

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

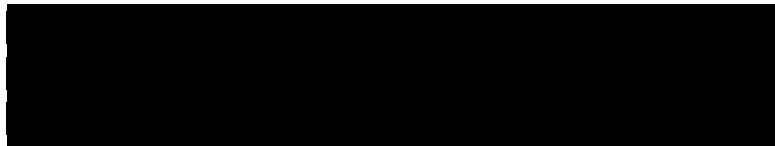
**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
wrzesień 2016



**Autorzy raportu:****Wkład pracy:**

- [REDACTED] określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, opracowanie raportu, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] określenie składowych kosztów w warunkach polskich, opracowanie danych kosztowych, weryfikacja poprawności, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] weryfikacja założeń analitycznych.

**Adres do korespondencji:**

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**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:**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

**Cytowanie:**

[REDACTED] Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, wrzesień 2016.



## Spis treści

<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) .....	33
6.3.3 Czas leczenia .....	39
6.3.4 Populacja .....	44
6.3.5 Zdarzenia niepożądane .....	45
6.3.6 Użyteczność stanów zdrowia .....	47
6.3.7 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji (III linia) .....	50
6.3.8 Dawkowanie .....	50
6.3.9 Parametry kosztowe .....	51
6.3.10 Dyskontowanie .....	57
6.3.11 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	57
6.4 Walidacja modelu .....	60
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	64
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	65
6.5 Analiza wrażliwości .....	73
6.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	73
6.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	76

---

6.6	Analiza progowa.....	76
<b>7</b>	<b>Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS.....</b>	<b>78</b>
7.1	Perspektywa NFZ.....	78
7.1.1	Analiza podstawowa.....	78
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	79
7.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	80
7.1.4	Analiza progowa.....	82
7.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.....	83
7.2.1	Analiza podstawowa.....	83
7.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	84
7.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	85
7.2.4	Analiza progowa.....	87
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS.....</b>	<b>89</b>
8.1	Perspektywa NFZ.....	89
8.1.1	Analiza podstawowa.....	89
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	90
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	91
8.1.4	Analiza progowa.....	93
8.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.....	94
8.2.1	Analiza podstawowa.....	94
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	95
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	96
8.2.4	Analiza progowa.....	98
<b>9</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>100</b>
<b>10</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>104</b>
<b>11</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>106</b>
<b>12</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>108</b>
12.1	Treść ankiety – część dotycząca zużycia zasobów.....	108
12.1.1	Monitorowanie choroby.....	109
12.1.2	Koszty związane z leczeniem.....	115

---

12.1.3	Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych 3 i 4 stopnia .....	118
12.2	Zużycie zasobów i koszty – wyniki badania ankietowego.....	127
12.2.1	Monitorowanie choroby w okresie wolnym od progresji choroby .....	127
12.2.1	Najlepsza terapia wspomagająca (BSC) .....	129
12.2.1	Opieka końca życia (opieka paliatywna) .....	132
12.2.2	Podanie leków II i III linii.....	134
12.2.3	Monitorowanie leczenia II i III linii.....	135
12.2.4	Leczenie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3 i 4 stopnia.....	136
12.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	141
12.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	144
12.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	155
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>158</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>162</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>163</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 innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii.

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego Parexel i uwzględniał perspektywę Stanów Zjednoczonych. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty zakupu, podania i monitorowania leczenia niwolumabem i docetaksem oraz lekami stosowanymi w ramach III linii, koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby (najlepsza terapia wspomagająca), koszty leczenia 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 057) w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*, zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania.

Badanie CheckMate 057 jest badaniem klinicznym z najwyższego poziomu dowodów naukowych, w którym osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako przeżycie całkowite. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną oceną skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

### 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 62 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba).

W modelu przyjęto 20-letni horyzont czasowy, który ze względu na charakter schorzenia odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu (w modelu 12,9% chorych dożywa 5 lat; 3,5% chorych dożywa 15 lat). 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.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka oparty jest na rabacie. W ramach proponowanego instrumentu podziału ryzyka wnioskowany jest rabat w wysokości 20% ceny zbytu netto.

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. Ponadto, przeprowadzono analizę progową.

## 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.
- Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do docetakselu liczby lat życia (2,0 vs 1,1) i lat życia skorygowanych o jakość (1,6 vs 0,8) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby.
- Stosowanie niwolumabu o prawie rok powodowało zarówno wydłużenie życia (0,93 LYG) jak i wydłużenie życia w pełnym zdrowiu (0,81 QALY) w porównaniu do docetakselu.
- Wyższe koszty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetaksem wynikały m.in. z 2-krotnie dłuższego średniego czasu stosowania niwolumabu (59 tyg. vs 24 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]**

## Wnioski

Niwolumab jest lekiem, który przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o prawie rok oraz poprawy jakości życia. Wyniki analiz wykazały, że terapia niwolumabem w porównaniu z docetaksem w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy 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 ujednoczony 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 docetaksem, 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, gruczolaka żołądka, raka głowy i szyi oraz NDRP).

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, niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy 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 innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii.

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 niepłaskonabłonkowym 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 najczęściej stosowane leczenie II linii u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP po nieskutecznej chemioterapii opartej na pochodnych platyny w Polsce.

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 niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®)
komparator (C)	docetaksel
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta</li> </ul>
horyzont czasowy	20 lat
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badania klinicznego (patrz Analiza kliniczna);</li> </ul> użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badania klinicznego z wykorzystaniem polskich zestawów użyteczności</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w dedykowanym badaniu kosztowym</li> </ul>
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

Od 1 lipca 2016 r. niwolumab (Opdivo®) refundowany jest w Polsce w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach programu lekowego B.59. Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).<sup>4</sup> Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest refundowany w leczeniu NDRP.<sup>4</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla dostępnej prezentacji leku: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml.<sup>5</sup>

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

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>6</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>6</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>7</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu niwolumabu (Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) dla opakowania zawierającego 40 mg i 100 mg leku przyjęto [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie [REDAKTOWANE].<sup>4</sup>

**Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml).<sup>4</sup>**

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	████████	████████	████████	████████	0,00
1 fiol.a 10 ml	████████	████████	████████	████████	0,00

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

██  
 ██  
 ██  
 ██  
 ██  
 ██  
 ██  
 ██

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

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
██	████████	████████	██
██	████████	████████	████████
██	████████	████████	██
██	████████	████████	████████

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

Parametr	40 mg	100 mg	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zaproponowany w raporcie HTA mechanizm RSS, który wpływa na obniżenie kosztów terapii jest propozycją wskazującą na gotowość Wnioskodawcy do dalszych rozmów z Ministerstwem Zdrowia i może być pogłębiony w ramach negocjacji cenowych.

### 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 bezpośrednie 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 057 mediana wieku wyniosła 62 lata.<sup>8</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>9</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzą do modelu w wieku 62 lat zgodnie z badaniem CheckMate 057<sup>8</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 niepłaskonabłonkowym NDRP. Co więcej, dla rozkładu przyjętego w analizie podstawowej niemal wszyscy chorzy w ramieniu niwolumabu oraz wszyscy chorzy w ramieniu docetakselu umierają w ciągu 20 lat analizy (12,9% chorych dożywa w modelu 5 lat; 3,5% chorych dożywa w modelu 15 lat). Ponadto, oszacowano, że chory traci średnio 15 lat życia z powodu diagnozy raka płuca.<sup>10</sup>

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego CheckMate 057<sup>8</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 rozpoczynania 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. 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 057<sup>8</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 057<sup>8</sup> wykorzystane w modelu dotyczą min. 18 mies. 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 niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie innym niż płaskonabłonkowy 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, monitorowania choroby w stanie przed progresją i po progresji choroby (najlepsza terapia wspomagająca) oraz opieki końca życia. Dodatkowo, wartości użyteczności uzyskane w badaniu CheckMate 057 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 057.<sup>8</sup> Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący min. 18 miesięcy. 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. 12.1). 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.

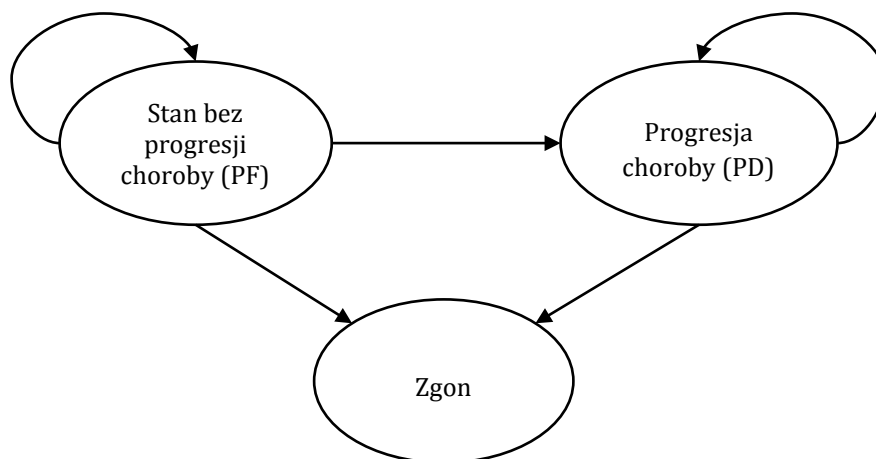
Uzasadnieniem struktury modelu jest to, iż pozwala ona wykorzystywać wyniki z zakresu przeżycia bezpośrednio z badań klinicznych. Prosta struktura, jaką zastosowano, wyróżniająca trzy możliwe stany, jest powszechnie wykorzystywana w modelach ukierunkowanych na populacje chorych w zaawansowanych stadiach 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 057<sup>8</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 (największa część wspólna częstotliwości podawania niwolumabu i docetakselu, pozwalająca uniknąć przeszacowania lub nieodszacowania efektów w przypadku dłuższych cykli, np. miesięcznych lub rocznych). 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 modelu wykorzystano wyniki badania CheckMate 057, gdzie minimalny okres obserwacji pacjentów wynosił 18 mies.

W celu uzyskania danych dla 20-letniego horyzontu czasowego parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania CheckMate 057 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 założenie o proporcjonalności efektów – za pomocą testu Grambscha i Therneaua oraz wizualnie oceniano, czy krzywe przeżycia w grupie niwolumabu i docetakselu są równoległe na wykresach zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu skumulowanych szans oraz standaryzowanej krzywej normalnej 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 badania CheckMate 003<sup>13</sup> oraz rejestru SEER;
- 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.

Model zapewnia możliwość przeprowadzenia analizy w populacji całkowitej z badania CheckMate 057, w subpopulacjach chorych w zależności od ekspresji PD-L1 ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ) oraz w subpopulacji chorych bez potwierdzonej mutacji genu *EGFR*. W celu zachowania spójności analizy oraz możliwości wiarygodnego porównania wyników wybrano takie same parametryczne krzywe przeżycia najlepiej opisujące OS i PFS we wszystkich analizowanych populacjach chorych.

### 6.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

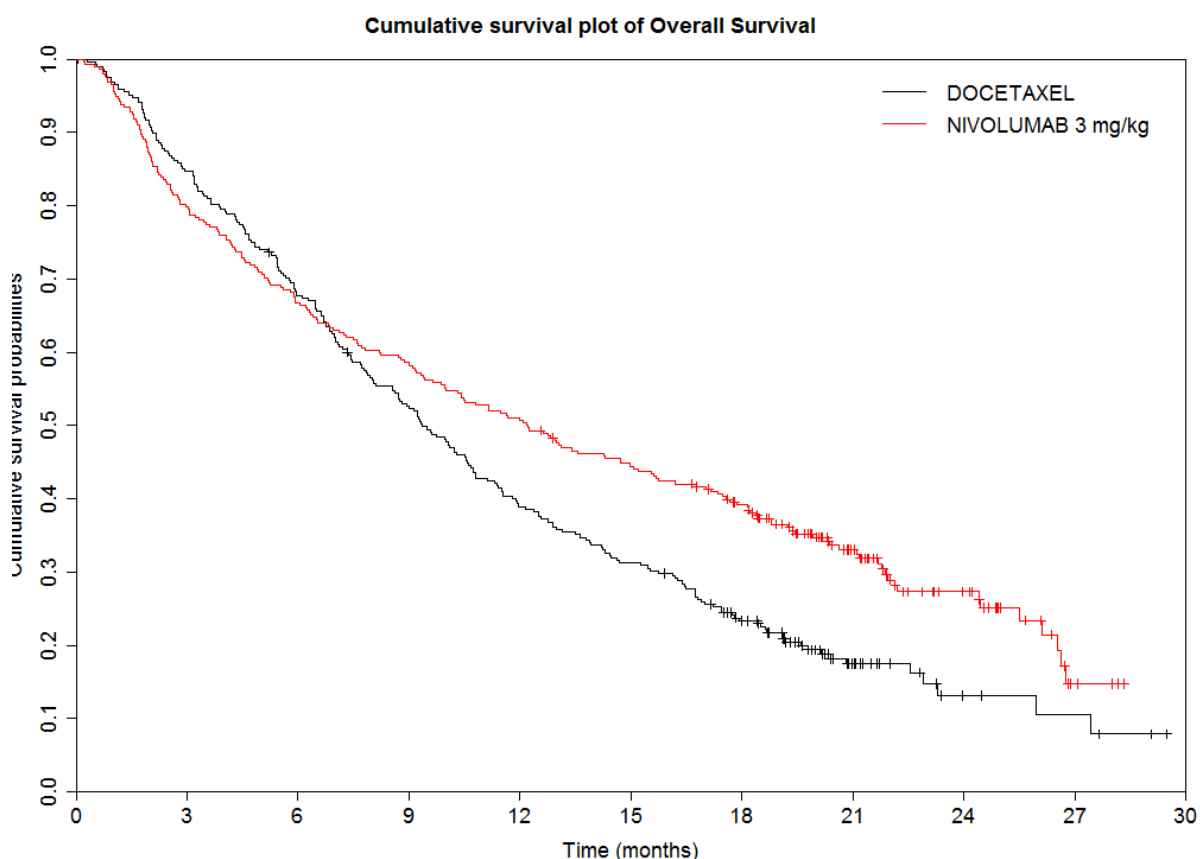
#### 6.3.1.1 Populacja całkowita

Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z grupą docetakselu (HR=0,72 [95% CI: 0,60; 0,88],  $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

#### *Testowanie założeń o proporcjonalności efektów*

Wybór parametrycznego modelu przeżycia oparto początkowo na wizualnej ocenie wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu na podstawie badania CheckMate 057 – patrz Ryc. 2.<sup>8</sup> Krzywe przeżycia dla chorych przyjmujących niwolumab i docetaksel przecięły się w okolicy 7 miesiąca, w związku z czym odrzucono model proporcjonalnego hazardu dla przeżycia całkowitego. Ponadto, żaden pojedynczy model przeżycia ze skorygowanym parametrem kształtu i skali nie odzwierciedlił dobrze związku pomiędzy krzywymi z powodu ich przecięcia. W związku z tym, analizowano niezależne parametryczne krzywe przeżycia dopasowane osobno dla grupy docetakselu i niwolumabu.

Ryc. 2. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu.



### Niezależne modele przeżycia

Wykazano, że najlepiej dopasowany model przeżycia całkowitego w grupie docetakselu jest opisany uogólnionym rozkładem gamma oraz krzywą sklejaną normalną z 1 węzłem (dokładność dopasowania i kliniczna wiarygodność) – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Podsumowanie dopasowania krzywych do OS w grupie docetakselu – niezależny model przeżycia.

Rozkład	AIC	BIC
gamma	1673,0389	1680,3787
uogólniony gamma	1673,4674	1684,477
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1673,6369	1684,6465
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1673,7448	1684,7545
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1674,8995	1689,5791
Weibulla	1675,1486	1682,4884
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1675,4797	1690,1592
log-logistyczny	1676,3457	1683,6854
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1676,523	1691,2025

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1677,1345	1688,1441
log-normalny	1678,3407	1685,6805
Gompertza	1682,9424	1690,2822
wykładniczy	1687,9088	1691,5787

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

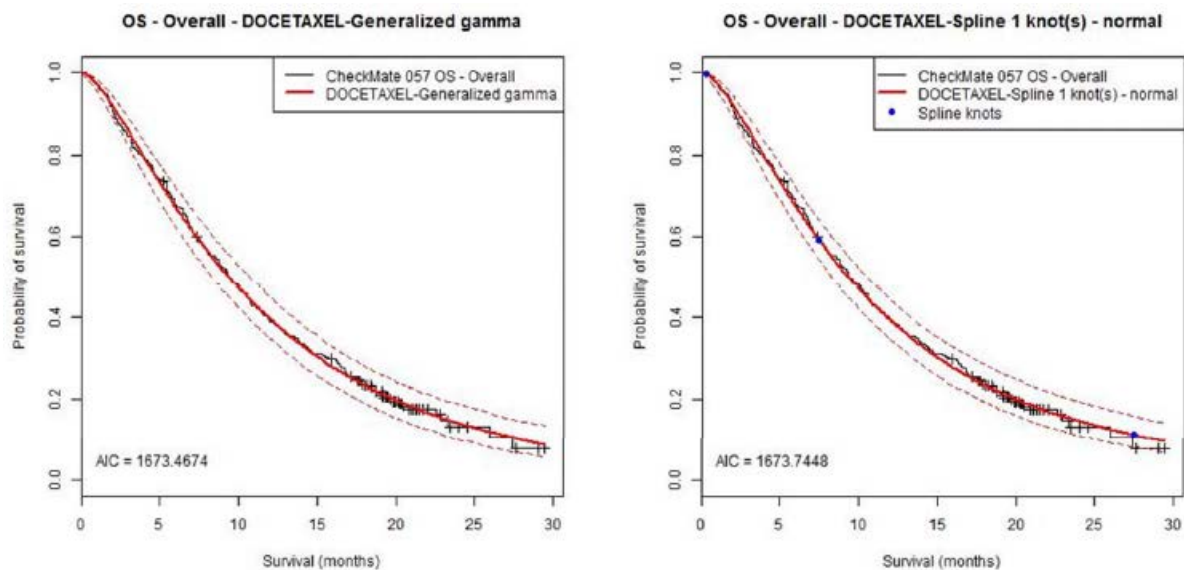
Wykazano, że najlepiej dopasowanym modelem przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu jest krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami oraz model opisany rozkładem log-normalnym (dokładność dopasowania i kliniczna wiarygodność) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 6. Podsumowanie dopasowania krzywych do OS w grupie niwolumabu – niezależny model przeżycia.**

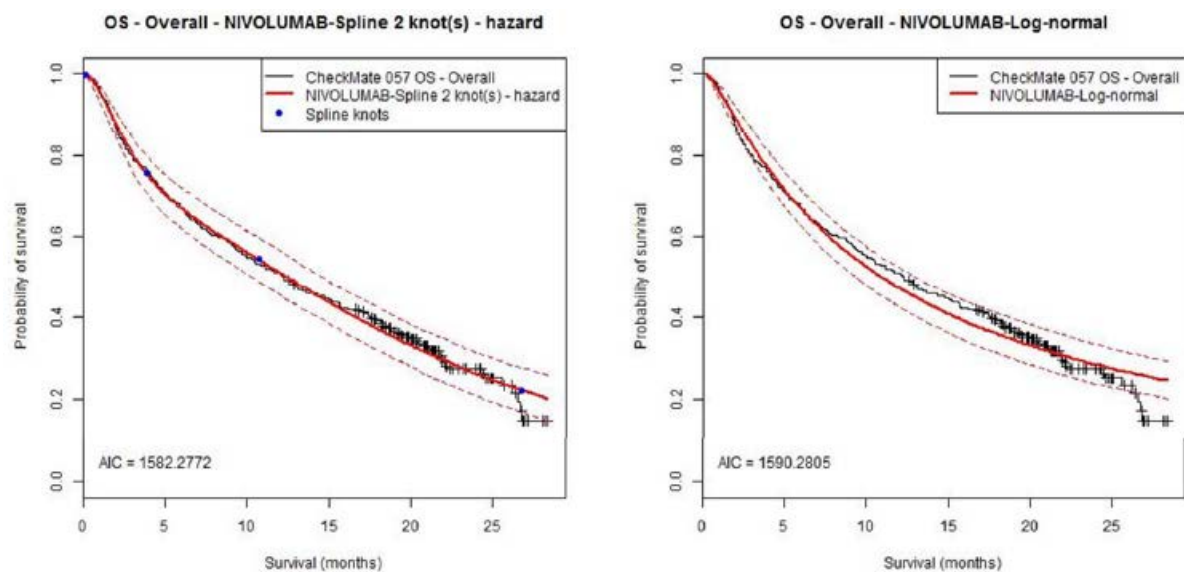
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1582,2772	1596,9842
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1584,8948	1599,6018
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1585,1541	1599,8611
log-normalny	1590,2805	1597,6341
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1591,7738	1602,804
uogólniony gamma	1591,879	1602,9093
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1592,1785	1603,2088
wykładniczy	1594,7402	1598,417
log-logistyczny	1596,0168	1603,3703
Gompertza	1596,1669	1603,5204
Weibulla	1596,514	1603,8675
gamma	1596,701	1604,0545
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1597,204	1608,2342

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

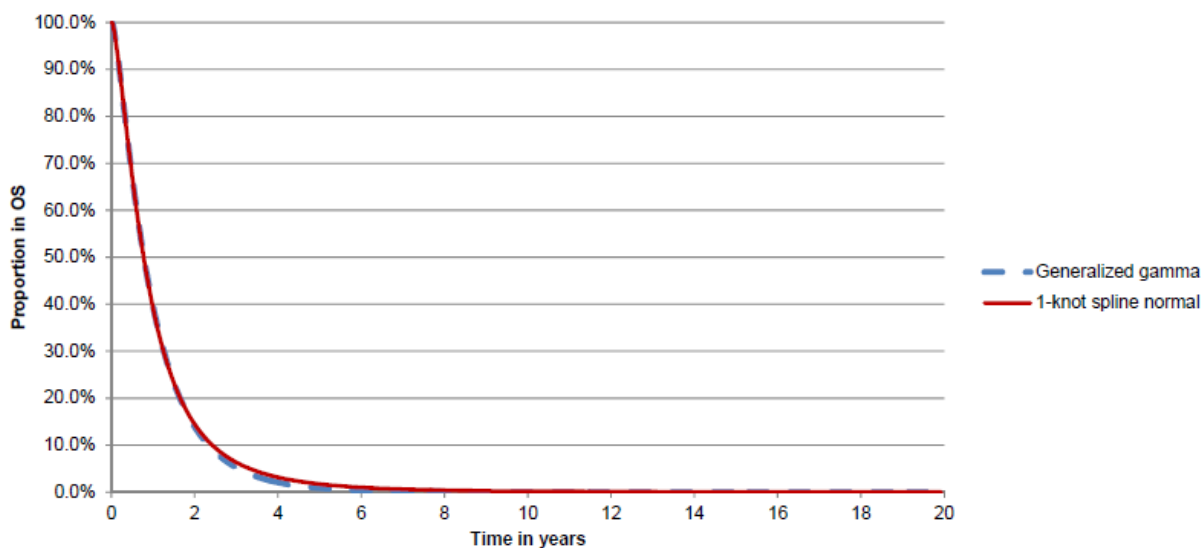
Ryc. 3. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie docetakselu (rozkład uogólniony gamma i krzywa sklejana normalna z 1 węzłem).



