio M, Colucci G. Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2015 Jul;16(4):262-73.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, niepłaskonabłonkowy NDRP
16	Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S. The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. <i>Qual Life Res.</i> 2013 Jun;22(5):1015-26.	brak wartości użyteczności
17	Goulart B, Ramsey S. A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer. <i>Value Health.</i> 2011 Sep-Oct;14(6):836-45.	patrz Doyle 2008 i Nafees 2008
18	Granger CL, McDonald CF, Irving L, Clark RA, Gough K, Murnane A, Mileskin L, Krishnasamy M, Denehy L. Low physical activity levels and functional decline in individuals with lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2014 Feb;83(2):292-9.	brak wartości użyteczności, nowo rozpoznany NDRP stopnia I-IIIB
19	Gridelli C, de Marinis F, Pujol JL, Reck M, Ramlau R, Parente B, Pieters T, Middleton G, Corral J, Winfree K, Melemed S, Zimmermann A, John W, Beyrer J, Chouaki N, Visseren-Grul C, Paz-Ares LG. Safety, resource use, and quality of life in paramount: a phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo after induction pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2012 Nov;7(11):1713-21.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, niepłaskonabłonkowy NDRP
20	Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. <i>BMJ Open.</i> 2014 Oct 31;4(10):e005762.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, gruczołowy NDRP
21	Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, Miller VA, Palmer M, Yang JC. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Feb;8(2):229-37.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, gruczołowy NDRP

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
22	Holmes J, Dunlop D, Hemmett L, Sharplin P, Bose U. A cost-effectiveness analysis of docetaxel in the second-line treatment of non-small cell lung cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2004;22(9):581-9.	brak wartości użyteczności
23	Horgan AM, Bradbury PA, Amir E, Ng R, Douillard JY, Kim ES, Shepherd FA, Leighl NB. An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2011 Aug;22(8):1805-11.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
24	Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. <i>Lung Cancer</i> . 2013 Aug;81(2):288-93.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
25	Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2010 Dec;5(12):1953-7.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
26	Joerger M, Matter-Walstra K, Früh M, Kühnel U, Szucs T, Pestalozzi B, Schwenkglenks M. Addition of cetuximab to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cost-utility analysis. <i>Ann Oncol</i> . 2011 Mar;22(3):567-74.	patrz Carlson 2009
27	Joshi AD, Carter JA, Botteman MF, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the management of skeletal metastases in patients with lung cancer in France, Germany, Portugal, the Netherlands, and the United Kingdom. <i>Clin Ther</i> . 2011 Mar;33(3):291-304.e8.	patrz Doyle 2008
28	Kennedy W, Reinharz D, Tessier G, Contandriopoulos AP, Trabut I, Champagne F, Ayoub J. Cost utility of chemotherapy and best supportive care in non-small cell lung cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 1995 Oct;8(4):316-23.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
29	Khan I, Morris S. A non-linear beta-binomial regression model for mapping EORTC QLQ- C30 to the EQ-5D-3L in lung cancer patients: a comparison with existing approaches. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014 Nov 12;12:163.	brak wartości użyteczności
30	Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Wielage R, Schwartzberg L. Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2009 Nov;4(11):1404-14.	niepłaskonabłonkowy NDRP
31	Lal R, Hillerdal GN, Shah RN, Crosse B, Thompson J, Nicolson M, Vikström A, Potter VA, Visseren-Grul C, Lorenzo M, D'yachkova Y, Bourayou N, Summers YJ. Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2015 Aug;89(2):154-60.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, niepłaskonabłonkowy NDRP
32	Langley RE, Stephens RJ, Nankivell M, Pugh C, Moore B, Navani N, Wilson P, Faivre-Finn C, Barton R, Parmar MK, Mulvenna PM; QUARTZ Investigators. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2013 Mar;25(3):e23-30.	brak wartości użyteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
33	Lee LJ, Chung CW, Chang YY, Lee YC, Yang CH, Liou SH, Liu PH, Wang JD. Comparison of the quality of life between patients with non-small-cell lung cancer and healthy controls. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Apr;20(3):415-23.	brak wartości użyteczności
34	Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan SA, Campbell DA. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. <i>Lung Cancer.</i> 2006 Aug;53(2):217-29.	większość pacjentów z operacyjnym rakiem płuca
35	Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Exp Ther Med.</i> 2012 Jan;3(1):134-140.	brak wartości użyteczności
36	Matter-Walstra K, Joerger M, Kühnel U, Szucs T, Pestalozzi B, Schwenkglenks M. Cost-effectiveness of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous-cell lung cancer from the perspective of the Swiss health care system. <i>Value Health.</i> 2012 Jan;15(1):65-71.	patrz Carlson 2009, niepłaskonabłonkowy NDRP
37	Nelson RE, Stenehjem D, Akerley W. A comparison of individualized treatment guided by VeriStrat with standard of care treatment strategies in patients receiving second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A cost-utility analysis. <i>Lung Cancer.</i> 2013 Dec;82(3):461-8.	patrz Nafees 2008 i Ossa 2007
38	Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M; LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Eur J Cancer.</i> 2015 Feb;51(3):317-26.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
39	Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Bidoli P, Corral J, San Antonio B, Chouaki N, John W, Zimmermann A, Visseren-Grul C, Gridelli C. Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2014 Nov;15(6):418-25.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia, niepłaskonabłonkowy NDRP
40	Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, Hatton M, Johnson PW, Martin WM, Rankin EM, James LE, Gregory WM, Qian W, Lee SM. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Jan 1;23(1):142-53.	brak wartości użyteczności
41	Rueda JR, Solà I, Pascual A, Subirana Casacuberta M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Sep 7;(9):CD004282.	brak wartości użyteczności
42	Schuetz W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. <i>BMC Cancer.</i> 2012 Jan 13;12:14.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
43	Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Apr;31(4):277-88.	brak wartości użyteczności dla analizowanych zdarzeń niepożądanych
44	Soo RA, Wang LZ, Tham LS, Yong WP, Boyer M, Lim HL, Lee HS, Millward M, Liang S, Beale P, Lee SC, Goh BC. A multicentre randomised phase II study of carboplatin in combination with gemcitabine at standard rate or fixed dose rate infusion in patients with advanced stage non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2006 Jul;17(7):1128-33.	brak wartości użyteczności
45	Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, Maslove L, Milroy R, Napp V, Parmar MK, Peake MD, Stephens RJ, Thorpe H, Waller DA, West P; Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. <i>Thorax</i> . 2004 Oct;59(10):828-36.	brak wartości użyteczności
46	Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. <i>Med Decis Making</i> . 2010 Nov-Dec;30(6):685-93.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
47	Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> . 2007 Dec;2(12):1091-7.	brak wartości użyteczności
48	Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2012 Mar;8(1):53-61.	patrz Doyle 2008, Nafees 2008, populacja azjatycka
49	Thongprasert S, Permsuwan U, Ruengorn C, Charoentum C, Chewaskulyong B. Cost-effectiveness analysis of cisplatin plus etoposide and carboplatin plus paclitaxel in a phase III randomized trial for non-small cell lung cancer. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2011 Dec;7(4):369-75.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
50	Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. <i>Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics</i> . <i>Pharmacoeconomics</i> . 2001;19(8):855-63.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
51	Tsuchiya T, Fukuda T, Furuiye M, Kawabuchi K. Pharmacoeconomic analysis of consolidation therapy with pemetrexed after first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2011 Dec;74(3):521-8.	patrz Nafees 2008
52	van den Hout WB, Kramer GW, Noordijk EM, Leer JW. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2006 Dec 20;98(24):1786-94.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
53	Vergnenègre A, Ray JA, Chouaid C, Grossi F, Bischoff HG, Heigener DF, Walzer S. Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2012;4:31-7.	brak wartości użyteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
54	Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillot D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C; 0506 GFPC Team. Cost-effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. <i>J Thorac Oncol</i> . 2011 Jan;6(1):161-8.	patrz Nafees 2008
55	Walleser S, Ray J, Bischoff H, Vergnenègre A, Rosery H, Chouaid C, Heigener D, de Castro Carpeño J, Tiseo M, Walzer S. Maintenance erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer: cost-effectiveness in EGFR wild-type across Europe. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2012;4:269-75.	brak wartości użyteczności
56	Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Ouyang L, Tan C, Lu Q. A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>PLoS One</i> . 2013;8(3):e55917.	patrz Doyle 2008, Lewis 2010, Nafees 2008, Carlson 2009, pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP
57	Wu B, Chen H, Shen J, Ye M. Cost-effectiveness of adding rh-endostatin to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer in China. <i>Clin Ther</i> . 2011 Oct;33(10):1446-55.	patrz Carlson 2009, populacja azjatycka
58	Yang SC, Lai WW, Chang HY, Su WC, Chen HH, Wang JD. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. <i>Lung Cancer</i> . 2014 Oct;86(1):96-101.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
59	Yang SC, Lai WW, Su WC, Wu SY, Chen HH, Wu YL, Hung MC, Wang JD. Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. <i>BMC Cancer</i> . 2013 Dec 5;13:579.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
60	Zhu J, Li T, Wang X, Ye M, Cai J, Xu Y, Wu B. Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: an economic analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2013 Jan 29;13:39.	patrz Nafees 2008, pacjenci z mutacją genu EGFR