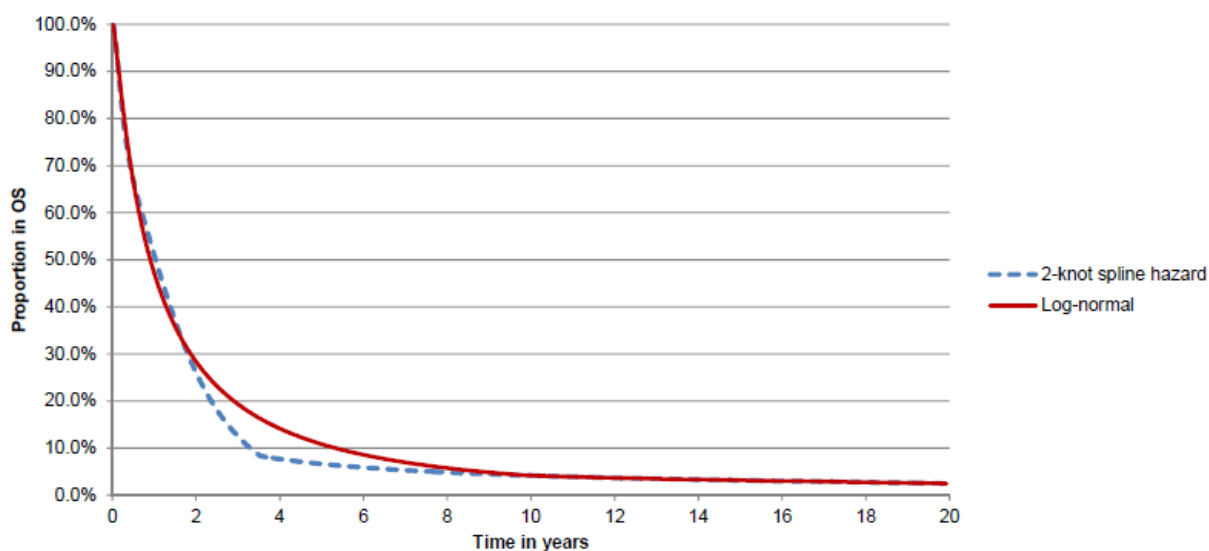
Ryc. 4. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie niwolumabu (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami i rozkład log-normalny).



Ryc. 5. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli OS w grupie docetakselu.



Ryc. 6. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli OS w grupie niwolumabu.



Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie docetakselu i niwolumabu.

Tab. 7. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie docetakselu – rozkład uogólniony gamma.

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
mu	2,4170143	2,2128595	2,6211691	0,1041625
sigma	0,9149434	0,7855020	1,0657152	0,0712078
Q	0,5599383	0,1350768	0,9847997	0,2167700

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

**Tab. 8. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie docetakselu – krzywa sklejana normalna z 1 węzłem.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-1,9482334	-2,1841034	-1,7123634	0,1203440
gamma1	0,6684798	0,4397651	0,8971945	0,1166933
gamma2	-0,0385715	-0,0674512	-0,0096919	0,0147348
Położenie węzłów na krzywej sklepanej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,2184508			
węzeł 1	2,0070671			
węzeł maksymalny	3,3117563			

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

**Tab. 9. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-2,9873755	-3,4106121	-2,5641389	0,2159410
gamma1	2,1812867	1,5181625	2,844411	0,3383349
gamma2	0,2759981	0,1246059	0,4273902	0,0772423
gamma3	-0,3340279	-0,5439082	-0,1241476	0,1070837
Położenie węzłów na krzywej sklepanej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,6239159			
węzeł 1	1,3493354			
węzeł 2	2,3711368			
węzeł maksymalny	3,2862850			

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

**Tab. 10. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie niwolumabu – rozkład log-normalny.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
meanlog	2,3887176	2,2197555	2,5576797	0,0862067
sdlog	1,3814156	1,2464987	1,5309355	0,0724342

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

### *Podejście nieparametryczne*

W podejściu nieparametrycznym przeżycie w ciągu pierwszych 2 lat leczenia przyjęto na podstawie badania CheckMate 057. W 3. roku uwzględniono dane na temat przeżycia

warunkowego pochodzące z badania CheckMate 003, ponieważ jest to jedyne badanie z udziałem niwolumabu z tak długim okresem obserwacji (3 lata).

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

Źródło	Krzywa	Odsetek chorych, którzy przeżyli			
		1 rok	1,5 roku	2 lata	3 lata
CheckMate 057 <sup>8</sup>	Niwolumab OS	51%	39%	n/a	n/a
CheckMate 003 <sup>13</sup>	Niwolumab OS	42%	31%	24%	18%

W badaniu CheckMate 003 w 4. roku obserwacji odsetek chorych, którzy przeżyli wynosił 15% - nie uwzględniono tej danej w modelu ze względu na brak publikacji.

W związku z powyższym, w modelu nieparametrycznym połączono dane na temat przeżycia całkowitego z badania CheckMate 057 (2 lata) oraz przeżycia warunkowego z badania CheckMate 003 i rejestru SEER - patrz tabela poniżej.

**Tab. 12. Model nieparametryczny.**

Okres	Niwolumab	Docetaksel
Lata 0 – 2	CheckMate 057 <sup>8</sup> - Kaplan-Meier – model parametryczny: krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami lub rozkład log-normalny	CheckMate 057 <sup>8</sup> - Kaplan-Meier – model parametryczny: rozkład uogólniony rozkład gamma lub krzywa sklejana normalna z 1 węzłem
Lata 2 – 3	CheckMate 003 <sup>13</sup> - przeżycie warunkowe: 75%	SEER - przeżycie warunkowe: 59%
Lata 3+	SEER - przeżycie warunkowe: lata 3-5: 55% lata 5-10: 47% lata 10-15: 62% lata 15-20: 0%	SEER - przeżycie warunkowe: lata 3-5: 55% lata 5-10: 47% lata 10-15: 62% lata 15-20: 0%

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 związku z tym, w niniejszej analizie nie uwzględniono podejścia nieparametrycznego.



Ostatecznie, zgodnie z wyborem autorów modelu, w analizie podstawowej w ramieniu docetakselu wykorzystano rozkład uogólniony gamma, natomiast w ramieniu niwolumabu – rozkład log-normalny.

W analizie wrażliwości testowano krzywą sklejaną normalną z 1 węzłem w ramieniu docetakselu i krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami w ramieniu niwolumabu.

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

Analiza	Modele przeżycia	Najlepiej dopasowana krzywa parametryczna
Analiza podstawowa	niezależne modele przeżycia	docetaksel: rozkład uogólniony gamma niwolumab: rozkład log-normalny
Analiza wrażliwości	niezależne modele przeżycia	docetaksel: krzywa sklejana normalna z 1 węzłem niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami

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

#### 6.3.2.1 Populacja całkowita

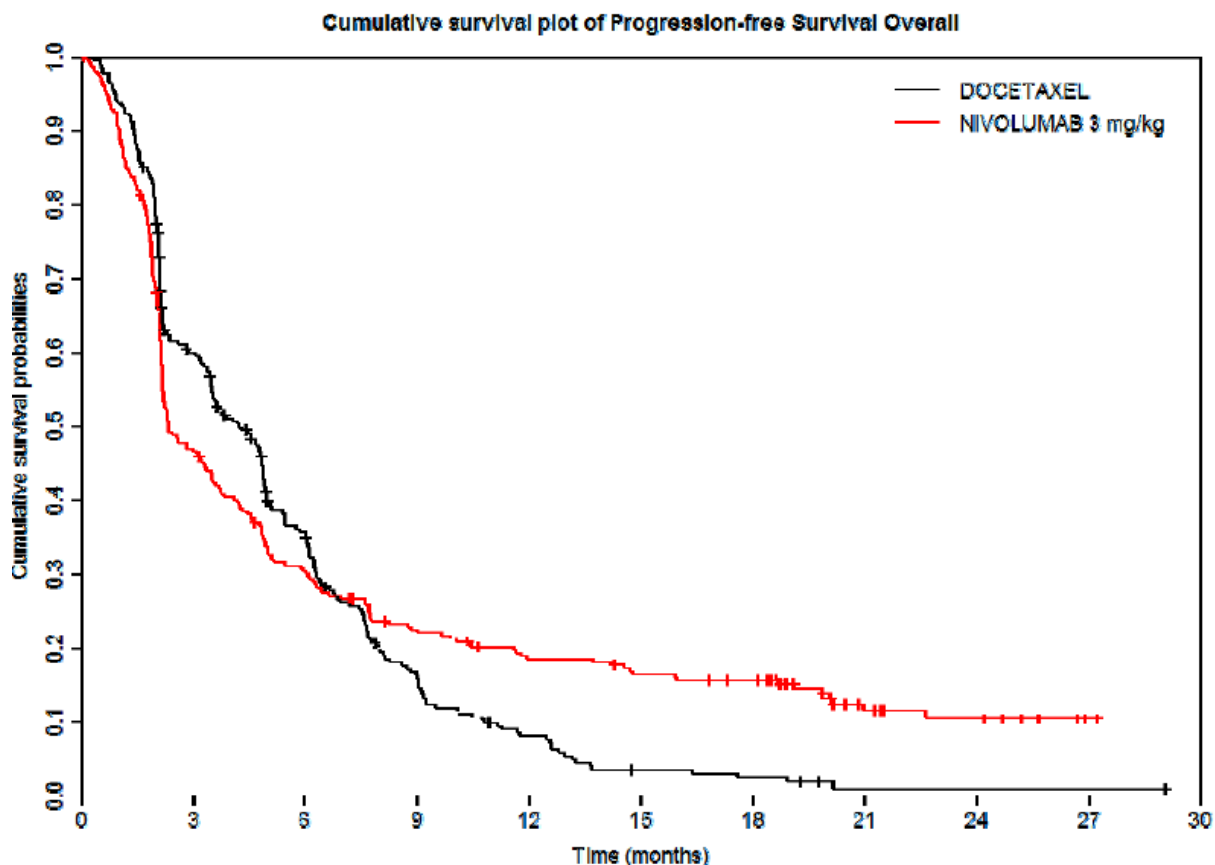
Przeżycie wolne od progresji choroby stanowi istotny punkt końcowy w badaniach klinicznych. Wykazano, że czas do progresji jest ważnym czynnikiem w prognozowaniu przeżycia całkowitego. Ponadto, przeżycie bez progresji w trakcie leczenia onkologicznego może wpłynąć na lepszą ocenę jakości życia i niższe 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 niższe ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów otrzymujących niwolumab w porównaniu z grupą docetakselu, jednak wynik HR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,92 [95% CI: 0,77; 1,11], p=0,39).<sup>8</sup>

#### *Testowanie założenia o proporcjonalności efektów*

Wybór parametrycznego modelu przeżycia bez progresji oparto początkowo na wizualnej ocenie wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu na podstawie badania CheckMate 057 – patrz Ryc. 7.<sup>8</sup> Krzywe przeżycia bez progresji dla chorych przyjmujących niwolumab i docetaksel charakteryzują się stromym spadkiem w ciągu pierwszych 9 tygodni obserwacji, po czym przecinają się w okolicy 7 miesiąca - odrzucono model proporcjonalnego hazardu dla przeżycia bez progresji. Ponadto, żaden pojedynczy model przeżycia ze skorygowanym parametrem kształtu i skali nie odzwierciedlił dobrze związku pomiędzy krzywymi z powodu ich przecięcia. W związku z tym, analizowano niezależne parametryczne krzywe przeżycia bez progresji dopasowane osobno dla grupy docetakselu i niwolumabu.

Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu.



### Niezależne modele przeżycia

Wykazano, że najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie docetakselu jest opisany krzywą sklejaną szans z 2 węzłami oraz rozkładem log-normalnym (dokładność dopasowania i kliniczna wiarygodność) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 14. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie docetakselu – niezależny model przeżycia.**

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1280,6134	1295,2929
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1286,8045	1301,4840
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1287,0352	1301,7147
log-normalny	1289,2602	1296,6000
uogólniony gamma	1290,7512	1301,7608
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1290,8566	1301,8662
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1293,6658	1304,6755
log-logistyczny	1297,9012	1305,2409

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1299,9008	1310,9105
gamma	1302,0487	1309,3885
Weibulla	1311,7462	1319,0859
Gompertza	1332,4620	1339,8017
wykładniczy	1335,0388	1338,7087

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

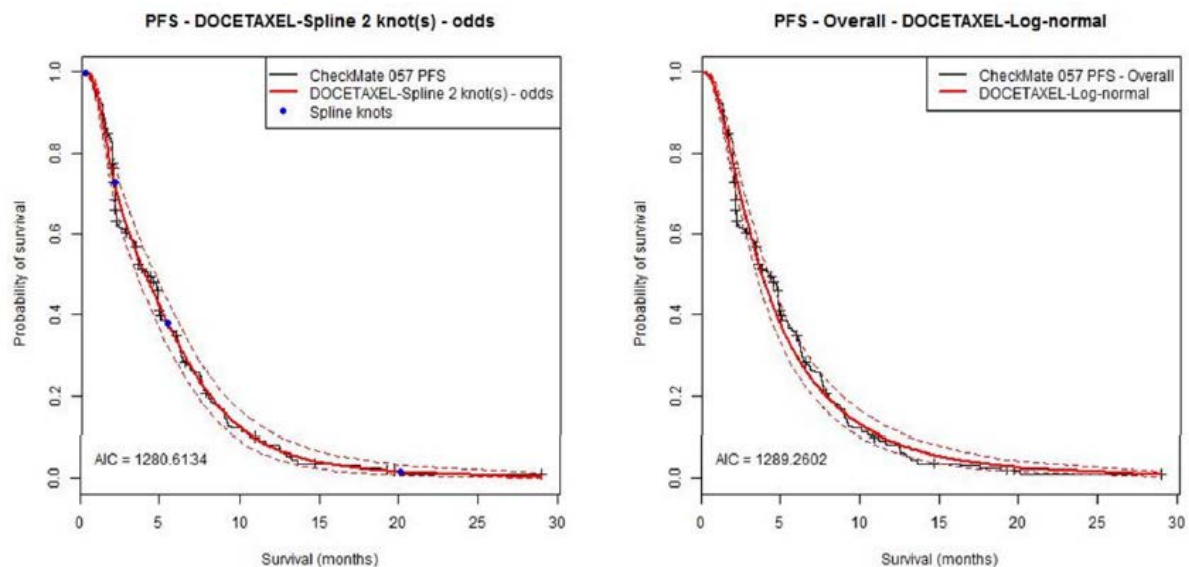
Wykazano, że najlepiej dopasowanym modelem przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie niwolumabu jest krzywa sklejana szans z 1 węzłem oraz krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem (najniższe AIC i BIC) – patrz tabela poniżej.

**Tab. 15. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie niwolumabu – niezależne modele przeżycia.**

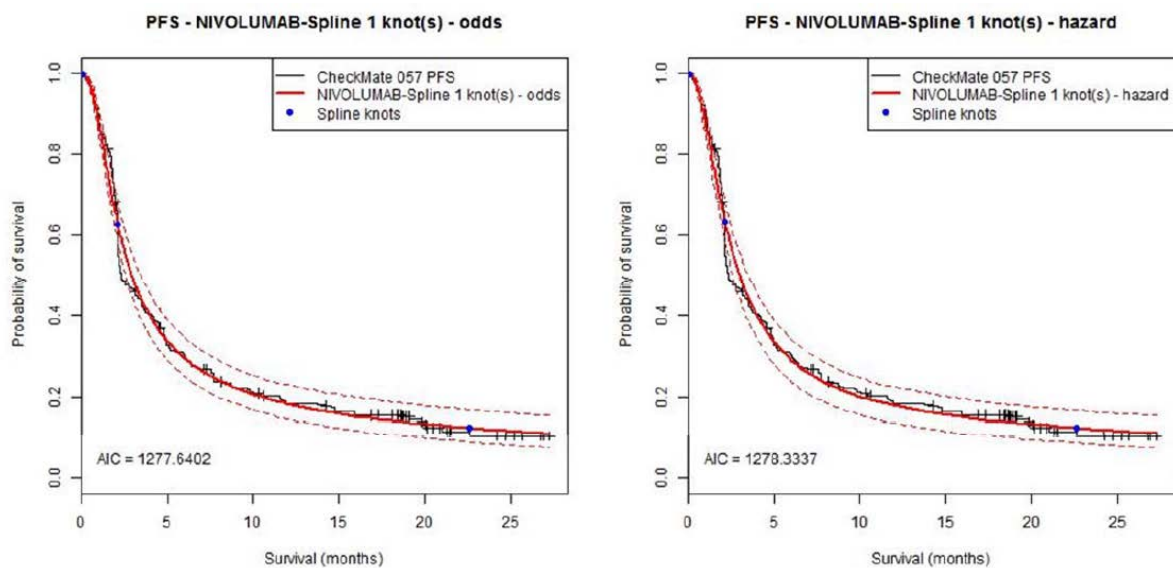
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1277,6402	1288,6705
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1278,3337	1289,3639
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1278,4761	1293,1831
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1280,2437	1294,9508
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1281,0026	1295,7096
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1291,292	1302,3222
uogólniony gamma	1299,2763	1310,3066
log-logistyczny	1314,8073	1322,1608
log-normalny	1316,3323	1323,6858
Gompertza	1335,341	1342,6945
Weibulla	1383,896	1391,2495
gamma	1394,0221	1401,3756
wykładniczy	1396,3794	1400,0562

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

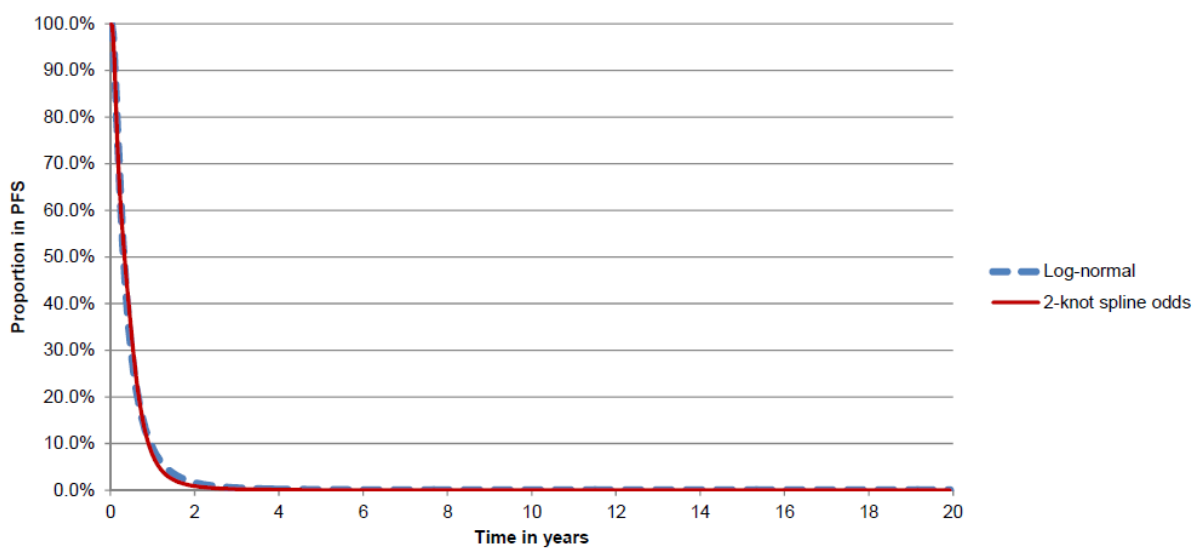
Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie docetakselu (krzywa sklejana szans z 2 węzłami i rozkład log-normalny).