## 13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>2</sup>

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1 Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
b) analizę wrażliwości,	6.5, 7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.4.1, 13.3	tak
2 Czy analiza podstawowa, zawiera:		
zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7, 8	tak
oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7, 8	tak
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7, 8	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7, 8	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7, 8	tak
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	7.1.4, 7.2.4, 8.1.4, 8.2.4	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.11	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.11	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7	tak
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.		
Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.3.10, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2, 13.4	tak
9 Czy analiza wrażliwości zawiera:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.5	tak
uzasadnienie zakresów zmienności,	6.5	tak
oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.1.3, 7.2.2, 7.2.3, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3	tak
10 Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 7, 8	tak
z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 7, 8	tak
11 Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12 Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?  Ogólne adnotacje	13.3, 13.4	tak
13 Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

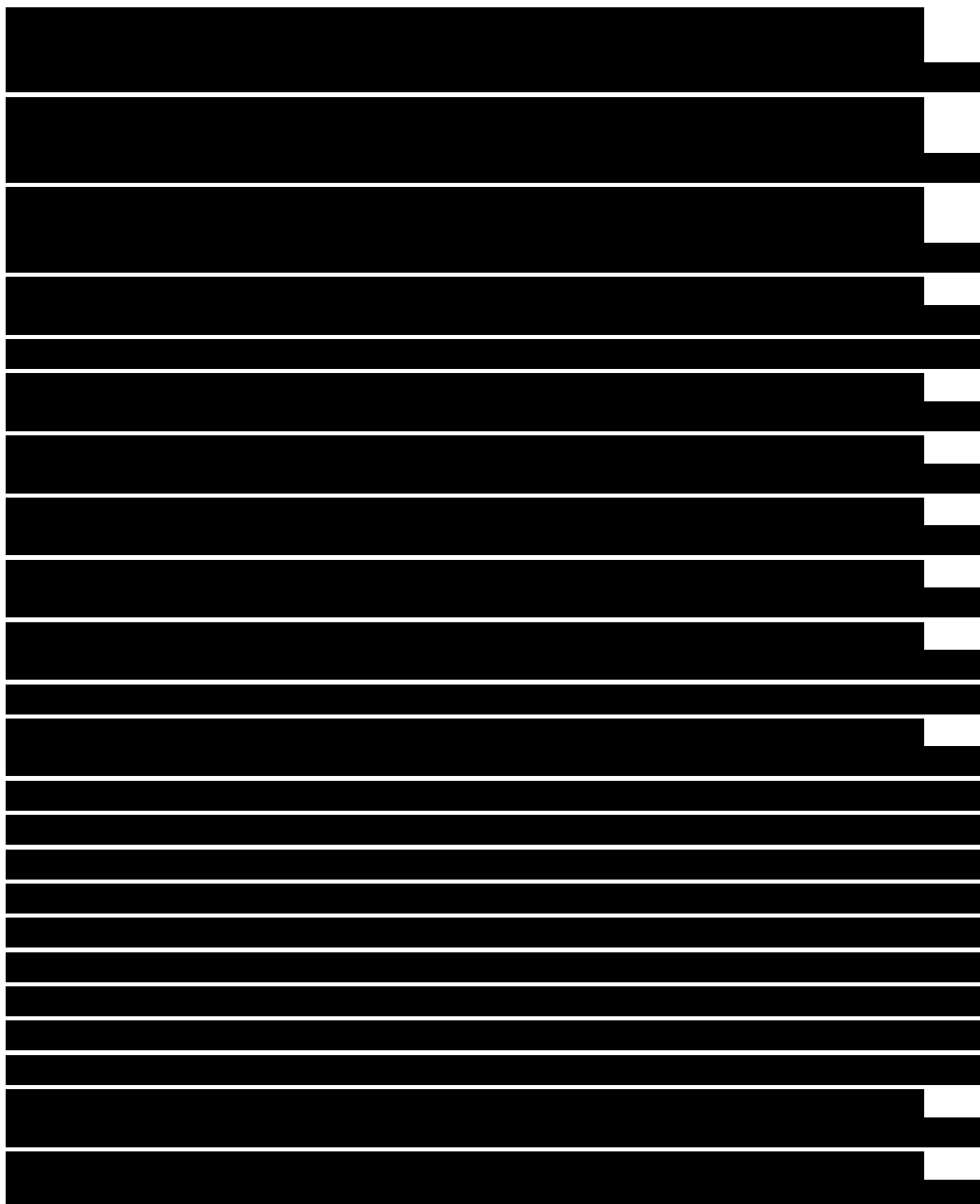


## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	16
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).....	18
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) – wariant bez RSS.....	19
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS.....	19
Tab. 5. Podsumowanie dopasowania dla pojedynczego modelu przeżycia całkowitego.....	28
Tab. 6. Parametry krzywej skleianej hazardu z 2 węzłami dopasowanej do danych dla przeżycia całkowitego.....	30
Tab. 7. Parametry modelu log-logistycznego dopasowanego do danych dla przeżycia całkowitego.....	31
Tab. 8. Przeżycie pacjentów z NDRP stopnia IIIB od diagnozy zarejestrowanych w SEER i LUCADA.....	32
Tab. 9. Przeżycie pacjentów z NDRP stopnia IV od diagnozy zarejestrowanych w SEER i LUCADA.....	32
Tab. 10. Przewidywane przeżycie warunkowe dla krzywej skleianej hazardu z 2 węzłami i rozkładu log-logistycznego.....	33
Tab. 11. Oszacowania przeżycia z badań dla niwolumabu w porównaniu do ekstrapolacji.....	34
Tab. 12. Model nieparametryczny.....	35
Tab. 13. Podsumowanie analizy przeżycia dla OS.....	36
Tab. 14. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS – pojedynczy model przeżycia.....	38
Tab. 15. Parametry najlepiej dopasowanego pojedynczego modelu PFS ze skorygowanym parametrem kształtu i skali - krzywej skleianej z 2 węzłami i korektą na $\gamma_1$ .....	39
Tab. 16. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie docetakselu – niezależne modele przeżycia.....	39
Tab. 17. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie niwolumabu – niezależne modele przeżycia.....	40
Tab. 18. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – rozkład log-normalny.....	41
Tab. 19. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie niwolumabu – krzywa skleiana hazardu z 1 węzłem.....	41
Tab. 20. Podsumowanie analizy przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).....	41
Tab. 21. Czas trwania leczenia.....	43
Tab. 22. Częstość zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia związanych z leczeniem w badaniu CheckMate 017.....	45