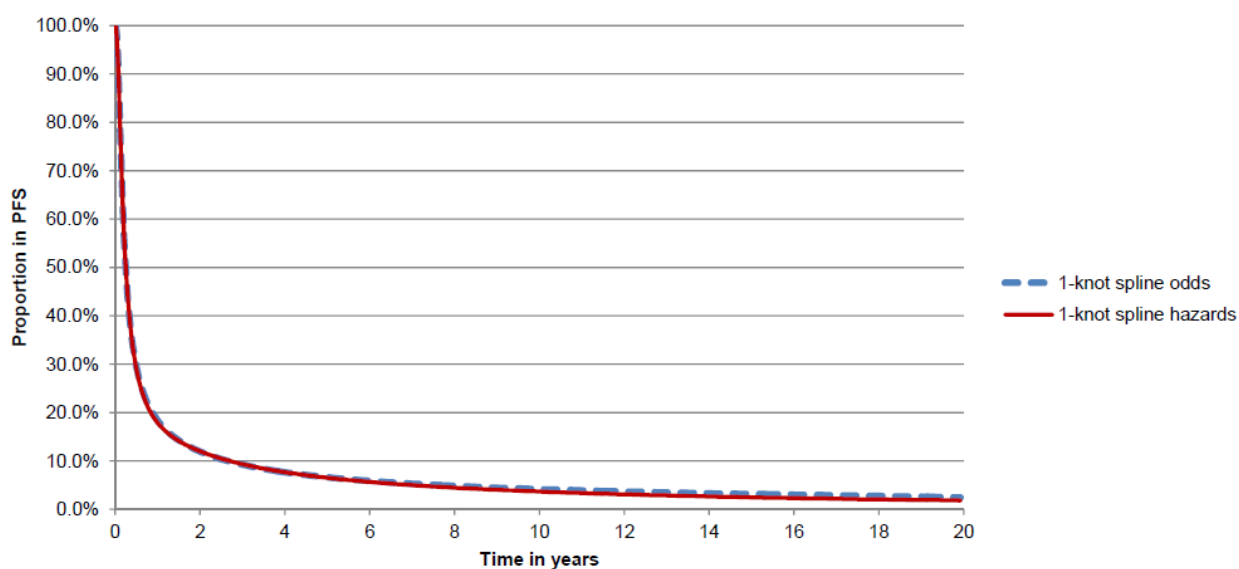
Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie niwolumabu (krzywa sklejana szans z 1 węzłem i krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem).



Ryc. 10. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli PFS w grupie docetakselu.



Ryc. 11. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli PFS w grupie niwolumabu.



Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie docetakselu i niwolumabu.

**Tab. 16. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – krzywa sklejana szans z 2 węzłami.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-2,559882	-2,9423896	-2,1772969	0,1951726
gamma1	3,9167688	2,7611009	5,0724367	0,5896373
gamma2	0,9114510	0,4946352	1,3282668	0,2126650
gamma3	-1,0037205	-1,4597070	-0,5477339	0,2326505
Położenie węzłów na krzywej skleianej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-1,2184508			
węzeł 1	0,7432077			
węzeł 2	1,6963124			
węzeł maksymalny	3,0026895			

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

**Tab. 17. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – rozkład log-normalny.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
meanlog	1,3391418	1,2359630	1,4423207	0,0526433
sdlog	0,8549290	0,7826153	0,9339244	0,0385498

**Tab. 18. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana szans z 1 węzłem.**

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma0	-1,6588172	-1,9246126	-1,3930217	0,1356124
gamma1	2,9686402	2,4027162	3,53456442	0,2887420
gamma2	0,1146509	0,0780328	0,1512689	0,0186830
Położenie węzłów na krzywej skleianej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-2,0293810			
węzeł 1	0,7739793			
węzeł maksymalny	3,1181134			

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	-1,6388785	-1,8689236	-1,4088334	0,1173721
gamma1	2,7107561	2,2781663	3,1433459	0,2207131

	Parametr	Dolna granica 95% CI	Górna granica 95% CI	SE
gamma2	0,1234884	0,0982583	0,1487184	0,0128727
Położenie węzłów na krzywej skleianej (logarytmiczna skala czasu)				
węzeł minimalny	-2,0293810			
węzeł 1	0,7739793			
węzeł maksymalny	3,1181134			

## Podsumowanie

Ostatecznie, zgodnie z wyborem autorów modelu, w analizie podstawowej w ramieniu docetakselu wykorzystano rozkład log-normalny, natomiast w ramieniu niwolumabu – krzywą sklejaną szans z 1 węzłem.

W analizie wrażliwości testowano krzywą sklejaną szans z 2 węzłami w ramieniu docetakselu i krzywą sklejaną hazardu z 1 węzłem w ramieniu niwolumabu.

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

Analiza	Modele przeżycia	Najlepiej dopasowana krzywa parametryczna
Analiza podstawowa	niezależne modele przeżycia	docetaxel: rozkład log-normalny niwolumab: krzywa sklejana szans z 1 węzłem
Analiza wrażliwości	niezależne modele przeżycia	docetaxel: krzywa sklejana szans z 2 węzłami niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem

### 6.3.3 Czas leczenia

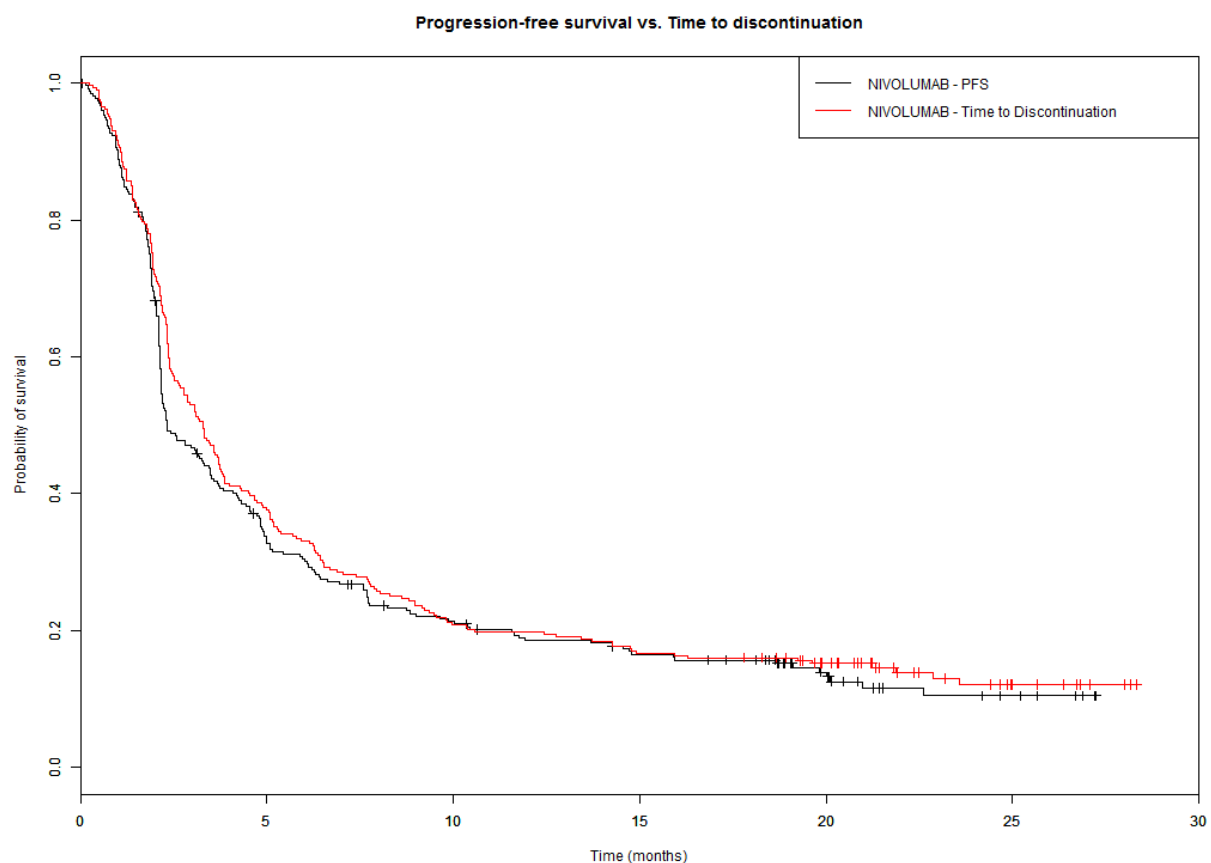
Długość przyjmowania aktywnego leczenia przeciwnowotworowego stanowi główną daną wejściową do modelu. Definiuje ona koszty leków wraz z kosztami ich podania i monitorowania leczenia oraz koszty inkrementalne związane z monitorowaniem choroby, zużyciem zasobów medycznych i leczeniem zdarzeń niepożądanych, 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).

Czas leczenia niwolumabem i docetakselem można przybliżyć za pomocą krzywej przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czasu do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD).

W badaniu CheckMate 057<sup>8</sup> leki podawano do wystąpienia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub toksyczności wymagającej zaprzestania leczenia. Przyjęcie czasu trwania leczenia na podstawie PFS może powodować przeszacowanie tego parametru ze względu na chorych, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia toksyczności (głównie w grupie docetakselu tym samym jest założeniem

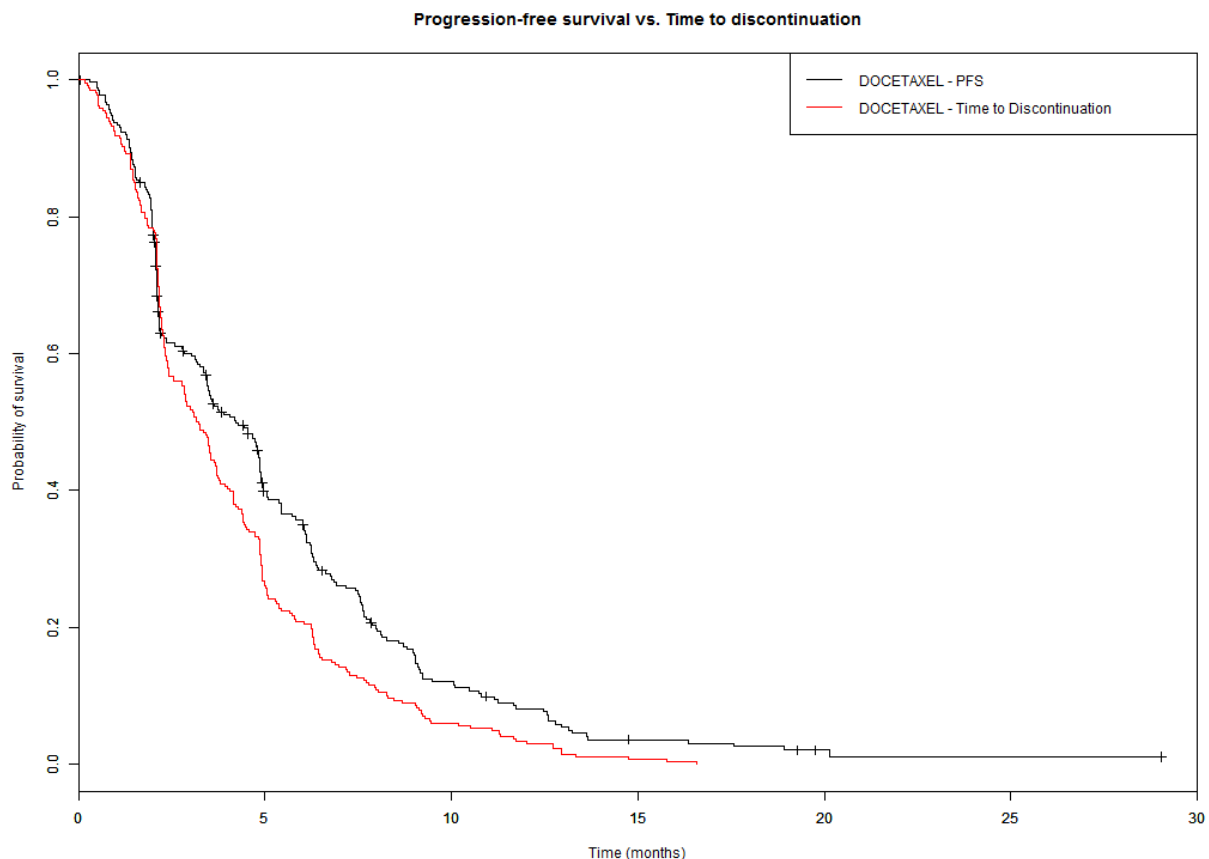
konserwatywnym analizie wpływającym na poprawę wyników dla komparatora). Z drugiej strony, w badaniu CheckMate 057 pacjenci w grupie niwolumabu mogli kontynuować leczenie pomimo wystąpienia progresji choroby, jeśli w ocenie badacza odniosą korzyści kliniczne, co może spowodować niedoszacowanie rzeczywistego czasu leczenia w grupie niwolumabu (patrz ryciny poniżej).

**Ryc. 12. Krzywe PFS i TTD w grupie niwolumabu (min. 18 mies. obserwacji).**





Ryc. 13. Krzywe PFS i TTD w grupie docetakselu (min. 18 mies. obserwacji).

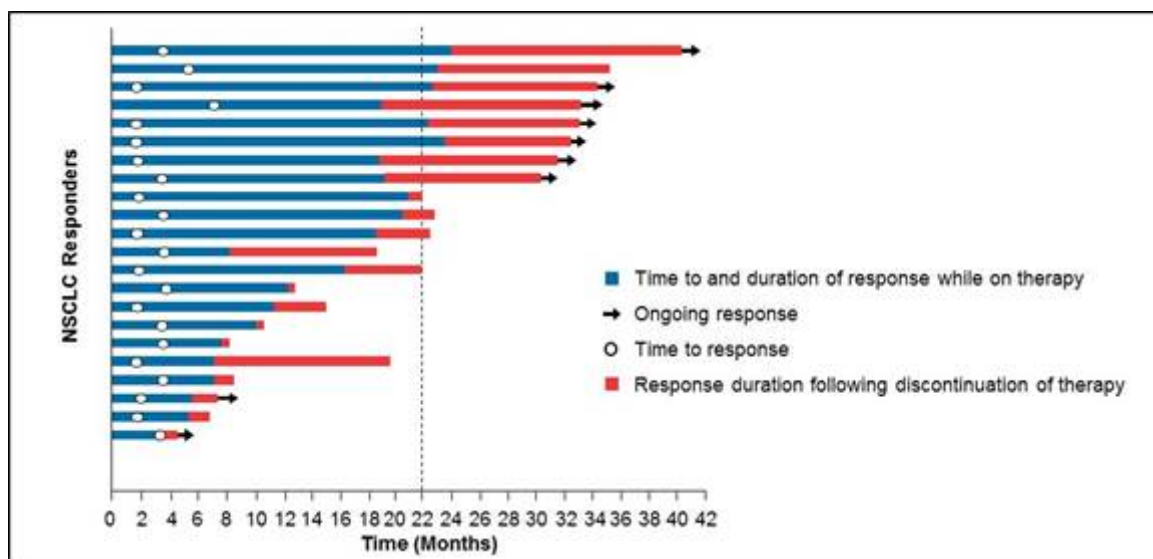


Zgodnie z zaleceniami autorów modelu w analizie podstawowej czas leczenia niwolumabem i docetakselem przyjęto na podstawie PFS:

- czas leczenia zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji choroby jest zgodny z treścią wnioskowanego programu lekowego – brak możliwości podawania niwolumabu u chorych z progresją w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce,
- zgodność z innymi analizami ekonomicznymi w NDRP,
- użyteczności w badaniu mierzono w stanie bez progresji oraz progresji choroby (patrz rozdz. 6.3.6),
- przeszacowanie czasu leczenia w grupie docetakselu ma niewielki wpływ na współczynniki ICUR i ICER ze względu na znacznie niższe koszty stosowania docetakselu w porównaniu do niwolumabu.

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 - odpowiedź na leczenie utrzymywała się długo po zaprzestaniu aktywnego leczenia.

Ryc. 14. Odpowiedź na leczenie niwolumabem w badaniu CheckMate 003.<sup>13</sup>



W badaniu CheckMate 057<sup>8</sup> mediana liczby podanych dawek niwolumabu wynosiła 6 (od 1 do 52 dawek) i tylko 15% pacjentów kontynuowało leczenie po zakończeniu zbierania danych (minimalny okres obserwacji wynosił 13,2 miesiący). Pomimo tego, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie niwolumabu wyniosła 17,2 mies. (zakres od 1,8 do 22,6+ miesiący, gdzie „+” oznacza odpowiedź trwającą w momencie analizy).

W celu zbadania optymalnego czasu leczenia niwolumabem, w badaniu CheckMate 153 (nieopublikowane) pacjentów randomizowano do grupy przerywającej leczenie niwolumabem po 1 roku oraz grupy kontynuującej leczenie niwolumabem do wystąpienia progresji choroby, jednak wyniki tego badania będą znane dopiero w 2017 roku. Niemniej jednak, wcześniejsze przerwanie leczenia niwolumabem pomimo braku wystąpienia progresji choroby wydaje się zasadne.

Długość terapii była ponadto oceniana w badaniu obserwacyjnym Dudnik 2016<sup>14</sup>, w którym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w leczeniu zaawansowanego NDRP. W grupie 87 chorych\* mediana czasu obserwacji wyniosła 10 tyg., a mediana liczby podanych dawek wyniosła 5 (od 1 do 13). Przewidywana w badaniu Dudnik 2016 mediana czasu do progresji wyniesie 13 tyg. i może być wyższa niż wykazana w badaniu CheckMate 057<sup>8</sup> (mediana czasu do progresji 10 tyg. przy medianie liczby podań 6).

W związku z powyższymi przesłankami, w analizie wrażliwości testowano przerwanie leczenia niwolumabem po upływie 96 tygodni, jeśli wcześniej nie wystąpiła progresja choroby.

\* w tym dwóch chorych leczonych pembrolizumabem.

Wyniki modelu wskazują, że chorzy leczeni są średnio 59 tyg. (leczenie do progresji) i 28 tyg. (leczenie maksymalnie przez 96 tyg.) w grupie niwolumabu oraz 23,9 tyg. (leczenie do progresji) w grupie docetakselu, zgodnie z założeniami analizy podstawowej.

**Tab. 21. Czas trwania leczenia.**

Interwencja	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
niwolumab	do wystąpienia progresji* (średnio 59 tyg.)	do 96 tygodni (średnio 28 tyg.)
docetaxsel	do wystąpienia progresji* (średnio 24 tyg.)	do wystąpienia progresji* (średnio 24 tyg.)

\*zakończenie terapii niwolumabem lub docetakselem jest bezpośrednio zdefiniowane przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera – na podstawie wyników badania CheckMate 057.

Dodatkowo, w kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości testowano wariant, gdzie czas leczenia oszacowano na podstawie czasu do przerwania leczenia w badaniu CheckMate 057.<sup>8</sup>

Wykazano, że najlepiej dopasowany model TTD w grupie docetakselu jest opisany rozkładem gamma i rozkładem uogólnionym gamma, natomiast w grupie niwolumabu - krzywą sklejaną szans z 1 węzłem i krzywą sklejaną hazardu z 1 węzłem (dokładność dopasowania i kliniczna wiarygodność). Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli TTD w grupie docetakselu i niwolumabu.

**Tab. 22. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie docetakselu – rozkład gamma.**

	Parametr
mu	1,9460289
sigma	0,4772341

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

**Tab. 23. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie docetakselu – rozkład uogólniony gamma.**

	Parametr
mu	1,3189213
sigma	0,7456079
Q	0,4944442

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

**Tab. 24. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie niwolumabu – krzywa sklejana szans z 1 węzłem.**

	Parametr
gamma0	-2,1927084

Parametr	
gamma1	2,8855002
gamma2	0,1378906
Położenie węzłów na krzywej sklejanej (logarytmiczna skala czasu)	
węzeł minimalny	-1,4696760
węzeł 1	0,9282193
węzeł maksymalny	3,1595504

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

**Tab. 25. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem.**

Parametr	
gamma0	-2,1727620
gamma1	2,6145633
gamma2	0,1469456
Położenie węzłów na krzywej sklejanej (logarytmiczna skala czasu)	
węzeł minimalny	-1,4696760
węzeł 1	0,9282193
węzeł maksymalny	3,1595504

### 6.3.4 Populacja

W modelu populację stanowią dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny.

Charakterystyka populacji wejściowej do modelu jest zgodna z wyjściową charakterystyką populacji w badaniu CheckMate 057.

W badaniu CheckMate 057 pacjenci z mutacją genu EGFR (14%) lub translokacjami genu ALK (4%) mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej, w związku z czym 12% pacjentów w grupie niwolumabu i 11% pacjentów w grupie docetakselu stosowało badany lek w ramach III linii leczenia. Mając na uwadze preferencje w leczeniu chorych z mutacją genu EGFR dedykowanymi innymi opcjami terapeutycznymi i spodziewane wyłączenie tej grupy chorych z leczenia niwolumabem, łączna prezentacja wyników skuteczności niwolumabu w grupie z mutacją i bez mutacji (OS HR = 1,18) oraz w III linii leczenia (chorzy z gorszym rokowaniem; OS HR = 1,34), jest podejściem konserwatywnym – efekt leku jest zaniżony, ze względu na wyższą skuteczność leczenia w II linii w grupie chorych bez mutacji EGFR.

Przyjęty w modelu średni wiek pacjentów wyniósł 62 lata (mediana wieku uczestników badania CheckMate 057).

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie wyniosła [REDACTED], natomiast masa ciała – [REDACTED] (średnia z opinii 5 ekspertów, aneks 12.1). 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. [REDACTED] i [REDACTED] oraz [REDACTED].

### 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, jakie raportowano w badaniu CheckMate 057 – patrz tabela poniżej. Uwzględnienie wyłącznie tych zdarzeń niepożądanych stanowi konserwatywne założenie analizy, ponieważ wyniki badania CheckMate 057 wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu do docetakselu w docelowej populacji chorych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie: 7% vs 20%;
- ciężkie zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia: 5% vs 18%;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia łącznie: 5% vs 15%;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie: 69% vs 88%;
- zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia: 46% vs 67%.

Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia była mniejsza w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą docetakselu (10% vs 54%).

**Tab. 26. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia w badaniu CheckMate 057.**

Zdarzenie niepożądane	Niwolumab, N=287, n (%)	Docetaksel, N=268, n (%)
zmęczenie	3 (1,0)	13 (4,9)
astenia	1 (0,3)	6 (2,2)
obrzęk obwodowy	-	1 (0,4)
zapalenie błon śluzowych	-	5 (1,9)
nudności	2 (0,7)	2 (0,7)
biegunka	2 (0,7)	3 (1,1)
zaparcia	-	2 (0,7)
zapalenie jamy ustnej	-	2 (0,7)
wysypka	1 (0,3)	-
zmniejszony apetyt	-	3 (1,1)
ból mięśni	1 (0,3)	-
zapalenie tkanki płucnej	3 (1,0)	1 (0,4)
duszność	2 (0,7)	1 (0,4)
neuropatia obwodowa	-	3 (1,1)
niedokrwistość	1 (0,3)	7 (2,6)
neutropenia	-	73 (27,2)
gorączka neutropeniczna	-	26 (9,7)
leukopenia	-	22 (8,2)
zapalenie płuc	1 (0,3)	5 (1,9)
reakcje związane z infuzją	-	1 (0,4)
podwyższony poziom AlAT	-	1 (0,4)
podwyższony poziom AspAT	1 (0,3)	-
zmniejszona liczba neutrofilii	1 (0,3)	16 (6,0)
zmniejszona liczba białych krwinek	-	12 (4,5)

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 1-7 tygodni w grupie niwolumabu

oraz 1-2 tygodni w grupie docetakselu (endokrynologiczne ZN – ok. 12 tyg. w obu grupach; płucne ZN – odpowiednio 31 tyg. i 9 tyg.);

- w tygodniu 1 występuje maksymalna liczba pacjentów leczonych (pacjenci w stanie PFS z ryzykiem wystąpienia ZN).

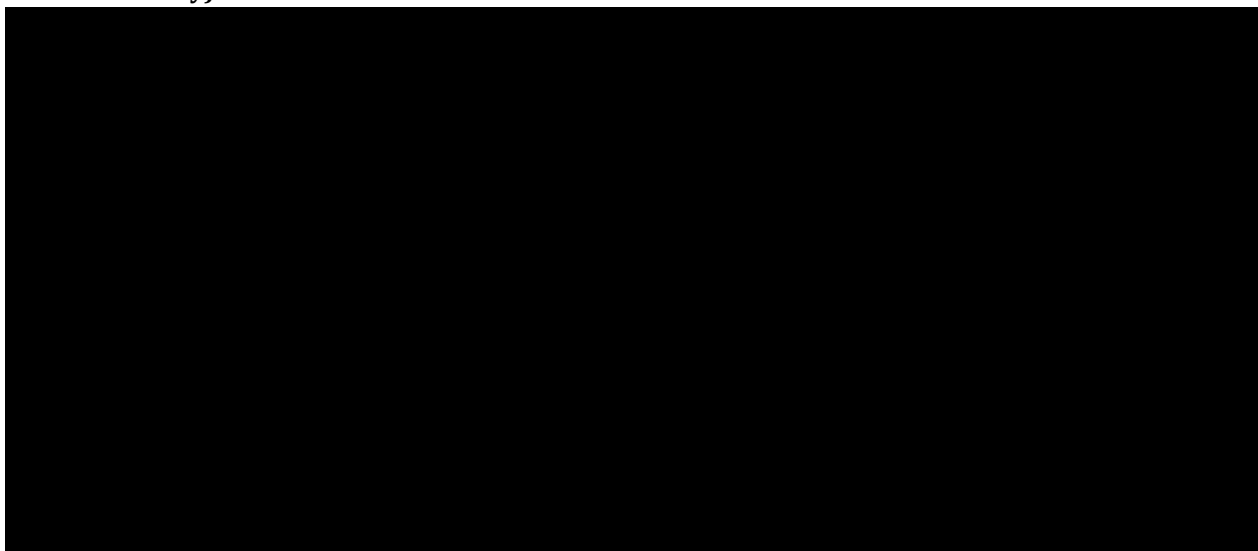
Należy zauważyć, że całkowity wpływ zdarzeń niepożądanych na ICER jest pomijalnie mały – oszacowano, że różnica kosztów w grupie niwolumabu i docetakselu wynosi <5%.

### 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 057 uzyskanymi w docelowej populacji chorych. W badaniu klinicznym CheckMate 057 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).

Najbardziej wiarygodne wyniki stanowią dane pochodzące z randomizowanego badania klinicznego, które posłużyło do parametryzacji wyników zdrowotnych w modelu, tj. badania CheckMate 057, zwłaszcza że w oszacowaniach uwzględniono zestawy użyteczności specyficzne dla populacji polskiej.<sup>15</sup>

Tab. 27. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 057 dla Polski (dane Wnioskodawcy).



W analizie podstawowej przyjęto takie same średnie użyteczności w grupie niwolumabu i docetakselu, co jest zgodne z podejściem stosowanym w innych modelach

ekonomicznych dla NDRP, natomiast w analizie wrażliwości testowano różne wartości użyteczności uzyskane w poszczególnych grupach (patrz tabela poniżej).

**Tab. 28. Wartości użyteczności stanu bez progresji i progresji choroby przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości z wykorzystaniem danych specyficznych dla Polski.**

Stan zdrowia	Niwolumab	Docetaksel
Analiza podstawowa		
██████████	████	████
████	████	████
██████████		
██████████	████	████
████	████	████
██████████		
██████████		
██████████		

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 6.4.2). Spośród odnalezionych badań, jedynie Asukai 2010 przeprowadzono w populacji chorych z wyłącznie niepłaskonabłonkowym NDRP. W związku z tym, wartości z tego badania wykorzystano w ramach analizy wrażliwości – przyjęto 0,66 dla stanu bez progresji choroby (średnia arytmetyczna dla odpowiedzi na leczenie i choroby stabilnej) oraz 0,47 dla stanu progresji choroby.

Ponadto, w modelu uwzględniono redukcję użyteczności w związku z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych – patrz tabela poniżej.

Nie odnaleziono wartości spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, takich jak obrzęk obwodowy, zapalenie błon śluzowych, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zmniejszony apetyt, ból mięśni, neuropatia obwodowa, leukopenia, reakcje związane z infuzją, zwiększony poziom ALAT, zwiększony poziom AspAT, zmniejszona liczba neutrofilów oraz zmniejszona liczba białych krwinek – w modelu założono brak redukcji użyteczności w związku z wystąpieniem wymienionych zdarzeń niepożądanych, co stanowi podejście konserwatywne, ze względu na większą częstość występowania tych zdarzeń w grupie docetakselu w porównaniu do grupy niwolumabu.

Zgodnie z założeniami autorów modelu w przypadku astenii przyjęto wartość dla zmęczenia, natomiast w przypadku zapalenia tkanki płucnej – dla neutropenii.<sup>19</sup>

Na podstawie wykluczonego z niniejszej analizy badania Shabaruddin 2013<sup>16</sup> zidentyfikowano 2 badania, w których raportowano wartości użyteczności dla niedokrwistości u chorych z rakiem – Lloyd 2008<sup>17</sup> i Ossa 2007<sup>18</sup>. Redukcję użyteczności



dla niedokrwistości obliczono poprzez odjęcie wartości użyteczności u osób z normalnym poziomem hemoglobiny od wartości użyteczności odpowiednio u osób z poziomem hemoglobiny < 8,0 g/dl (niedokrwistość 3 stopnia zgodnie z klasyfikacją CTCAE) lub ciężką niedokrwistością. W badaniu Lloyd 2008 redukcja użyteczności z powodu niedokrwistości wyniosła -0,125, natomiast w badaniu Ossa 2007 -0,38. Niedokrwistość 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.<sup>21</sup>

**Tab. 29. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.**

Zdarzenie niepożądane	Redukcja użyteczności	Źródło
zmęczenie	-0,07346	Nafees 2008 <sup>19</sup>
astenia	-0,07346 <sup>1</sup>	Nafees 2008 <sup>19</sup>
obrzęk obwodowy	0	założenie <sup>5</sup>
zapalenie błon śluzowych	0	założenie <sup>5</sup>
nudności	-0,04802	Nafees 2008 <sup>19</sup>
biegunka	-0,04680	Nafees 2008 <sup>19</sup>
zaparcia	0	założenie <sup>5</sup>
zapalenie jamy ustnej	0	założenie <sup>5</sup>
wysypka	-0,03248	Nafees 2008 <sup>19</sup>
zmniejszony apetyt	0	założenie <sup>5</sup>
ból mięśni	0	założenie <sup>5</sup>
zapalenie tkanki płucnej	-0,08973 <sup>2</sup>	Nafees 2008 <sup>19</sup>
duszność	-0,050	Doyle 2008 <sup>20</sup>
neuropatia obwodowa	0	założenie <sup>5</sup>
niedokrwistość	-0,125 <sup>3</sup>	Lloyd 2008
neutropenia	-0,08973	Nafees 2008 <sup>19</sup>
gorączka neutropeniczna	-0,09002	Nafees 2008 <sup>19</sup>
leukopenia	0	założenie <sup>5</sup>
zapalenie płuc	-0,008 <sup>4</sup>	Marti 2013 <sup>21</sup>
reakcje związane z infuzją	0	założenie <sup>5</sup>
podwyższony poziom ALAT	0	założenie <sup>5</sup>
podwyższony poziom AspAT	0	założenie <sup>5</sup>

Zdarzenie niepożądane	Redukcja użyteczności	Źródło
zmniejszona liczba neutrofilii	0	założenie <sup>5</sup>
zmniejszona liczba białych krwinek	0	założenie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> zgodnie z założeniami autorów modelu przyjęto jak dla zmęczenia;

<sup>2</sup> zgodnie z założeniami autorów modelu przyjęto jak dla neutropenii;

<sup>3</sup> odjęto wartość użyteczności u osób z normalnym poziomem hemoglobiny od wartości użyteczności u osób z poziomem hemoglobiny < 8,0 g/dl (niedokrwistość 3 stopnia zgodnie z klasyfikacją CTCAE);

<sup>4</sup> nie zidentyfikowano redukcji użyteczności związanej z wystąpieniem zapalenia płuc u chorych z NDRP, w związku z czym przyjęto za autorami modelu jedyną zidentyfikowaną wartość u dzieci przyjmujących szczepionkę przeciwko zakażeniom pneumokokowym;

<sup>5</sup> ze względu na brak danych.

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

Pacjenci, u których wystąpiła progresja mogą kontynuować leczenie po przerwaniu terapii niwolumabem/docetakselem. 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 wyników badania ankietowego na [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne wartości podane przez ekspertów, tj. [REDACTED] i [REDACTED].

Tab. 30. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie III linii po progresji choroby.

Lek	Po niwolumabie	Po docetakselu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Suma	100%	100%

### 6.3.8 Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

**Tab. 31. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.**

Lek	Dawka	Częstość	Źródło
<b>II linia</b>			
niwolumab	3 mg/kg	co 2 tyg.	ChPL <sup>5</sup> , Borghaei 2015 <sup>8</sup>
docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	ChPL <sup>22</sup> , Borghaei 2015 <sup>8</sup>
<b>III linia</b>			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

### 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 bezpośrednie 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 057 mediana wieku wyniosła 62 lata.

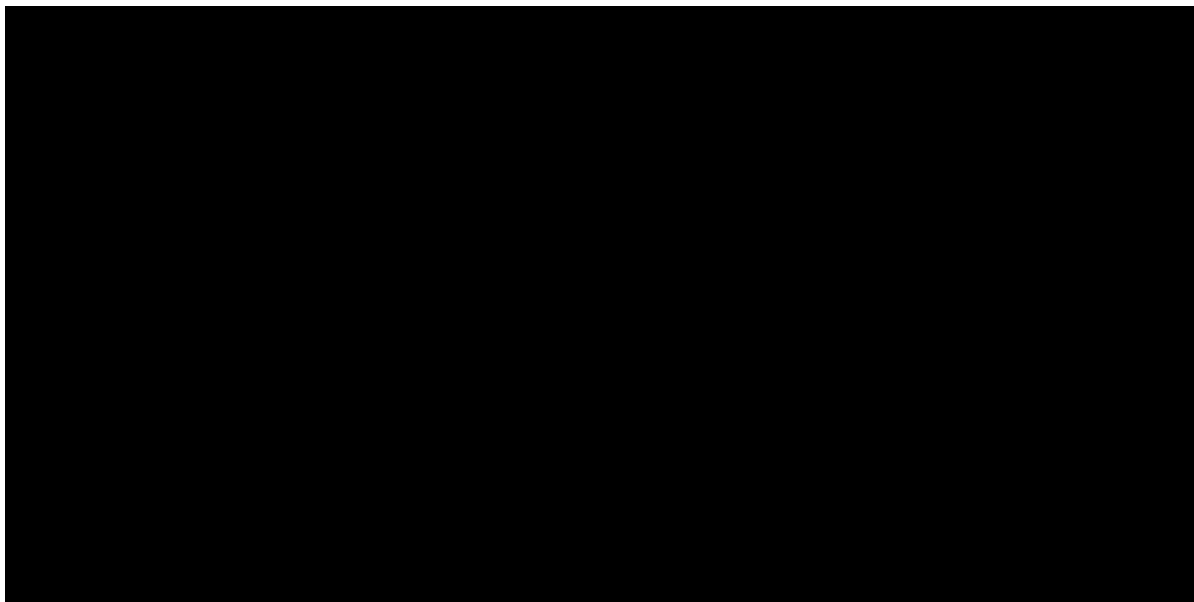
Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z rakiem płuca w Polsce – patrz aneks 12.1 i 12.2.

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 niepłaskonabłonkowym 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. 12.1.

Parametry dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym 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:



Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - niwolumabu – dane Wnioskodawcy;
  - leków refundowanych – obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na wrzesień-październik 2016<sup>4</sup>; koszty poszczególnych leków wazono liczbą sprzedanych opakowań na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. od lipca 2015 do maja 2016<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:
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>26</sup>;
  - chemioterapia – Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>27</sup>;
  - hospitalizacja – Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ<sup>28</sup> Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
  - programy lekowe - Zarządzenie nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>29</sup>;
  - świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie – Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>30</sup>;
  - opieka paliatywna i hospicyjna – Zarządzenie Nr 54/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.<sup>31</sup>

Wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ za 2016 rok – przyjęto średnią z 5 województw z ośrodków o najwyższej wartości kontraktów.<sup>32</sup>

Wyniki badania ankietowego przedstawiono w aneksie 12.2.

### 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 niepłaskonabłonkowym NDRP wchodzi [REDACTED] (patrz rozdz. 12.2.1).

Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 32. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).

NFZ	NFZ+pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3.9.2 Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Zgodnie z opinią ekspertów w skład najlepszej terapii wspomagającej (BSC) w przypadku chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP wchodzi [REDACTED] (patrz rozdz. 12.2.1).

Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Tab. 33. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (PLN/4 tyg.).

NFZ	NFZ+pacjent
[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3.9.3 Opieka końca życia

Zgodnie z opinią ekspertów w skład opieki końca życia w przypadku chorych z rakiem płuca wchodzi [REDACTED] (patrz rozdz. 12.2.1).

Na podstawie opinii ekspertów koszty opieki końca życia oszacowano na [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 34. Koszty opieki końca życia (PLN).**

NFZ	NFZ+pacjent
██████████	██████████

#### 6.3.9.4 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 ██████████ bez RSS, natomiast docetakselu – ██████████ z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 35. Koszty zakupu leków II i III (PLN/mg).**

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
<b>II linia</b>		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
docetaksel	5,55	5,55
<b>III linia</b>		
karboplatyna	0,25	0,25
gemcytabina	0,10	0,10
winorelbina, PLN/mg	7,03	7,03
paclitaksel, PLN/mg	0,85	0,85
docetaksel	5,55	5,55

#### 6.3.9.5 Koszty podania leków II i III linii

Zgodnie z opinią ekspertów ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████  
 ██████████

██████████ (patrz rozdz. 12.2.1)

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

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

Tab. 36. Koszty podania leków II i III linii (PLN/podanie).

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
II linia		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

### 6.3.9.6 Koszty monitorowania leczenia II i III linii

Ze względu na zbliżone zestawy badań w obowiązującym i wnioskowanym programie lekowy, dla niwolumabu przyjęto średnią z obowiązujących ryczałtów dla pemetreksedu, erlotynibu/gefitynibu i afatynibu, zgodnie z Zarządzeniem nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z opinią ekspertów leczenie lekami z katalogu C ██████████  
██████████ (patrz rozdz. 12.2.3).

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 ██████████ z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, natomiast docetakselu – ██████████.

**Tab. 37. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).**

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
II linia		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
III linia		
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

### 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. 12.2.4.

**Tab. 38. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia (PLN/zdarzenie).**

Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ+pacjent
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	39,52	41,84
obrzęk obwodowy	1100,84	1101,55
zapalenie błon śluzowych	59,37	73,09
nudności	52,76	68,19
biegunka	322,74	325,39
zaparcia	15,40	605,55
zapalenie jamy ustnej	71,56	96,31
wysypka	8,19	16,91
zmniejszony apetyt	35,11	37,54
ból mięśni	44,16	159,85
zapalenie tkanki płucnej	860,78	866,01
duszność	342,17	342,94
neuropatia obwodowa	423,71	423,95
niedokrwistość	4317,38	4317,38
neutropenia	96,38	102,29
gorączka neutropeniczna	3114,22	3341,17



Zdarzenie niepożądane	NFZ	NFZ+pacjent
leukopenia	48,17	48,51
zapalenie płuc	223,82	304,71
reakcje związane z infuzją	8,78	11,95
podwyższony poziom ALAT	126,99	130,07
podwyższony poziom AspAT	126,99	130,07
zmniejszona liczba neutrofilii	96,38	102,29
zmniejszona liczba białych krwinek	96,38	102,29

### 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. 39. Podsumowanie parametrów klinicznych.**

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	4
model OS	DOC: rozkład uogólniony gamma NIVO: rozkład log-normalny	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.1
model PFS	DOC: rozkład log-normalny NIVO: krzywa sklejana szans z 1 węzłem	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	6.3.2

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
czas leczenia	do progresji choroby	CheckMate 057 <sup>8</sup> (na podstawie krzywej PFS), zgodnie z treścią programu lekowego	6.3.3
masa ciała pacjentów	████	średnia wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4
powierzchnia ciała pacjentów	████		6.3.4
zdarzenia niepożądane	związane z leczeniem 3-4 stopnia	CheckMate 057 <sup>8</sup>	6.3.5
użyteczność stanu bez progresji	████	CheckMate 057 (dane nieopublikowane), Golicki 2010 <sup>15</sup>	6.3.6
użyteczność stanu progresji	████		6.3.6
redukcja użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	-0,72670 łącznie	Nafees 2008 <sup>19</sup> , Marti 2013 <sup>21</sup> , Lloyd 2008 <sup>17</sup> , Doyle 2008 <sup>20</sup>	6.3.6
leczenie III linii	██	opinia ekspertów	6.3.7
długość leczenia III linii	████	opinia ekspertów	6.3.7
stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTM <sup>1</sup>	6.3.10

**Tab. 40. Podsumowanie parametrów kosztowych.**

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt monitorowania choroby przed progresją		
PLN/4 tyg.	████	████
Koszt najlepszej terapii wspomagającej		
PLN/4 tyg.	████	████
Koszt opieki końca życia		
PLN	████	████
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
niwolumab (z RSS) – II linia	████	████
niwolumab (bez) – II linia	████	████
docetaksel – II linia	██	██
karboplatyna – III linia	██	██
gemcytabina – III linia	██	██
winorelbina – III linia	██	██
paklitaksel – III linia	██	██
docetaksel – III linia	██	██
Koszt podania leków, PLN/podanie		
niwolumab – II linia	████	████

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
docetaksel – II linia	████	████
karboplatyna – III linia	████	████
gemcytabina – III linia	████	████
winorelbina- III linia	████	████
paklitaksel – III linia	████	████
docetaksel – III linia	████	████
Koszt monitorowania leczenia, PLN/4 tyg.		
niwolumab – II linia	████	████
docetaksel – II linia	████	████
karboplatyna – III linia	████	████
gemcytabina – III linia	████	████
winorelbina- III linia	████	████
paklitaksel – III linia	████	████
docetaksel – III linia	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
zmęczenie	8,75	8,75
astenia	39,52	41,84
obrzęk obwodowy	1100,84	1101,55
zapalenie błon śluzowych	59,37	73,09
nudności	52,76	68,19
biegunka	322,74	325,39
zaparcia	15,40	605,55
zapalenie jamy ustnej	71,56	96,31
wysypka	8,19	16,91
zmniejszony apetyt	35,11	37,54
ból mięśni	44,16	159,85
zapalenie tkanki płucnej	860,78	866,01
duszność	342,17	342,94
neuropatia obwodowa	423,71	423,95
niedokrwistość	4317,38	4317,38
neutropenia	96,38	102,29
gorączka neutropeniczna	3114,22	3341,17
leukopenia	48,17	48,51
zapalenie płuc	223,82	304,71
reakcje związane z infuzją	8,78	11,95

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
podwyższony poziom AlAT	126,99	130,07
podwyższony poziom AspAT	126,99	130,07
zmniejszona liczba neutrofilii	96,38	102,29
zmniejszona liczba białych krwinek	96,38	102,29

## 6.4 Walidacja modelu

Wybór parametrycznych krzywych przeżycia walidowano poprzez porównanie z wynikami badania CheckMate 057 i CheckMate 003 – wykazano, że modele pasują do krzywych Kaplana-Meiera opracowanych na podstawie wyników badań.