Tab. 23. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 017 dla Polski (dane Wnioskodawcy).....	46
Tab. 24. Wartości użyteczności stanu bez progresji i progresji choroby przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości z wykorzystaniem danych specyficznych dla Polski.....	47
Tab. 25. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	48
Tab. 26. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie III linii po progresji choroby.....	49
Tab. 27. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.....	49

Tab. 28. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).....	51
Tab. 29. Koszty zakupu leków II i III (PLN/mg).....	52
Tab. 30. Koszty podania leków II i III linii (PLN/podanie).....	52
Tab. 31. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).....	53
Tab. 32. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (PLN/4 tyg.).....	53
Tab. 33. Koszty opieki końca życia – 4 tyg. (PLN).....	54
Tab. 34. Całkowite koszty opieki końca życia (PLN).....	54
Tab. 35. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia (PLN/zdarzenie).....	54
Tab. 36. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	55
Tab. 37. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	56
Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w NDRP oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	60
Tab. 39. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	63
Tab. 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	65
Tab. 41. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	67
Tab. 42. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	69
Tab. 43. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	70
Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	70
Tab. 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.....	70
Tab. 46. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.....	71
Tab. 47. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.....	73
Tab. 48. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	74
Tab. 49. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	74
Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	74
Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	75
Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	76
Tab. 53. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	78
Tab. 54. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	79
Tab. 55. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	79
Tab. 56. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	80
Tab. 57. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.....	80
Tab. 58. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez RSS.....	81
Tab. 59. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.....	83
Tab. 60. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	84
Tab. 61. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	84

Tab. 62. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	84
Tab. 63. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	85
Tab. 64. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	86
Tab. 65. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	88
.....	90
Tab. 67. Wyniki analizy: niwolumab vs docetaxel.....	92



---

Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 28.09.2015 r.....	129
Tab. 92. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 28.09.2015 r.....	130
Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 28.09.2015 r.....	131
Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ) do dnia 28.09.2015 r.....	132
Tab. 95. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 28.09.2015 r.....	132
Tab. 96. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 28.09.2015 r. ....	133
Tab. 97. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	135
Tab. 98. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	135