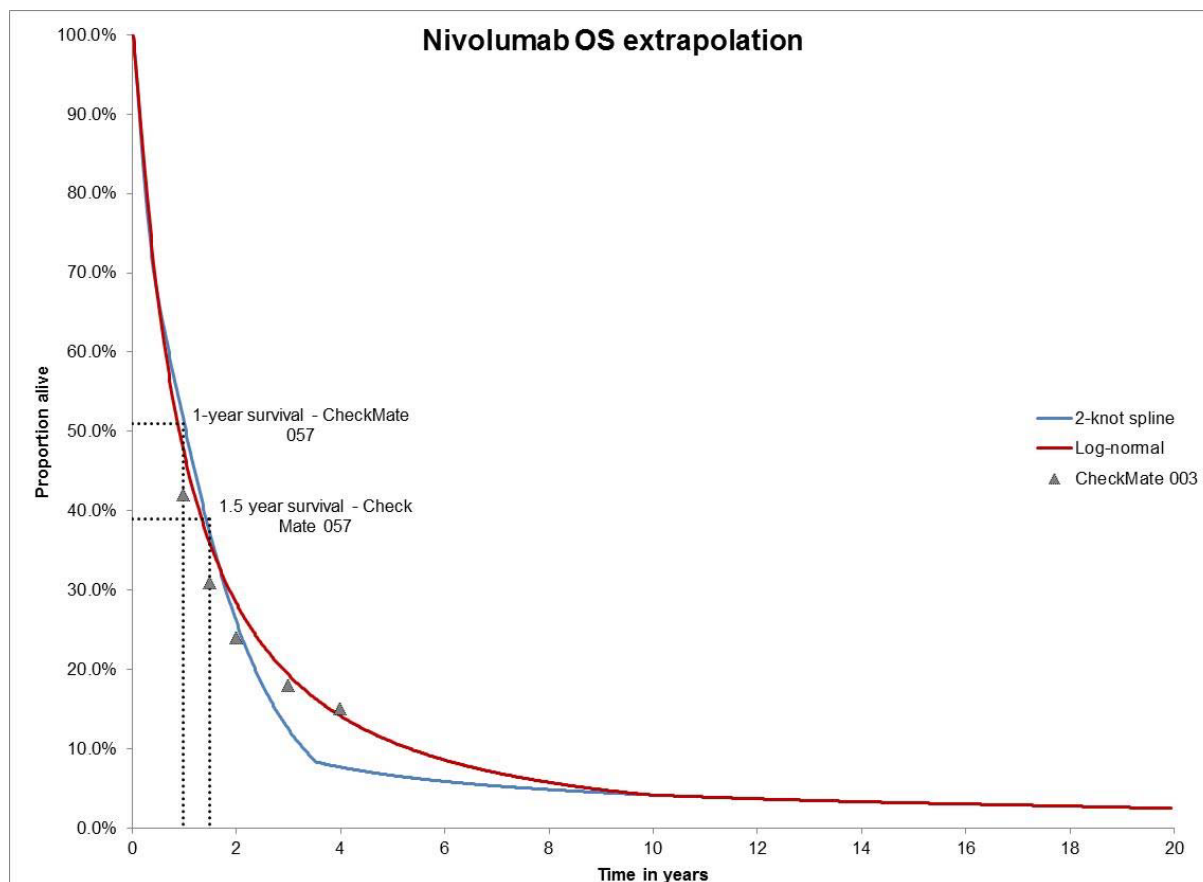
**Tab. 41. Walidacja parametrycznych krzywych przeżycia dla OS (populacja całkowita).**

Parametr	Model	Odsetek chorych, którzy przeżyli									Mediana OS, mies.	Średnia OS, mies.
		1 rok	1,5 roku	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat		
DOC, OS	uogólniony gamma	40%	23%	14%	5%	2%	1%	0%	0%	0%	9,2	13,0
	krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	39%	23%	15%	6%	3%	2%	0%	0%	0%	9,2	13,6
NIVO, OS	log-normalny	47%	36%	28%	19%	14%	11%	4%	2%	2%	10,9	27,0
	krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	51%	37%	26%	12%	8%	7%	4%	3%	2%	12,4	24,1
CheckMate 057	NIVO	47%	36%	29%	22%	16%	12%	6%	3%	2%	10,9	29,0
	DOC	40%	23%	14%	9%	6%	5%	2%	1%	0%	9,2	17,2
CheckMate 003	NIVO	51%	39%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	12,2	bd

**Tab. 42. Walidacja parametrycznych krzywych przeżycia dla PFS (populacja całkowita).**

Parametr	Model	Odsetek chorych, którzy przeżyli bez progresji choroby lub zgonu									Mediana PFS, mies.	Średnia PFS, mies.
		1 rok	1,5 roku	2 lata	3 lata	4 lata	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat		
DOC, PFS	log-normalny	9%	4%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3,8	5,5
	krzywa sklejana szans z 2 węzłami	8%	2%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	4,1	5,4
NIVO, PFS	krzywa sklejana szans z 1 węzłem	18%	14%	12%	9%	8%	7%	4%	3%	2%	3,0	16,6
	krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	18%	14%	12%	9%	8%	7%	4%	2%	2%	3,0	15,6
CheckMate 057	NIVO	19%	16%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,3	bd
	DOC	8%	3%	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	4,2	bd
CheckMate 003	NIVO	22%	bd	9%	5%	bd	bd	bd	bd	bd	2,3	bd

Ryc. 15. Walidacja parametrycznych modeli przeżycia OS w grupie niwolumabu na podstawie min. 18 miesięcznej obserwacji w badaniu CheckMate 057 vs 4-letnie przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 003.



W czasie opracowywania modelu konsultowano się z zewnętrznymi ekspertami klinicznymi i specjalistami ds. ekonomiki zdrowia:

- 3 spotkania/warsztaty doradcze z 7 specjalistami ds. ekonomiki zdrowia z 5 krajów Unii Europejskiej (Wielka Brytania, Włochy, Hiszpania, Francja i Szwecja) w celu zwalidowania kluczowych wartości wejściowych do modelu oraz określenia scenariusza podstawowego dla poszczególnych krajów;
- 1 spotkanie/warsztat doradczy w Wielkiej Brytanii z 4 specjalistami ds. ekonomiki zdrowia i 3 ekspertami klinicznymi reprezentującymi NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) i SMC (*Scottish Medicines Consortium*) w celu zwalidowania kluczowych wartości wejściowych do modelu oraz określenia scenariusza podstawowego dla poszczególnych agencji HTA w Wielkiej Brytanii;
- konsultacje *ad-hoc* z panelem doradczym firmy Parexel składającym się ze specjalistów ds. ekonomiki zdrowia.

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych

ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy wyniki wydają się uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 6.4.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 6.4.2).

#### **6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych**

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.3.

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 niepłaskonabłonkowym 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 niepłaskonabłonkowym 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 27 czerwca 2016 r. nie zidentyfikowano badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 8 września 2016 r. i zidentyfikowano jedną analizę użyteczności kosztów oceniającą stosowanie niwolumabu w porównaniu do docetakselu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP po wcześniejszej chemioterapii.

W analizie Matter-Walstra 2016<sup>35</sup> jest autorską analizą kosztów użyteczności przygotowana pod kątem szwajcarskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu podstawowym choroby leczeni niwolumabem zyskiwali 0,69 QALY przy kosztach 66 208 CHF i w porównaniu do DOC, gdzie zyskiwano 0,53 QALY przy kosztach 37 618 CHF. ICUR dla analizy podstawowej wyniósł 177 478 CHF/QALY. Analiza wykazała, że oznaczanie



statusu PD-L1 i leczenie niwolumabem tylko chorych PD-L1+ wiąże się ze średnimi większymi kosztami, ale również z większą skutecznością niż leczenie wszystkich chorych niwolumabem. Autorzy wnioskuje, że przy przyjętych założeniach cenowych stosowanie niwolumabu nie spełnia kryterium kosztowej efektywności. Należy jednak wskazać, że model (zgodnie z wnioskami autorów) jest wrażliwy na przyjęte wartości użyteczności przy czym bazuje na użytecznościach z badania Borget 2012<sup>36</sup> gdzie nie były wyróżnione użyteczności specyficzne dla raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy, co jest ograniczeniem analizy.

Zgodnie z analizą złożoną do TLV (*The Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*) koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii leczonych niwolumabem w porównaniu do docetakselu wyniósł 630 tys. SEK/QALY (leczenie przez maksymalnie 22,5 mies.) oraz 1,07 mln SEK (leczenie do wystąpienia progresji choroby) w horyzoncie 15 lat. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa, w którym uwzględniono dane na temat skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa stosowania i użyteczności stanów zdrowia pochodzące z badania CheckMate 057.<sup>37</sup> Analiza decyzji TLV wydanych w latach 2005-2011 wykazała, że leki w Szwecji są refundowane nawet przy współczynniku ICUR na poziomie ponad 1 mln SEK.<sup>38</sup> W związku z tym uznano, że terapia niwolumabem może być rozważana w Szwecji, jako kosztowo-efektywna.

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

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</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 12.4.

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 niepłaskonabłonkowym 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 lub leczeni w ramach I linii oraz analizy oceniające metody diagnostyczne;
- specyficzne subpopulacje chorych, np. wyłącznie pacjenci z mutacją genu ALK/EGFR, wyłącznie płaskonabłonkowy 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 27 czerwca 2016 r. (aktualizacja wyszukiwania 8 września 2016 r.) zidentyfikowano 74 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 10 opublikowanych badań opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Dodatkowo, włączono 3 badania przeprowadzone w innych populacjach chorych raportujące redukcję użyteczności z powodu wystąpienia niedokrwistości i zapalenia płuc – patrz rozdz. 6.4.2.2.

#### **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 podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu CheckMate 057 dla docelowej populacji chorych, które stanowią najbardziej wiarygodne dane dla analizowanej populacji chorych – nie tylko dotyczą niepłaskonabłonkowego NDRP, ale również zostały oszacowane z wykorzystaniem wartości użyteczności specyficznych dla populacji polskiej – patrz rozdz. 6.3.6.

Spośród odnalezionych badań, jedynie *Asukai 2010* przeprowadzono w populacji chorych z wyłącznie niepłaskonabłonkowym NDRP. W związku z tym, wartości z tego badania

wykorzystano w ramach analizy wrażliwości – przyjęto 0,66 dla stanu bez progresji choroby (średnia arytmetyczna dla odpowiedzi na leczenie i choroby stabilnej) oraz 0,47 dla stanu progresji choroby.

**Tab. 43. 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
Asukai 2010	SG	zaawansowany lub przerzutowy <b>niepłaskonabłonkowy</b> NDRP	choroba stabilna	0,65
			odpowiedź na leczenie	0,67
			progresja choroby	0,47
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

Badanie	Metoda pomiaru	Populacja	Stan zdrowotny	Użyteczność
Grutters 2010	EQ-5D	NDRP	choroba stabilna	0,626
			choroba stabilna + kaszel	0,580
			choroba stabilna + duszność	0,576
			choroba stabilna + ból	0,557
			choroba stabilna + kaszel, duszność, ból	0,461
			ogółem	średnia: 0,74, mediana: 0,80
Lewis 2010		zaawansowany NDRP	odpowiedź na leczenie	mediana: 0,81
			odpowiedź na leczenie + duszność $\geq 3$ stopnia	mediana: 0,52
			stan bez progresji – terapia doustna	0,451
Nafees 2016	EQ-5D, VAS, TTO	zaawansowany, przerzutowy NDRP	stan bez progresji – terapia dożylna	0,426
			progresja choroby	0,217
			choroba stabilna	0,754
Nafees 2008	VAS, SG	zaawansowany, przerzutowy NDRP	odpowiedź na leczenie	0,773
			progresja choroby	0,095
			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 6 badań z udziałem chorych z NDRP, w których przedstawiono oszacowania utraty użyteczności dla zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia uwzględnionych w modelu.

Zgodnie z założeniami autorów modelu w przypadku astenii przyjęto wartość dla zmęczenia, natomiast w przypadku zapalenia tkanki płucnej – dla neutropenii.<sup>19</sup>

Na podstawie wykluczonego z niniejszej analizy badania *Shabaruddin 2013*<sup>16</sup> zidentyfikowano 2 badania, w których raportowano wartości użyteczności dla niedokrwistości u chorych z rakiem – *Lloyd 2008*<sup>17</sup> i *Ossa 2007*<sup>18</sup>. Redukcję użyteczności dla niedokrwistości obliczono poprzez odjęcie wartości użyteczności u osób z normalnym poziomem hemoglobiny od wartości użyteczności odpowiednio u osób z poziomem hemoglobiny < 8,0 g/dl (niedokrwistość 3 stopnia zgodnie z klasyfikacją CTCAE) lub ciężką niedokrwistością. W badaniu *Lloyd 2008* redukcja użyteczności z powodu niedokrwistości wyniosła -0,125, natomiast w badaniu *Ossa 2007* -0,38. Niedokrwistość 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>21</sup>

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

W badaniach *Chouaid 2013* 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. 44. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych.**

Badanie	Araujo 2008	Asukai 2010	Doyle 2008	Lewis 2010	Nafees 2016	Nafees 2008	Lloyd 2008	Ossa 2007	Marti 2013
Metoda	EQ-5D VAS	SG	SG	EQ-5D	EQ-5D, VAS, TTO	VAS, SG	VAS, SG, TTO	TTO	VAS, SG
Populacja	przerzutowy NDRP	zaawansowany lub przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP	zaawansowany, przerzutowy NDRP	zaawansowany NDRP	przerzutowy NDRP	NDRP; bd	Niedokrwiistość związana z chemioterapią	Niedokrwiistość związana z chemioterapią	Szczepionka przeciwko zakażeniom pneumokokowym
Zmęczenie		-0,07		brak redukcji	-0,29	-0,07346			
Astenia									
Obrzęk obwodowy									
Zapalenie błon śluzowych									
Nudności	0,315	-0,045*		0,32	-0,20*	-0,04802*			
Biegunka	0,325	-0,04		0,32	-0,22	-0,0468			
Zaparcia									
Zapalenie jamy ustnej	0,321			0,32					
Wysypka	0,403	-0,03		0,4	-0,15	-0,03248			
Zmniejszony apetyt									
Ból mięśni									
Zapalenie tkanki płucnej									
Duszność			-0,05						
Neuropatia obwodowa	0,306			0,31					
Niedokrwiistość							-0,125	-0,38**	
Neutropenia	0,324	-0,09		0,32	-0,35	-0,08973			
Gorączka neutropeniczna	0,194	-0,09		0,19	-0,47	-0,09002			

Badanie	Araujo 2008	Asukai 2010	Doyle 2008	Lewis 2010	Nafees 2016	Nafees 2008	Lloyd 2008	Ossa 2007	Marti 2013
Leukopenia									
Zapalenie płuc									-0,008
Reakcje związane z infuzją									
Zwiększona aktywność ALAT									
Zwiększona aktywność AspAT									
Zmniejszona liczba neutrofilii									
Zmniejszona liczba białych krwinek									

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; \*\* ciężka niedokrwistość.



## 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 3-4 stopnia, rodzaj i długość leczenia III linii, a także parametry kosztowe.

W scenariuszu 4A. przedstawiono wyniki uwzględniające leczenie do maksymalnie 96 tyg. (lub progresji jeśli nastąpiła wcześniej; patrz rozdz. 6.3.3). W scenariuszu 11. przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych bez mutacji genu EGFR.

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 kompleksowej 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. 45. 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
1	horyzont czasowy	20 lat	dożywotni	10 lat	założenie	4
2	rozkład OS	docetaksel: uogólniony gamma	najlepsze dopasowanie, kliniczna wiarygodność	docetaksel: krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	dobre dopasowanie	6.3.1
3	rozkład PFS	niwolumab: rozkład log-normalny	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	najlepsze dopasowanie	6.3.2
		docetaksel: rozkład log-normalny	dobre dopasowanie, kliniczna wiarygodność	docetaksel: krzywa sklejana szans z 2 węzłami	najlepsze dopasowanie	
4A	czas leczenia NIVO	do progresji (PFS)	CheckMate 057 <sup>8</sup>	96 tygodni	CheckMate 003 <sup>13</sup>	6.3.3
4B				do przerwania leczenia (TTD): docetaksel: uogólniony gamma niwolumab: krzywa sklejana szans z 1 węzłem	CheckMate 057 <sup>8</sup>	
4C				do przerwania leczenia (TTD): docetaksel: rozkład gamma niwolumab: krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	CheckMate 057 <sup>8</sup>	
5A	masa ciała pacjentów	■	średnia wartość wskazana przez ekspertów	■	najniższa wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4, 12.1
5B				■	najwyższa wartość wskazana przez ekspertów	

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
6	powierzchnia ciała pacjentów		średnia wartość wskazana przez ekspertów		najniższa wartość wskazana przez ekspertów	6.3.4, 12.1
7A	użyteczności w stanie PF i PD	takie same w grupie NIVO i DOC	CheckMate 057 <sup>8</sup> (dane nieopublikowane), Golicki 2010 <sup>15</sup>	różne w grupie NIVO i DOC	CheckMate 057 <sup>8</sup> (dane nieopublikowane), Golicki 2010 <sup>15</sup>	6.3.6
7B				takie same w grupie NIVO i DOC	Asukai 2010	
7C	redukcja użyteczności z powodu ZN	-0,72670 łącznie	Nafees 2008 <sup>19</sup> , Marti 2013 <sup>21</sup> , Lloyd 2008 <sup>17</sup> , Doyle 2008 <sup>20</sup>	0	założenie konserwatywne	
8A	leczenie III linii	tak	opinia ekspertów	nie (tylko BSC)	założenie	6.3.7
8B	długość leczenia III linii		średnia wartość wskazana przez ekspertów		najniższa wartość wskazana przez ekspertów	
8C					najwyższa wartość wskazana przez ekspertów	
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	wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	5% koszty i efekty	wytyczne AOTMiT <sup>1</sup>	6.3.10
10B				0% koszty i efekty		
10C				5% koszty i 0% efekty		
11	populacja	pełna populacja z badania	CheckMate 057 <sup>8</sup>	populacja bez mutacji EGFR	CheckMate 057 <sup>8</sup>	

## 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. 46. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.**

Kategoria parametru	Parametry	Rozkład
dane kliniczne	rozkłady OS i PFS	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 wniosek 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 prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **125 955 PLN/QALY**<sup>39</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 innym niż płaskonabłonkowy zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,93 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,81 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 prawie rok, co jest znaczącą poprawą, zważywszy na zawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

Tab. 47. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,640	0,826	0,814
LYG	1,995	1,063	0,932

**Tab. 48. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.**

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

**Tab. 49. 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 4A) do ██████████ (wariant 7B) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od ██████████ (wariant 4A) do ██████████ (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma ██████████ (redukcja współczynników ICER i ICUR o 50%), wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz alternatywne wartości użyteczności (nie pochodzących z dedykowanego badania dla niwolumabu).