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.....	25
Ryc. 2. Ocena proporcjonalności efektów dla przeżycia całkowitego.....	27
Ryc. 3. Logarytm skumulowanego hazardu w zależności od logarytmu czasu dla przeżycia całkowitego – pacjenci leczeni. ....	27
Ryc. 4. Najlepiej dopasowany pojedynczy model przeżycia całkowitego - krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami. ....	29
Ryc. 5. Najlepiej dopasowany pojedynczy model przeżycia całkowitego – rozkład log-logistyczny. ....	29
Ryc. 6. Krótkoterminowe przeżycie całkowite w grupie niwolumabu i docetakselu – rozkład log-logistyczny (HR=0,59).....	30
Ryc. 7. Ocena proporcjonalności efektów dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). ....	37
Ryc. 8. Najlepiej dopasowany pojedynczy model PFS ze skorygowanym parametrem kształtu i skali - krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami i korektą na gamma1.....	38
Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie docetakselu (rozkład log-normalny) i niwolumabu (krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem). ....	40
Ryc. 10. Odpowiedź na leczenie niwolumabem w badaniu CheckMate 003.....	42
Ryc. 11. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	72
Ryc. 12. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	72
Ryc. 13. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS. ....	76
Ryc. 14. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS. ....	77
Ryc. 15. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS. ....	82
Ryc. 16. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.....	82
Ryc. 17. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS. ....	86
Ryc. 18. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS. ....	87
Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM <sup>35</sup> /PRISMA <sup>36</sup> ). ....	130
Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM <sup>35</sup> /PRISMA <sup>36</sup> ). ....	134

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 04.11.2015 r.].

<sup>2</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.

<sup>5</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4222-155-2015-zlc> [dostęp 06.11.2015 r.].

<sup>6</sup> Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dane Wnioskodawcy.

<sup>7</sup> 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 05.11.2015 r.].

<sup>9</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123-35.

<sup>10</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 05.11.2015 r.].

<sup>11</sup> Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jan;14(2):1-184, iii-iv.

<sup>12</sup> Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from <http://www.nicedsu.org.uk> [dostęp 04.11.2015 r.].

<sup>13</sup> Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20;33(18):2004-12.

<sup>14</sup> Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Menecier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet PJ, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):257-65.

<sup>15</sup> Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.

<sup>16</sup> Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013 Apr;31(4):277-88.

<sup>17</sup> Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1178-85.

<sup>18</sup> Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):223-37.

<sup>19</sup> Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.

<sup>20</sup> Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, Knerer G, Gomez JA, Augustovski F, Pichon-Riviere A. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2013 Aug 30;11(1):21.

<sup>21</sup> Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2008 Sep;61(3):405-15.

<sup>22</sup> Docetaxel Kabi. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002325/WC500128838.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf) [dostęp 05.11.2015 r.].

<sup>23</sup> Komunikaty DGL, NFZ; <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 04.11.2015 r.].

<sup>24</sup> Indeks leków Medycyny Praktycznej; <http://indeks.mp.pl/> [dostęp 04.11.2015 r.].

- <sup>25</sup> Wyszukiwarka leków; <http://www.bartoszmowi.pl> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>26</sup> Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna; <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html>; [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>27</sup> Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia; <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-802014dgl,6343.html> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>28</sup> Zarządzenie Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia; <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-202015dgl,6376.html>; [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>29</sup> Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne; <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>30</sup> Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe); <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712015dgl,6419.html> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>31</sup> Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-512014dsoz,6245.html> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>32</sup> Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna; <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-732013dsoz,5819.html>; [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>33</sup> Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 04.11.2015 r.].
- <sup>34</sup> Lester JF, Agulnik J, Akerborg O, Chouaid C, De Geer A, Finnern HW, Herder GJ, Lungershausen J, Mitchell PL, Vansteenkiste J, Ziske C, Goker E. What constitutes best supportive care in the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients?--Results from the lung cancer economics and outcomes research (LUCEOR) study. *Lung Cancer*. 2013 Oct;82(1):128-35.
- <sup>35</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- <sup>36</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097. 152/153



<sup>37</sup> Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> [dostęp 12.11.2015 r.].

<sup>38</sup> Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11 (1): 9-15.

<sup>39</sup> Reck et al. Evaluation of overall health status in patients with advanced squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 017. Abstract number: 3011, European Cancer Congress 2015, Vienna, 25 - 29 September, 2015.



<sup>41</sup> Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2015; 11 (2): 76-86.

<sup>42</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 1.2016. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) [dostęp 04.11.2015 r.].

<sup>43</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U. 2009 nr 137 poz. 1126). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20091371126> [dostęp 05.11.2015 r.].

<sup>44</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 28.09.2015 r.].