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

**Tab. 50. 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	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████
█	████████	████	████████	████	████	████████	████

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

### 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 – 0,84. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ■

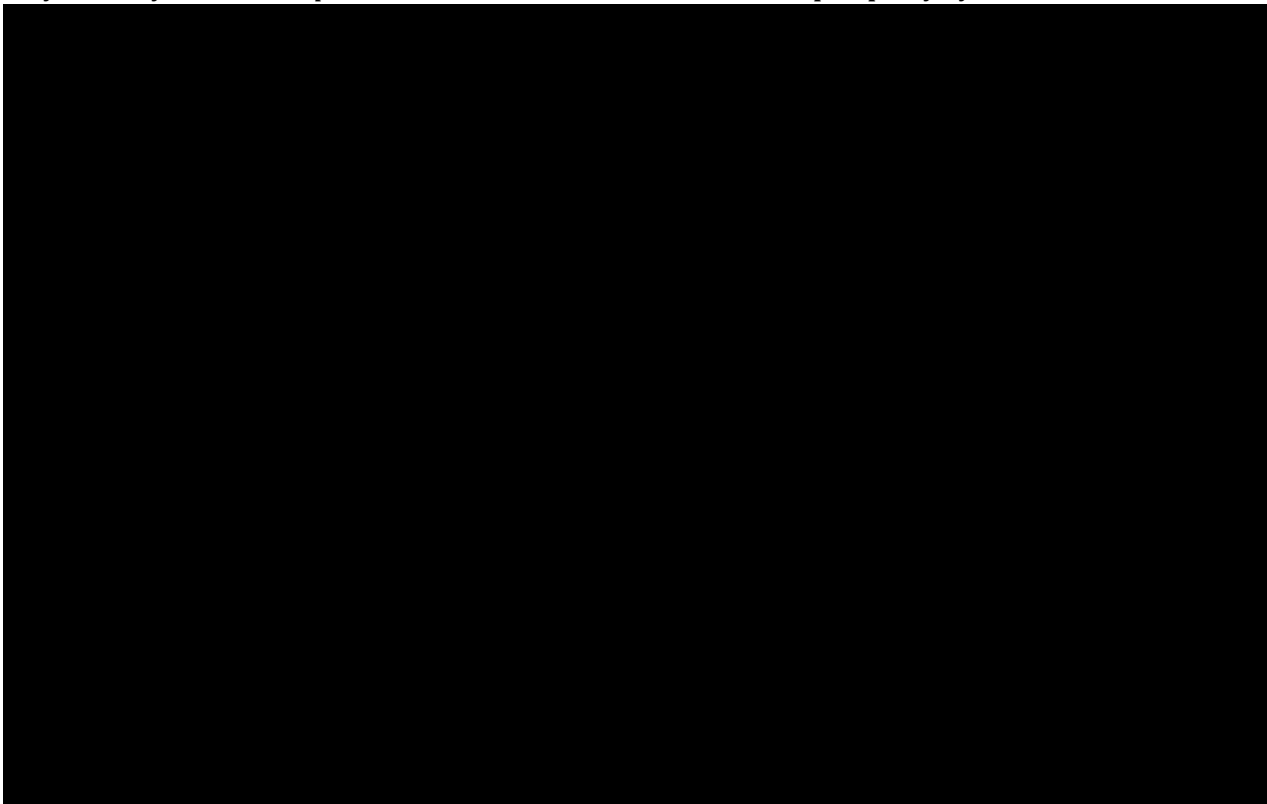
Tab. 51. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.

	Niwolumab średnia	Docetaksel średnia	Różnica
Koszty, PLN	■	■	■
QALY	1,69	0,84	0,84
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.

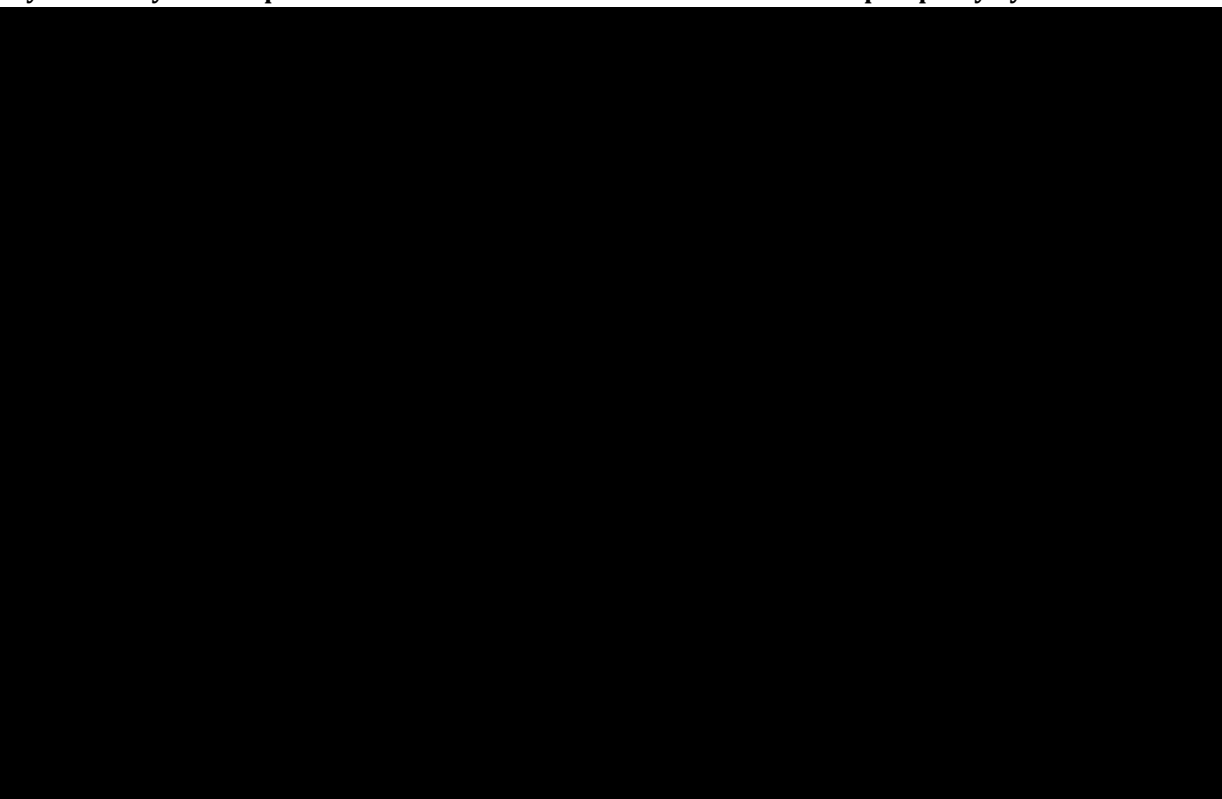


**Ryc. 16. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.**



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. 17. 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 wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ z RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] PLN za opakowanie 100 mg (redukcja o 75% względem ceny wyjściowej).

Tab. 52. 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	
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█
■	█	█	█	█	█

## 7.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

### 7.2.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,93 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,81 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 █), 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 prawie rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

**Tab. 53. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,640	0,826	0,814
LYG	1,995	1,063	0,932

**Tab. 54. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

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

**Tab. 55. 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 4A) do [REDACTED] (wariant 7B) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [REDACTED] (wariant 4A) do [REDACTED] (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma [REDACTED] (redukcja współczynników ICER i ICUR o 50%), wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz alternatywne wartości użyteczności (nie pochodzących z dedykowanego badania dla niwolumabu).

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

**Tab. 56. 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
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							

**7.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości**

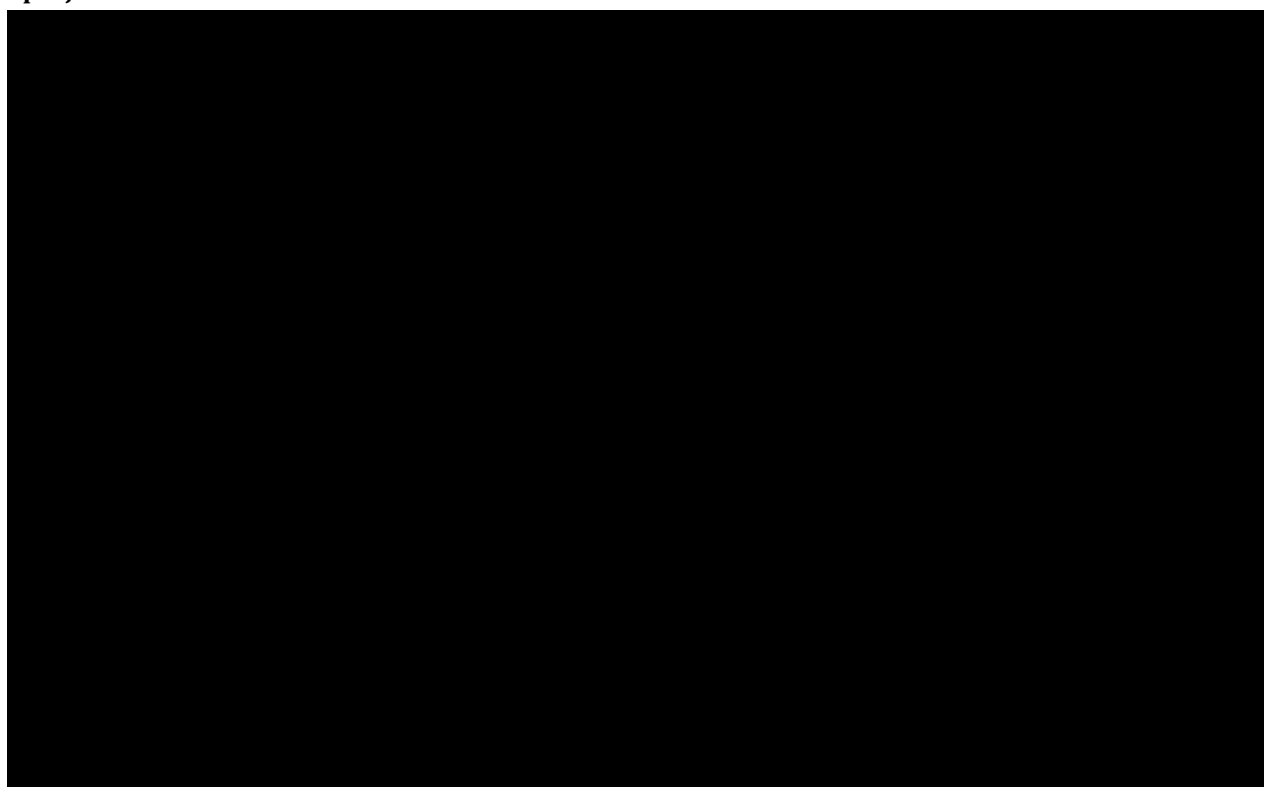
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wyniosła [redacted] natomiast średnia różnica QALY – 0,83. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

**Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**

	Niwolumab średnia	Docetaksel średnia	Różnica
Koszty, PLN	████████	████████	████████
QALY	1,67	0,84	0,83
ICUR, PLN/QALY			████████

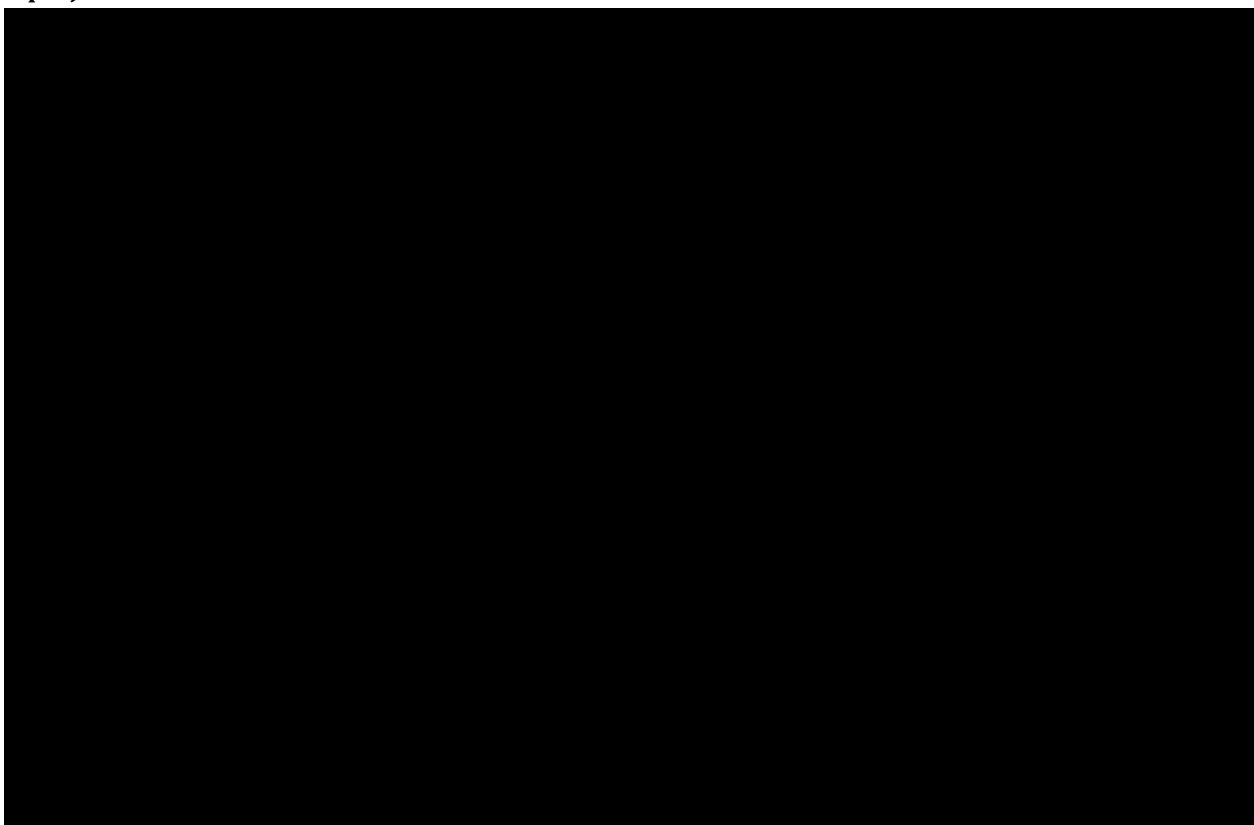
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

**Ryc. 18. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.**



prawdopodobieństwo kosztowej efektywności niwolumabu dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągnięte powyżej progu opłacalności zdefiniowanego przez AOTMiT.

**Ryc. 19. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. 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] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o 75% względem ceny wyjściowej).





## 8 Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

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

Prezentowano 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 innym niż płaskonabłonkowy zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,93 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,81 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 docetaksem stosowanie niwolumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów o prawie rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

Tab. 59. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,640	0,826	0,814
LYG	1,995	1,063	0,932

Tab. 60. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.

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

**Tab. 61. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.**

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

### 8.1.2 Determisticzna analiza wrażliwości

Determisticzną 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-żyteczności w zakresie od [redacted] (wariant 4A) do [redacted] (wariant 7B) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [redacted] (wariant 4A) do [redacted] (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności ma [redacted] (redukcja współczynników ICER i ICUR o ponad 50%), wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz alternatywne wartości użyteczności (nie pochodzących z dedykowanego badania dla niwolumabu).

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

**Tab. 62. Wyniki determisticznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.**

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-żyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

### 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

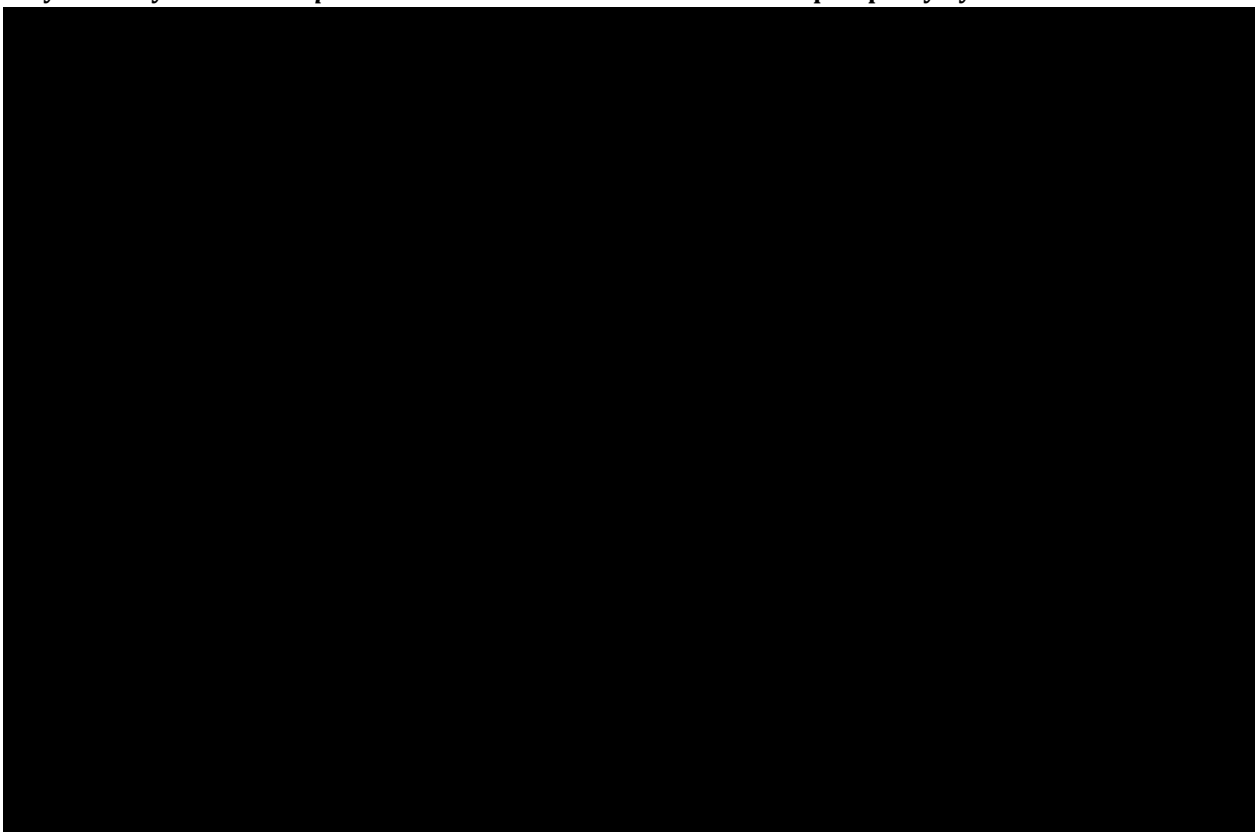
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1 000 iteracji) wskazały, że w 20-letnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem wyniosła ■■■■■■, natomiast średnia różnica QALY – 0,83. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł ■■■■■■

Tab. 63. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez RSS.

	Niwolumab średnia	Docetaxel średnia	Różnica
Koszty, PLN	■■■■■	■■■■■	■■■■■
QALY	1,68	0,85	0,83
ICUR, PLN/QALY			■■■■■

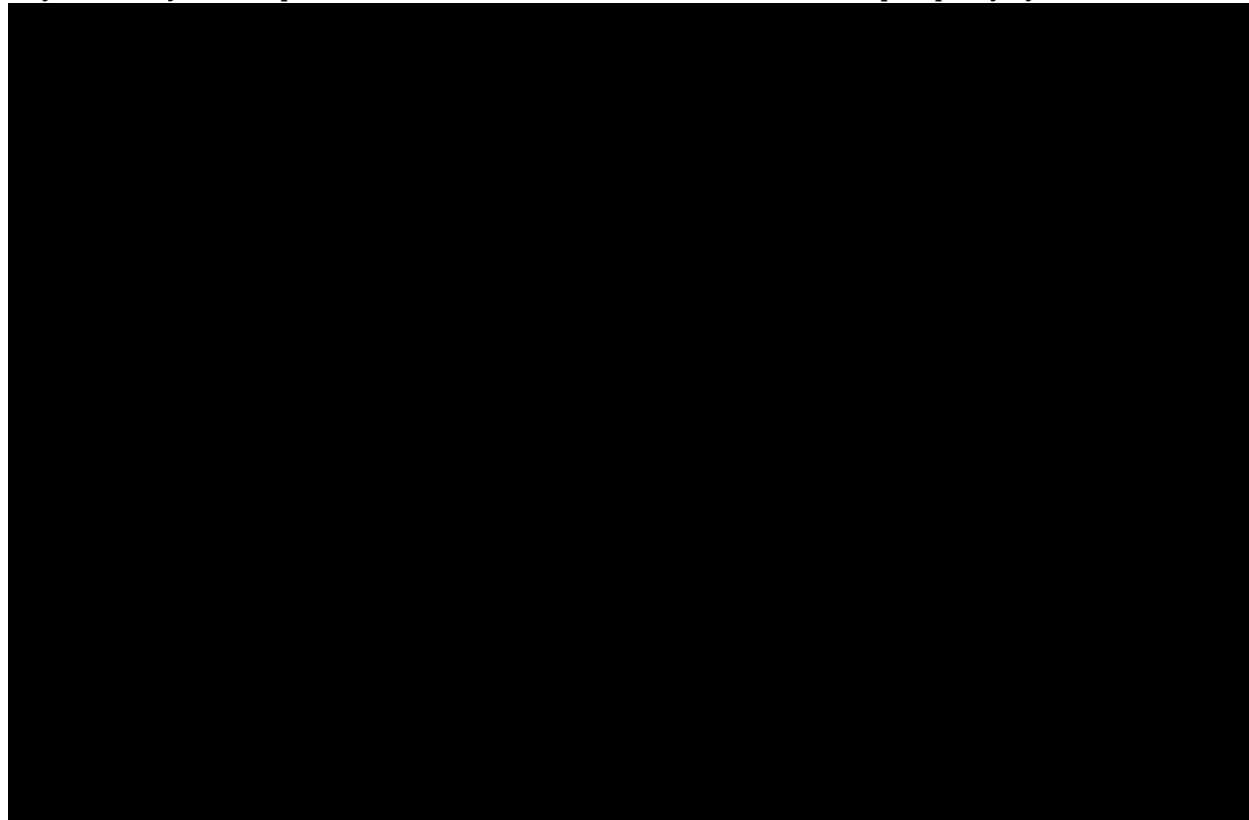
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

Ryc. 20. 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. 21. 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 wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ i bez RSS, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto niwolumabu obniżyć do [REDACTED] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o 80% względem ceny wyjściowej).

Tab. 64. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.		Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.		Zmiana, %
	40 mg	100 mg	40 mg	100 mg	
1	████████	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████	████████	████████
5	████████	████████	████████	████████	████████
6	████████	████████	████████	████████	████████
7	████████	████████	████████	████████	████████
8	████████	████████	████████	████████	████████
9	████████	████████	████████	████████	████████
10	████████	████████	████████	████████	████████
11	████████	████████	████████	████████	████████
12	████████	████████	████████	████████	████████
13	████████	████████	████████	████████	████████
14	████████	████████	████████	████████	████████
15	████████	████████	████████	████████	████████
16	████████	████████	████████	████████	████████
17	████████	████████	████████	████████	████████
18	████████	████████	████████	████████	████████
19	████████	████████	████████	████████	████████
20	████████	████████	████████	████████	████████
21	████████	████████	████████	████████	████████
22	████████	████████	████████	████████	████████
23	████████	████████	████████	████████	████████
24	████████	████████	████████	████████	████████
25	████████	████████	████████	████████	████████
26	████████	████████	████████	████████	████████
27	████████	████████	████████	████████	████████
28	████████	████████	████████	████████	████████
29	████████	████████	████████	████████	████████
30	████████	████████	████████	████████	████████
31	████████	████████	████████	████████	████████
32	████████	████████	████████	████████	████████
33	████████	████████	████████	████████	████████
34	████████	████████	████████	████████	████████
35	████████	████████	████████	████████	████████
36	████████	████████	████████	████████	████████
37	████████	████████	████████	████████	████████
38	████████	████████	████████	████████	████████
39	████████	████████	████████	████████	████████
40	████████	████████	████████	████████	████████

## 8.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

### 8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy zastosowanie niwolumabu pozwala na wydłużenie życia o 0,93 lat (wartość zdyskontowana) oraz 0,81 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 ██████████), 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 [REDAKTOWANE]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu docetakselu przez niwolumab wynosi [REDAKTOWANE]. 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 wydłużyła oczekiwane przeżycie pacjentów o prawie rok, co jest znaczącą poprawą zważywszy na zaawansowanie choroby (NDRP nieoperacyjny lub z przerzutami).

**Tab. 65. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.**

Parametr	NIVO	DOC	NIVO vs DOC
QALY	1,640	0,826	0,814
LYG	1,995	1,063	0,932

**Tab. 66. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

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

**Tab. 67. 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	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 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 [REDAKTOWANE] (wariant 4A) do [REDAKTOWANE] (wariant 7B) oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od [REDAKTOWANE] (wariant 4A) do [REDAKTOWANE] (wariant 2).

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma [REDAKTOWANE] (redukcja współczynników ICER i ICUR o ponad 50%), wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz alternatywne wartości użyteczności (nie pochodzących z dedykowanego badania dla niwolumabu).

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



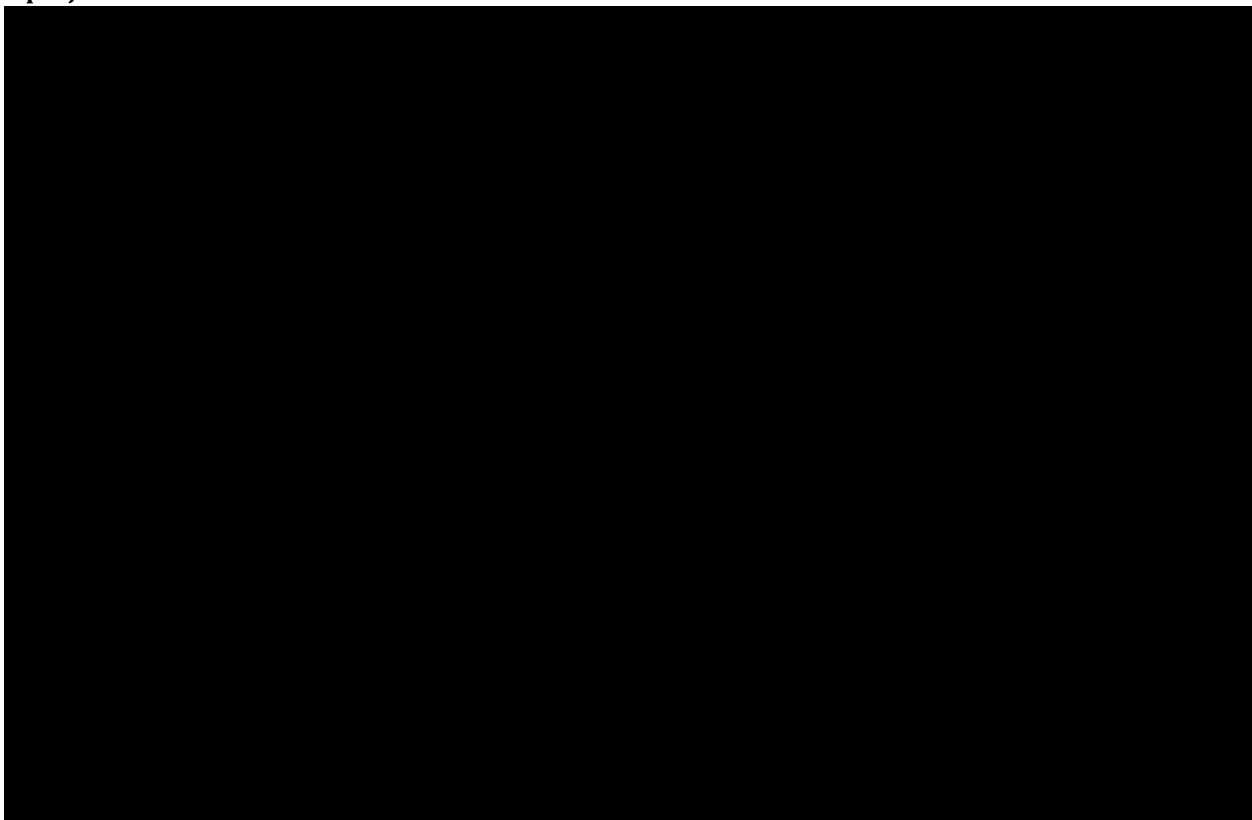


**Tab. 69. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.**

	Niwolumab średnia	Docetaksel średnia	Różnica
Koszty, PLN	█	█	█
QALY	1,68	0,84	0,84
ICUR, PLN/QALY			█

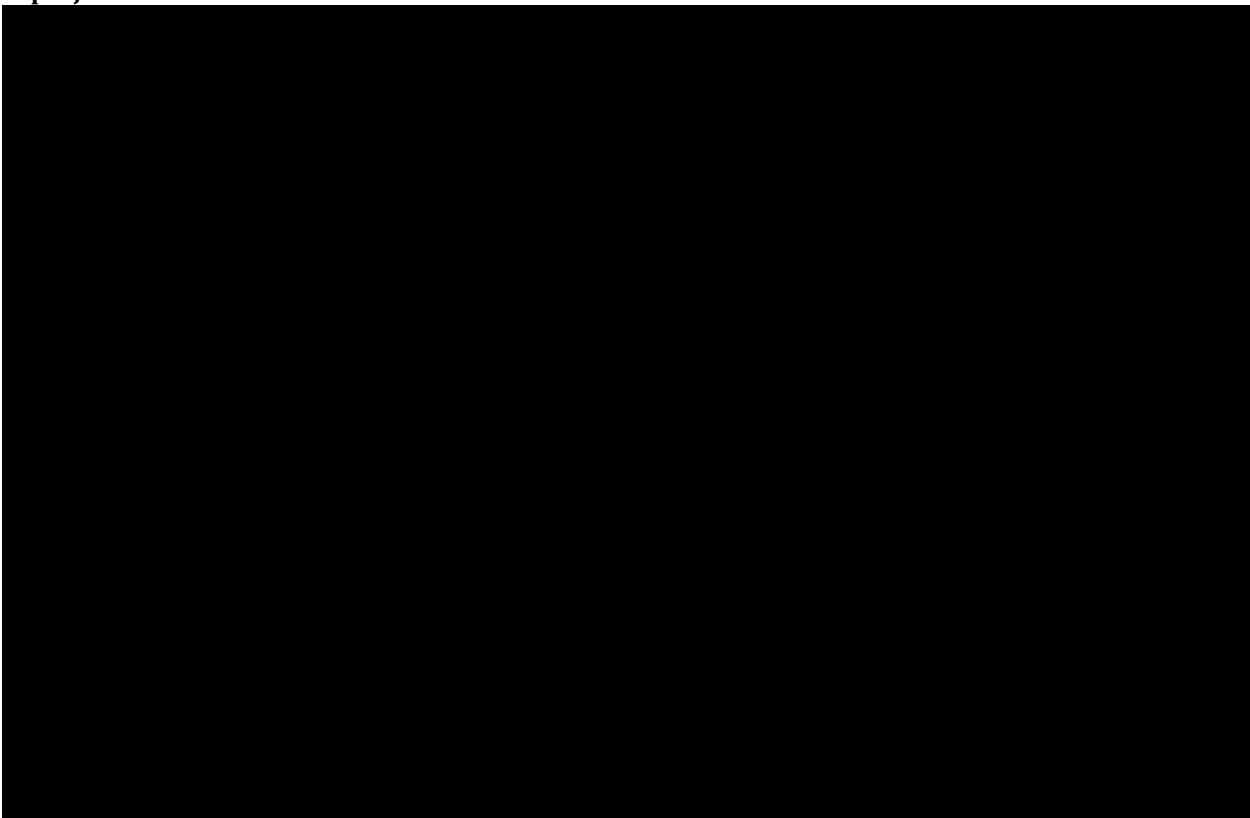
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem.

**Ryc. 22. Wykres *scatter plot*: niwolumab vs docetaksel. 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. 23. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. 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 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] za opakowanie 40 mg oraz [REDACTED] za opakowanie 100 mg (redukcja o 80% względem ceny wyjściowej).



## 9 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 innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia) spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego, w której bezpośrednim komparatorem dla niwolumabu był docetaksel. 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 3-4 stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CheckMate 057.<sup>8</sup> Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwości jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia niwolumabem.

Badanie CheckMate 057 jest badaniem klinicznym z najwyższego poziomu dowodów naukowych, w którym osiągnięto założony pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany jako przeżycie całkowite. Tym samym uzyskane dane są „dojrzałe” i pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu, a wykazane przewagi niwolumabu powodują, że prowadzenie kolejnych badań z grupą kontrolną mogłoby budzić wątpliwości natury etycznej.

W badaniu CheckMate 057 pacjenci z mutacją genu *EGFR* (14%) lub translokacjami genu *ALK* (4%) mogli stosować dodatkowo terapię z udziałem inhibitora kinazy tyrozynowej, w związku z czym 12% pacjentów w grupie niwolumabu i 11% pacjentów w grupie docetakselu stosowało badany lek w ramach III linii leczenia. Mając na uwadze preferencje w leczeniu chorych z mutacją genu *EGFR* dedykowanymi innymi opcjami terapeutycznymi i spodziewane wyłączenie tej grupy chorych z leczenia niwolumabem, łączna prezentacja wyników skuteczności niwolumabu w grupie z mutacją i bez mutacji (OS HR = 1,18) oraz w III linii leczenia (chorzy z gorszym rokowaniem; OS HR = 1,34), jest podejściem konserwatywnym – efekt leku jest zaniżony, ze względu na wyższą skuteczności leczenia w II linii w grupie chorych bez mutacji *EGFR*.

Wyniki z wykluczeniem chorych z mutacją EGFR zostały przedstawione w analizie wrażliwości.

Należy zauważyć, że dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego CheckMate 057, 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.

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu, jednakże wartości użyteczności odnalezione w ramach wykonanego przeglądu nie zostały wykorzystane w modelu w wariancie podstawowym 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 niepłaskonabłonkowym 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>26-31</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> Przypisanie kosztów tą metodą daje obraz rzeczywistego zużycia zasobów medycznych i uwiarygodnia przyjęte wartości.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na wrzesień 2016 r. Udział poszczególnych opakowań w kosztach leków przyjęto w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za ostatnie 12 miesięcy, tj. od lipca 2015 r. do maja 2016 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.

Proponowany instrument dzielenia ryzyka oparty jest na mechanizmie rabatu. Zaproponowany w raporcie HTA mechanizm RSS, który wpływa na obniżenie kosztów terapii jest propozycją wskazującą na gotowość Wnioskodawcy do dalszych rozmów z Ministerstwem Zdrowia i może być pogłębiony w ramach negocjacji cenowych.

Stosowanie niwolumabu powodowało uzyskanie większej w porównaniu do docetakselu liczby lat życia (2,0 vs 1,1) i lat życia skorygowanych o jakość (1,6 vs 0,8) oraz pozwoliło skuteczniej zapobiegać progresji choroby. Korzystniejsze wyniki dla niwolumabu wynikały z wykazanej w analizie klinicznej przewagi jaką niesie za sobą stosowanie

niwolumabu. 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-krotnie dłuższego stosowania niwolumabu, co wynika z wydłużenia czasu do progresji (59 tyg. vs 24 tyg.).

**Tab. 71. 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	██████	0,932	0,814	██████	██████
z RSS, wspólna	██████	0,932	0,814	██████	██████
bez RSS, NFZ	██████	0,932	0,814	██████	██████
bez RSS, wspólna	██████	0,932	0,814	██████	██████

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-żyteczności miało ograniczenie stosowania leczenia niwolumabem do 96 tygodni, wykorzystanie użyteczności nie pochodzących z dedykowanego badania dla niwolumabu oraz wykorzystanie alternatywnej krzywej przeżycia całkowitego oraz

Testowana zmiana kosztów oszacowanych na podstawie opinii ekspertów nie miała istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER. Alternatywne podejścia do oceny parametrów związanych z użytecznościami, powodowały zmiany uzyskanych dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu (niwolumab vs docetaksel) w dość wąskim zakresie od 0,62 QALY do 0,88 QALY (0,81 QALY w analizie podstawowej).

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

Zgodnie z wytycznymi po nieskuteczności terapii I linii zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP rekomendowany jest niwolumab, pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1), docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, ramucyrumab + docetaksel, nintedanib + docetaksel (u chorych z gruczolakorakiem), EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (głównie u chorych z mutacją genu EGFR lub wysokim prawdopodobieństwem jej występowania), inhibitory EML4-ALK – kryzotylinb, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Pomimo dość szerokiej gamy opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu raka płuca, ograniczenia refundacyjne znacznie utrudniają dostęp polskich chorych do leczenia, co w połączeniu ze specyfiką schorzenia daje niewielkie szanse na przeżycie – niższe w

porównaniu do większości krajów Europy. Aktualnie w Polsce pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP po nieskuteczności chemioterapii opartej ma pochodnych platyny spośród zalecanych opcji terapeutycznych są leczeni przede wszystkim docetakselem w ramach katalogu chemioterapii oraz w niewielkim odsetku pemetrekselem w ramach programu lekowego B.6.

W związku z powyższym, leczenie zaawansowanego NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy stanowi obszar niezaspokojonych potrzeb medycznych z powodu niewielkiego postępu, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnich latach w Polsce. Tym samym leczenie niwolumabem w tej grupie chorych będzie stanowiło istotną wartość dodaną do aktualnie bardzo ograniczonego schematu terapeutycznego. Niwolumab w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy będzie tym samym stanowić element wyrównujący szanse na dostęp do innowacyjnej terapii wydłużającej życie chorym na raka o typie niepłaskonabłonkowym.

## 10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

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

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,81 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED].
- 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 [REDACTED] do [REDACTED].

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

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,81 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED].
- 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 [REDACTED] do [REDACTED].

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

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,81 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED].
- 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 [REDACTED] do [REDACTED].

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



- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] wynikające ze stosowania niwolumabu w porównaniu z docetakselem pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,81 QALY; koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED].
- 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 [REDACTED] do [REDACTED].

## 11 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 NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po nieskuteczności chemioterapii I linii z udziałem pochodnych platyny. Populacja jest spójna z wnioskowana i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego. Przy czym, w wariancie podstawowym, populacja obejmuje chorych zgodnie z badaniem klinicznym, tj. również chorych leczonych w III linii oraz chorych z mutacją genu EGFR (w obu tych subpopulacjach w badaniu klinicznym nie wykazano zasadniczych przewag leczenia niwolumabem). Powoduje to, że wyniki analizy ekonomicznej są konserwatywne –skuteczność niwolumabu w populacji docelowej jest niedoszacowana, a współczynnik ICER jest przeszacowany.

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 057<sup>8</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 wrzesień 2016. 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 057, tj. min. 18 mies.), 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 057 (którego wyniki posłużyły do parametryzacji modelu) mediana wieku wyniosła 62 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 niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz ██████████

[REDAKTOWANE], jest opcją kosztowo-efektywną przy wyższym niż 125 955 PLN/QALY progu opłacalności. Wysoka wartość współczynnika ICUR ([REDAKTOWANE] 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).

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 prawie 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.

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>40</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.

## 12 Aneks

### 12.1 Treść ankiety – część dotycząca zużycia zasobów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy – analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]





Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy – analiza ekonomiczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy – analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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



[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

[Redacted Header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

## 12.2 Zużycie zasobów i koszty – wyniki badania ankietowego

### 12.2.1 Monitorowanie choroby w okresie wolnym od progresji choroby

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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





[Redacted Table 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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





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

[REDACTED]

## 12.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *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>41</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 27.06.2016 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.S., W.W.). **Przegląd zaktualizowano 8 września 2016.** W toku prac zidentyfikowane jedną analizę kosztów-użyteczności.

**Tab. 98. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	196 978
#2	Cost allocation [mh]	1 969
#3	Cost-benefit analysis [mh]	65 578
#4	Cost control [mh]	30 344
#5	Cost savings [mh]	9 729
#6	Cost of illness [mh]	20 387
#7	Cost sharing [mh]	3 857
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	196 978
#9	nivolumab[nm]	166
#10	nivolumab[tw]	548
#11	opdivo[tw]	18
#12	MDX-1106[tw] OR MDX 1106[tw]	3
#13	ONO-4538[tw] OR ONO 4538[tw]	6
#14	BMS-936558[tw] OR BMS 936558[tw]	21
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	556
#16	#8 AND #15	2

**Tab. 99. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	70 489
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	115 375
#3	'Cost of illness'/exp	15 751
#4	'Cost control'/exp	55 599
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 812
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	235 100
#7	nivolumab/exp	1 931
#8	nivolumab	1 988
#9	opdivo	126
#10	'mdx 1106'	252
#11	'ono 4538'	146
#12	'bms 936558'	363
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2 009
#14	#6 AND #13	21

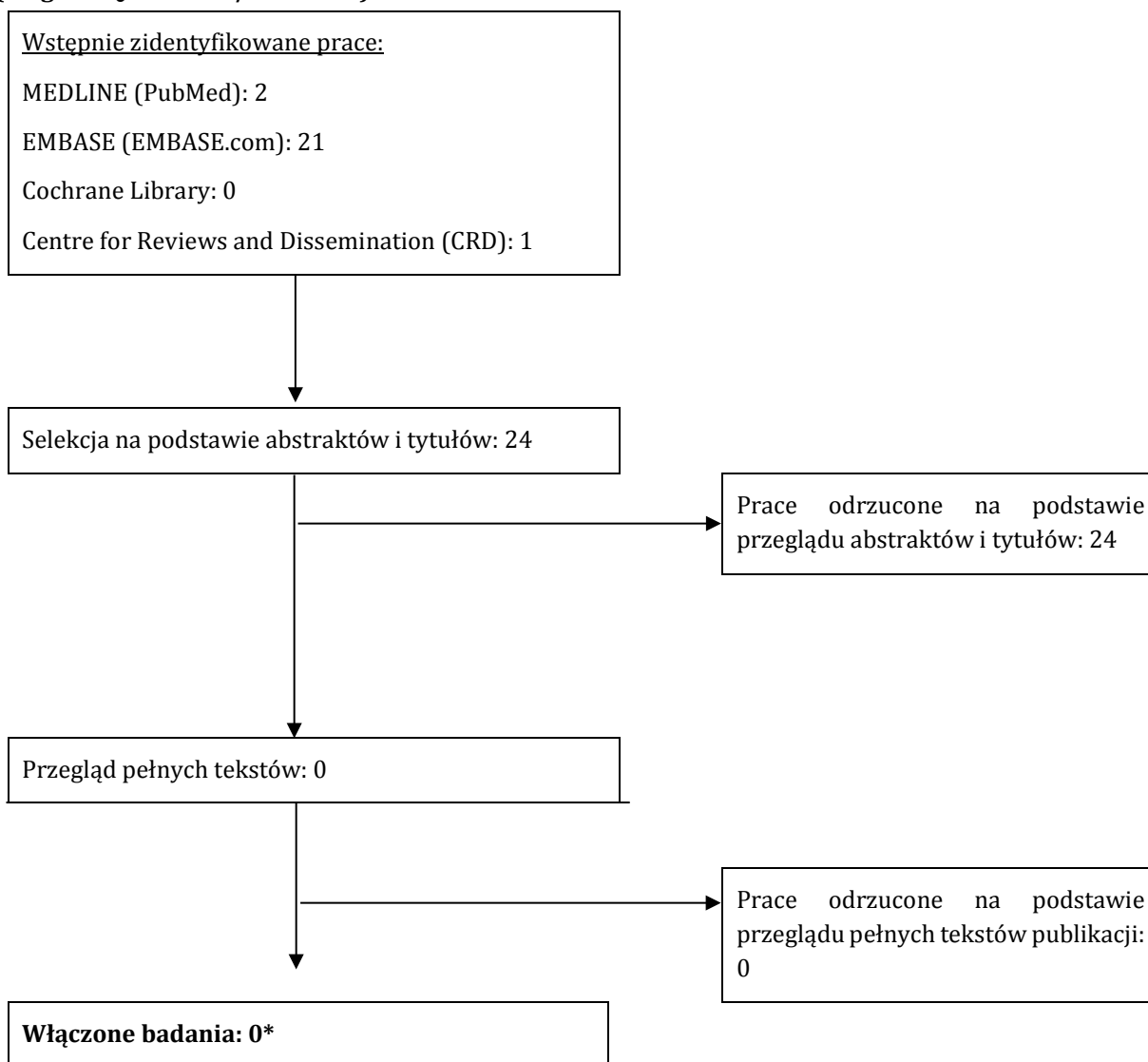
**Tab. 100. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	24 583
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 719
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 260
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	985
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 271
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	24 583
#9	nivolumab	69
#10	opdivo	10
#11	MDX-1106 OR 'MDX 1106'	3
#12	ONO-4538 OR 'ONO 4538'	3
#13	BMS-936558 OR 'BMS 936558'	6
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	72
#15	#8 AND #14	0

**Tab. 101. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab or opdivo	24
#2	cost*	24 159
#3	#1 AND #2	1

**Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nivolumabu (diagram QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</sup>).**



\*przeгляд aktualizacyjny: 1 badanie

## 12.4 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 (EMBASE.com), *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 27.06.2016 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.S., W.W.). **Przegląd zaktualizowano 8 września 2016.**

**Tab. 102. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	377 518
#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 rating scale[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]	21 090
#3	carcinoma, non-small-cell lung [mh]	37 554
#4	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	50 464
#5	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	3 307 091
#6	#4 AND #5	50 464
#7	#3 OR #6	50 464
#8	#1 AND #2 AND #7	17



**Tab. 103. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	533 139
#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 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	390 967
#3	'non small cell lung cancer'/exp	98 800
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	82 903
#5	neoplasm* OR cancer* OR 'carcinoma'/exp OR 'adenocarcinoma'/exp OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	4 570 449
#6	#4 AND #5	82 899
#7	#3 OR #6	100 792
#8	#1 AND #2 AND #7	276

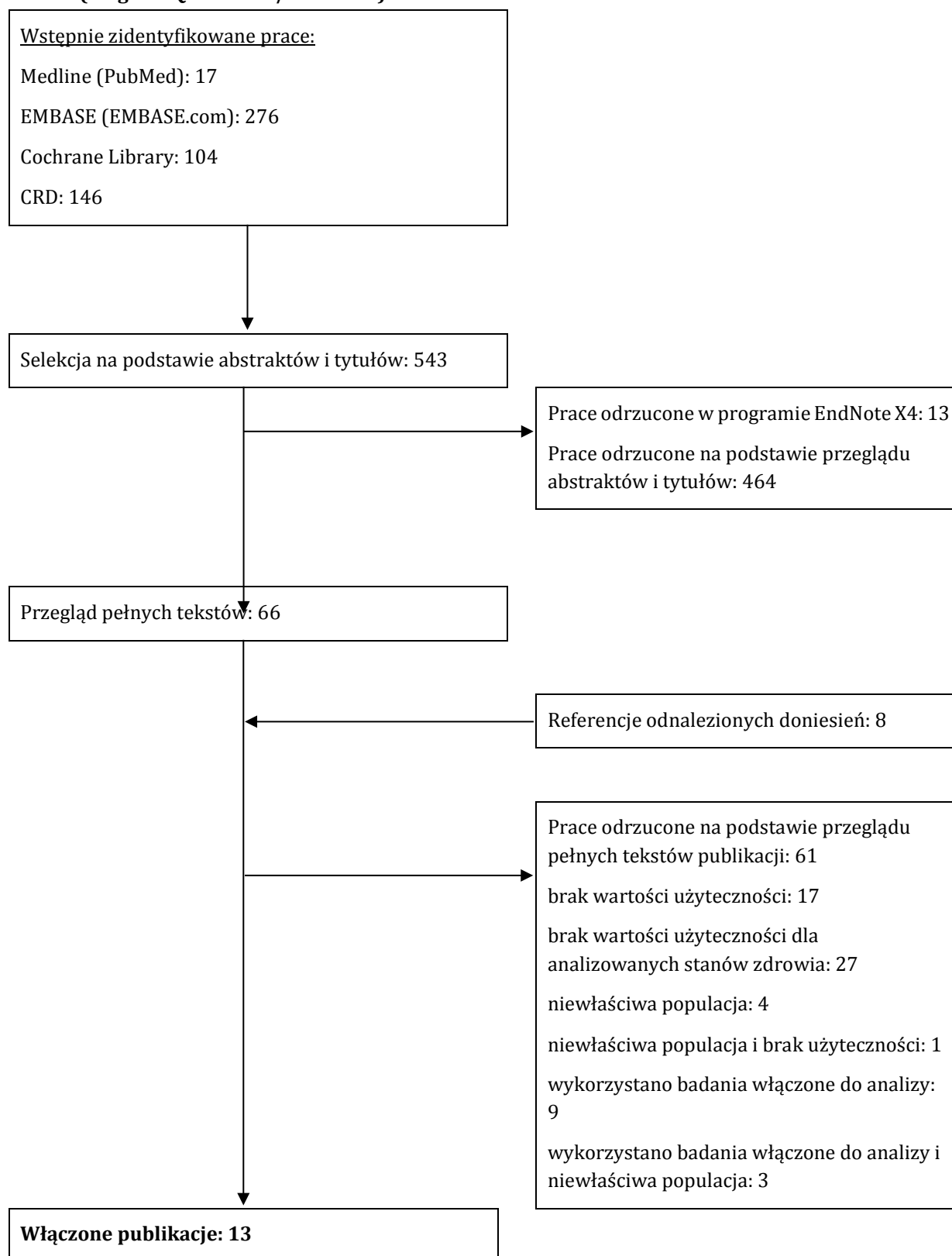
**Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutility* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	59 960
#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 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	35 264
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2 767
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	5 674
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	124 697
#6	#4 AND #5	5 673
#7	#3 OR #6	5 673
#8	#1 AND #2 AND #7	104
	Cochrane Reviews	29
	Other Reviews	2
	Trials	63
	Methods Studies	1
	Economic Evaluations	9

**Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 27.06.2016 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR "quality of life"	11 495
#2	"non small cell lung cancer" OR "non-small-cell lung cancer" OR "non-small cell lung cancer"	682
#3	"non small cell lung carcinoma" OR "non-small-cell lung carcinoma" OR "non-small cell lung carcinoma"	33
#4	#2 OR #3	701
#5	#1 AND #4	146

**Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM<sup>33</sup>/PRISMA<sup>34</sup>).**



**Tab. 106. 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	Asukai 2010	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 Spain: results for the non-squamous histology population. <i>BMC Cancer</i> 2010;10:26.
3	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.
4	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.
5	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.
6	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.
7	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.
8	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.
9	Nafees 2016	Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2016 Mar 17. doi: 10.1111/ajco.12477.
10	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. 107. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Balçık PY, Şahin B. Cost-effectiveness analysis of pemetrexed and gemcitabine treatment for advanced nonsmall cell lung cancer in Turkey. <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> . 2016;46(1):152-158.	pacjenci leczeni za pomocą chemioterapii I linii
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	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	unresectable non-small-cell lung cancer: effects on survival and quality of life. <i>J Clin Oncol.</i> 1999 Oct;17(10):3188-94.	
12	Danson SJ, Rowland C, Rowe R, Ellis S, Crabtree C, Horsman JM, Wadsley J, Hatton MQ, Woll PJ, Eiser C. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. <i>Support Care Cancer.</i> 2016 Apr;24(4):1507-16.	brak wartości użyteczności
13	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
14	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
15	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
16	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
17	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
18	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
19	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-III B
20	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
21	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

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
22	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
23	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
24	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
25	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
26	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
27	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
28	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
29	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
30	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
31	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.	pacjenci leczeni za pomocą chemioterapii I linii
32	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

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
33	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
34	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
35	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
36	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
37	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
38	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
39	Novello S, Kaiser R, Mellempgaard 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
40	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
41	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



Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
42	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
43	Schuette 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
44	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
45	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
46	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
47	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
48	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
49	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
50	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
51	Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2001;19(8):855-63.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
52	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

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
53	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
54	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
55	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
56	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
57	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
58	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
59	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
60	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
61	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

## 12.5 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, 0, 8.2.2, 0	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, 12.3	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 prognozy,	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,  bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	7  8	tak  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,  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;  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  nie dotyczy  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

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2, 12.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	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, 0, 8.2.2, 0	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?	12.3, 12.4	tak
	Ogólne adnotacje		
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. ....	18
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Opdivo® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml) - wariant z RSS. ....	19
Tab. 5. Podsumowanie dopasowania krzywych do OS w grupie docetakselu – niezależny model przeżycia. ....	27
Tab. 6. Podsumowanie dopasowania krzywych do OS w grupie niwolumabu – niezależny model przeżycia. ....	28
Tab. 7. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie docetakselu – rozkład uogólniony gamma. ....	30
Tab. 8. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie docetakselu – krzywa sklejana normalna z 1 węzłem. ....	31
Tab. 9. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami. ....	31
Tab. 10. Parametry najlepiej dopasowanego modelu OS w grupie niwolumabu – rozkład log-normalny. ....	31
Tab. 11. Oszacowania przeżycia z badań dla niwolumabu w porównaniu do ekstrapolacji. ....	32
Tab. 12. Model nieparametryczny. ....	32
Tab. 13. Podsumowanie analizy przeżycia dla OS. ....	33
Tab. 14. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie docetakselu – niezależny model przeżycia. ....	34
Tab. 15. Podsumowanie dopasowania krzywych do PFS w grupie niwolumabu – niezależne modele przeżycia. ....	35
Tab. 16. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – krzywa sklejana szans z 2 węzłami. ....	38
Tab. 17. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie docetakselu – rozkład log-normalny. ....	38
Tab. 18. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana szans z 1 węzłem. ....	38
Tab. 19. Parametry najlepiej dopasowanego modelu PFS w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem. ....	38
Tab. 20. Podsumowanie analizy przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). ....	39
Tab. 21. Czas trwania leczenia. ....	43
Tab. 22. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie docetakselu – rozkład gamma. ....	43
Tab. 23. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie docetakselu – rozkład uogólniony gamma. ....	43
Tab. 24. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie niwolumabu – krzywa sklejana szans z 1 węzłem. ....	43
Tab. 25. Parametry najlepiej dopasowanego modelu TTD w grupie niwolumabu – krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem. ....	44

Tab. 26. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia w badaniu CheckMate 057.....	46
Tab. 27. Oszacowania użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 057 dla Polski (dane Wnioskodawcy).....	47
Tab. 28. Wartości użyteczności stanu bez progresji i progresji choroby przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości z wykorzystaniem danych specyficznych dla Polski.....	48
Tab. 29. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. ....	49
Tab. 30. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne terapie III linii po progresji choroby.....	50
Tab. 31. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.....	51
Tab. 32. Koszty monitorowania choroby w stanie przed progresją (PLN/4 tyg.).....	53
Tab. 33. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (PLN/4 tyg.).....	53
Tab. 34. Koszty opieki końca życia (PLN).....	54
Tab. 35. Koszty zakupu leków II i III (PLN/mg).....	54
Tab. 36. Koszty podania leków II i III linii (PLN/podanie).....	55
Tab. 37. Koszty monitorowania leczenia II i III linii (PLN/4 tyg.).....	56
Tab. 38. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3-4 stopnia (PLN/zdarzenie).....	56
Tab. 39. Podsumowanie parametrów klinicznych.....	57
Tab. 40. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	58
Tab. 41. Walidacja parametrycznych krzywych przeżycia dla OS (populacja całkowita).....	61
Tab. 42. Walidacja parametrycznych krzywych przeżycia dla PFS (populacja całkowita).....	62
Tab. 43. Użyteczności stanów zdrowia w NDRP oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	68
Tab. 44. Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. ....	71
Tab. 45. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	74
Tab. 46. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA. ....	76
Tab. 47. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	78
Tab. 48. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS. ....	79
Tab. 49. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ z RSS.....	79
Tab. 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z RSS.....	79
Tab. 51. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ z RSS.....	80
Tab. 52. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ z RSS.....	83
Tab. 53. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	84
Tab. 54. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	84
Tab. 55. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS. ....	84
Tab. 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	85
Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	86
Tab. 58. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS. ....	88
Tab. 59. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	89

Tab. 60. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	89
Tab. 61. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ bez RSS.....	90
Tab. 62. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ bez RSS.....	90
Tab. 63. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ bez RSS.....	91
Tab. 64. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ bez RSS.....	94
Tab. 65. Wyniki kliniczne – analiza podstawowa.....	95
Tab. 66. Wyniki kosztowe – analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	95
Tab. 67. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	95
Tab. 68. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	96
Tab. 69. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	97
Tab. 70. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	99
Tab. 71. Wyniki analizy: niwolumab vs docetaksel.....	102
Tab. 72. Badania wykonywane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego leczenia niwolumabem lub docetakselem) w okresie 4 tyg.....	109
Tab. 73. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego leczenia niwolumabem lub docetakselem) w okresie 4 tyg. ....	109
Tab. 74. Leki (inne niż niwolumab lub docetaksel) stosowane u chorego w okresie wolnym od progresji choroby (tj. w trakcie aktywnego leczenia niwolumabem lub docetakselem) – w okresie 4 tyg. ....	110
Tab. 75. Badania wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	111
Tab. 76. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	111
Tab. 77. Leki stosowane u chorego w okresie po progresji choroby w okresie 4 tyg. (najlepsza terapia wspomagająca/leczenie objawowe).....	112
Tab. 78. Średni czas trwania opieki końca życia u chorych z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym.....	113
Tab. 79. Badania wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia.....	113
Tab. 80. Hospitalizacje i zabiegi wykonywane u chorych w ramach opieki końca życia.....	113
Tab. 81. Odsetek chorych korzystających z opieki w hospicjum.....	113
Tab. 82. Leki stosowane u chorych w ramach opieki końca życia.....	114
Tab. 83. Schemat leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP EGFR (-) z uwzględnieniem niwolumabu.....	115
Tab. 84. Odsetek pacjentów leczonych w ramach kolejnej linii (tj. po leczeniu niwolumabem lub docetakselem).....	115
Tab. 85. Dawkowanie i procedury związane z podaniem leków.....	116
Tab. 86. Średnia masa i powierzchnia ciała pacjenta z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP o typie niepłaskonabłonkowym po chemioterapii.....	116
Tab. 87. Procedury/badania związane ze specyficznym monitorowaniem leczenia (inne niż wskazane w rozdz. 12.1.1.1) w okresie 4 tyg.....	117



Tab. 88. Zużycie zasobów medycznych związanych z leczeniem działań niepożądanych.....	119
Tab. 89. Monitorowanie choroby w stanie przed progresją (4 tyg.) – procedury.....	127
Tab. 90. Monitorowanie choroby w stanie przed progresją (4 tyg.) – leki.....	128
Tab. 91. Najlepsza terapia wspomagająca (4 tyg.) – procedury.....	129
Tab. 92. Najlepsza terapia wspomagająca (4 tyg.) – leki.....	130
Tab. 93. Opieka końca życia – procedury.....	132
Tab. 94. Opieka końca życia – leki.....	133
Tab. 95. Podanie leków II i III linii.....	134
Tab. 96. Monitorowanie leczenia II i III linii.....	135
Tab. 97. Leczenie zdarzeń niepożądanych (koszt jednorazowy) – procedury i leki.....	136
Tab. 98. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 27.06.2016 r.....	141
Tab. 99. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 27.06.2016 r.....	142
Tab. 100. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 27.06.2016 r.....	142
Tab. 101. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 27.06.2016 r.....	143
Tab. 102. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 27.06.2016 r.....	144
Tab. 103. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) do dnia 27.06.2016 r.....	145
Tab. 104. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 27.06.2016 r.....	145
Tab. 105. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 27.06.2016 r.....	146
Tab. 106. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	148
Tab. 107. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia... ..	149

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.....	25
Ryc. 2. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu.....	27
Ryc. 3. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie docetakselu (rozkład uogólniony gamma i krzywa sklejana normalna z 1 węzłem).....	29
Ryc. 4. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie niwolumabu (krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami i rozkład log-normalny).....	29
Ryc. 5. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli OS w grupie docetakselu.....	30
Ryc. 6. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli OS w grupie niwolumabu.....	30
Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu.....	34
Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie docetakselu (krzywa sklejana szans z 2 węzłami i rozkład log-normalny).....	36
Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie niwolumabu (krzywa sklejana szans z 1 węzłem i krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem).....	36
Ryc. 10. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli PFS w grupie docetakselu.....	37
Ryc. 11. Długoterminowa ekstrapolacja 2 najlepiej pasujących modeli PFS w grupie niwolumabu.....	37
Ryc. 12. Krzywe PFS i TTD w grupie niwolumabu (min. 18 mies. obserwacji).....	40
Ryc. 13. Krzywe PFS i TTD w grupie docetakselu (min. 18 mies. obserwacji).....	41
Ryc. 14. Odpowiedź na leczenie niwolumabem w badaniu CheckMate 003.....	42
Ryc. 15. Walidacja parametrycznych modeli przeżycia OS w grupie niwolumabu na podstawie min. 18 miesięcznej obserwacji w badaniu CheckMate 057 vs 4-letnie przeżycie całkowite w badaniu CheckMate 003.....	63
Ryc. 16. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	81
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ z RSS.....	82
Ryc. 18. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	86
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS.....	87
Ryc. 20. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.....	92
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy NFZ bez RSS.....	93
Ryc. 22. Wykres <i>scatter plot</i> : niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	97
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności: niwolumab vs docetaksel. Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta bez RSS.....	98
Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla niwolumabu (diagram QUOROM <sup>33</sup> /PRISMA <sup>34</sup> ).....	143
Ryc. 25. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM <sup>33</sup> /PRISMA <sup>34</sup> ).....	147

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). 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 30.08.2016 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>3</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2016.

<sup>4</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r.

<sup>5</sup> Niwolumab (Opdivo®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

<sup>6</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 30.08.2016 r.].

<sup>7</sup> ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy. Analiza kliniczna. Warszawa, wrzesień 2016.

<sup>8</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

<sup>9</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 30.06.2016 r.].

<sup>10</sup> SEER Cancer Statistics Review 1975-2012. Years of Life Lost, CSR 1975-2012. 2012.

<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 30.08.2016 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> Dudnik et al. Anti-PD-1 antibodies in non-small cell lung cancer (NSCLC): The real-life setting experience. *Journal of Thoracic Oncology*. April 2016. Volume 11, Issue 4, Supplement, Page S136.
- <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> Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80.
- <sup>21</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>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)
- <sup>23</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>
- <sup>24</sup> Indeks leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/>
- <sup>25</sup> Wyszukiwarka leków. <http://www.bartoszmowi.pl>
- <sup>26</sup> Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 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-622016dsoz,6502.html>

<sup>27</sup> Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682016dgl,6510.html>

<sup>28</sup> Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712016dsoz,6514.html>

<sup>29</sup> Zarządzenie nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. 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-662016dgl,6508.html>.

<sup>30</sup> Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. 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-732016dsoz,6516.html>

<sup>31</sup> Zarządzenie Nr 54/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2016 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-542016dsoz,6493.html>

<sup>32</sup> Informator o umowach. Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>

<sup>33</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>34</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.

<sup>35</sup> Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini M, Klingbiel D, von Moos R, Gautschi O; Swiss Group for Clinical Cancer Research. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. J Thorac Oncol. 2016 Jun 14. pii: S1556-0864(16)30507-X.

<sup>36</sup> Borget 2012 I, Cadranel J, Pignon JP, et al. Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. Eur Respir J 2012;39:172-179.

<sup>37</sup> The Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV). Opdivo (nivolumab). <http://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Opdivo-vid-lungcancer-av-av-icke-skivepiteltyp/>

<sup>38</sup> Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics*. 2015 Nov;33(11):1229-36.

<sup>39</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>

<sup>40</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>

<sup>41</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ>