

ANALIZA EKONOMICZNA

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W PIERWSZOLINIOWEJ TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 1.0



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| STRESZCZENIE | 8 |
| 1. WPROWADZENIE | 11 |
| 1.1. Cel | 11 |
| 1.2. Problem zdrowotny | 12 |
| 1.3. Interwencja oceniana | 13 |
| 1.4. Komparatory | 14 |
| 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy | 15 |
| 2. METODYKA | 16 |
| 2.1. Technika analityczna | 16 |
| 2.2. Struktura modelu | 17 |
| 2.3. Populacja docelowa | 18 |
| 2.4. Porównywane interwencje | 19 |
| 2.5. Perspektywa analizy | 19 |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy | 20 |
| 2.7. Efekty zdrowotne | 20 |
| 2.8. Użyteczności stanów zdrowia | 21 |
| 2.9. Koszty | 21 |
| 2.10. Instrument dzielenia ryzyka | 22 |
| 2.11. Dyskontowanie | 22 |
| 2.12. Korekta połowy cyklu | 23 |
| 2.13. Próg opłacalności | 23 |
| 2.14. Analiza wrażliwości | 23 |
| 3. DANE ŹRÓDŁOWE | 26 |
| 3.1. Charakterystyka populacji | 26 |
| 3.1.1. Średnia powierzchnia ciała | 26 |
| 3.2. Efektywność interwencji | 26 |
| 3.2.1. Krzywa czasu trwania leczenia (ToT) | 27 |
| 3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) | 28 |
| 3.2.3. Przeżycie całkowite (OS) | 29 |
| 3.2.4. Analiza w podgrupach | 30 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.3. | Bezpieczeństwo | 32 |
| 3.4. | Rozpowszechnienie terapii w I i kolejnych liniach leczenia | 33 |
| 3.5. | Czas trwania leczenia w kolejnych liniach terapii | 35 |
| 3.6. | Dawkowanie leków | 36 |
| 3.7. | Użyteczności stanów zdrowia | 37 |
| 3.7.1. | Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej | 37 |
| 3.7.2. | Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości | 38 |
| 3.8. | Koszty | 39 |
| 3.8.1. | Koszty leków | 39 |
| 3.8.2. | Koszty podania leku | 44 |
| 3.8.3. | Koszty kwalifikacji do leczenia | 45 |
| 3.8.4. | Koszty monitorowania terapii i progresji choroby | 47 |
| 3.8.5. | Koszty leków dodatkowych | 48 |
| 3.8.6. | Koszty kolejnych linii leczenia | 50 |
| 3.8.7. | Koszty opieki terminalnej | 51 |
| 3.8.8. | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 52 |
| 4. | CHARAKTERYSTYKA MODELU | 55 |
| 4.1. | Założenia | 55 |
| 4.2. | Zasada działania | 56 |
| 4.3. | Opcje modelu | 56 |
| 5. | WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ | 60 |
| 5.1. | Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych | 60 |
| 5.2. | Wyniki analizy podstawowej | 60 |
| 5.2.1. | Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS | 60 |
| 5.2.2. | Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS | 62 |
| 5.2.3. | Perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS | 63 |
| 5.2.4. | Perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS | 64 |
| 5.3. | Analiza PSA | 66 |
| 5.3.1. | Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS | 66 |
| 5.3.2. | Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS | 69 |
| 5.3.3. | Perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS | 73 |
| 5.3.4. | Perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS | 77 |
| 6. | JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI | 82 |
| 6.1. | Scenariusze analizy wrażliwości | 82 |
| 6.2. | Wyniki | 85 |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| 6.2.1. | Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 85 |
| 6.2.2. | Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 88 |
| 6.2.3. | Perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS | 91 |
| 6.2.4. | Perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS | 94 |
| 7. | WALIDACJA..... | 98 |
| 7.1. | Walidacja wewnętrzna | 98 |
| 7.2. | Walidacja konwergencji..... | 98 |
| 7.3. | Walidacja zewnętrzna | 98 |
| 8. | PODSUMOWANIE | 99 |
| | Wyniki z uwzględnieniem RSS | 99 |
| | Wyniki bez uwzględnienia RSS | 99 |
| 9. | WNIOSKI | 101 |
| 10. | OGRANICZENIA..... | 102 |
| 11. | DYSKUSJA | 104 |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | 106 |
| 13. | SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW | 110 |
| 14. | ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI | 113 |
| ANEKS A. | | 116 |
| A.1. | Strategie wyszukiwania..... | 116 |
| A.1.1. | Analizy ekonomiczne | 116 |
| A.1.2. | Użyteczności..... | 118 |
| A.1.3. | Rozpowszechnienie terapii | 121 |
| A.2. | Parametry modelu | 123 |
| A.3. | Odnalezione analizy ekonomiczne | 123 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|---------------|--|
| AE | Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>) |
| AIC | Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | Brak danych |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>) |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CIS | Cisplatyna |
| CRB | Karboplatyna |
| CUA | Analizy kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>) |
| DCT | Docetaksel |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami NFZ |
| ECOG | Skala sprawności i jakości życia pacjentów onkologicznych (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| EQ-VAS | Wizualna analogowa skala VAS kwestionariusza EQ-5D (<i>EuroQol - Visual Analogue Scale</i>) |
| GEM | Gemcytabina |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |

| | |
|--------------|--|
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LY | Lata życia (<i>Life Years</i>) |
| KM | Estymator Kaplana-Meiera (<i>Kaplan–Meier estimator</i>) |
| m.c. | Masa ciała |
| KN024 | Badanie KEYNOTE-024 |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NDRP | Niedrobnokomórkowy Rak Płuca |
| ns | Nieznamienny statystycznie |
| OS | Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>) |
| PAC | Paklitaksel |
| p.c. | Powierzchnia ciała |
| PD-L1 | Ligand receptora programowanej śmierci (<i>Programmed Death-Ligand 1</i>) |
| PEMBR | Pembrolizumab |
| PFS | Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>) |
| PMX | Pemetreksed |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>) |
| RSS | Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>) |
| SoC | Leczenie standardowe (<i>Standard of Care</i>) |
| WIN | Winorelbina |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w ramach programu lekowego stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównania pembrolizumabu (PEMBR) z terapią standardową (SoC, ang. *standard of care*). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in 1L Metastatic NSCLC that Express High Levels of PD-L1*, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, natomiast czas trwania leczenia modelowano za pomocą krzywych czasu trwania leczenia. W modelu wyróżniono następujące stany: brak progresji, progresja choroby oraz zgon.

W analizie przeprowadzono porównanie pembrolizumabu z terapią standardową (SoC). Efektywność uwzględnionych interwencji oparto na wynikach badania klinicznego KN024, jedyne badania randomizowanego włączonego do analizy klinicznej [REDACTED]. W oryginalnym modelu NDRP obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane surowe z badania KN024 i takie postępowanie przyjęto również w niniejszej analizie.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu NDRP. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN024. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania i progresji choroby, koszty leków dodatkowych, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wyznaczono efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) i osobno dla interwencji i komparatorów oraz wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), na ich podstawie wyznaczono również cenę progową dla pembrolizumabu. Dodatkowo przeprowadzono analizę przy uwzględnieniu lat życia jako miary efektów zdrowotnych.

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy.

■ Wyniki

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,18 lat dla PEMBR oraz 1,34 lat dla SoC. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a SoC wynosi 1,84 (wykazana różnica jest istotna statystycznie). Oszacowana średnia długość życia skorygowana o jakość w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,66 dla PEMBR, 1,09 dla SoC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a SoC wynosi 1,57 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na około dwukrotne wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących pembrolizumab zamiast standardowej terapii w pierwszej linii leczenia. [REDACTED]

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.59. - Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Obecnie w Polsce dostępnych jest kilka programów lekowych dotyczących terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Pembrolizumab (Keytruda®) jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, w tym w zaawansowanym raku płuca z ekspresją PD-L1 (powyżej 50%). Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1>50% nie mają obecnie możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w ramach programu lekowego stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni terapią systemową z powodu zaawansowanego (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

Interwencja

Pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie podawany w ramach programu lekowego.

Komparatory

Terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*).

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. Pozostałe 15% stanowi rak drobnokomórkowy. Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim najczęściej występującym u kobiet. Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2013 roku zachorowania na raka płuca stanowiły odpowiednio 18,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (I miejsce) oraz 8,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (II miejsce za rakiem piersi). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet (odpowiednio 30,6% i 15,9% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [2].

NDRP, jak każdy podtyp raka płuca, przebiega długo w sposób bezobjawowy, czego skutkiem jest częste rozpoznawanie choroby w wysokim stadium zaawansowania (naciekanie sąsiednich struktur, przerzuty odległe) [3]. W przebiegu raka płuca najczęściej występuje długotrwały kaszel lub zmiana charakteru obecnego kaszlu. Pojawia się także uczucie duszności, świszczący oddech, a w kolejnych etapach chrypka i krwioplucie. Objawom tym towarzyszy szybkie męczenie się, utrata masy ciała i apetytu [4]. W stadium zaawansowania (stopień IIIB lub IV) często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem [3].

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna zebranie wywiadu od pacjenta (wywiad w kierunku objawów i ocena czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy), badanie przedmiotowe, a następnie wykonanie badań obrazowych tj. badania rentgenowskiego i tomografii klatki piersiowej. Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza [3, 5, 6].

Leczenie NDRP jest ściśle związane ze stopniem zaawansowania nowotworu, a także innymi elementami, takimi jak stan sprawności pacjenta czy występowanie czynników predykcyjnych (mutacje, ekspresja szczególnych białek na powierzchni komórek).

Leczenie chirurgiczne stosuje się w NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania (I i II) oraz w niektórych przypadkach stopnia IIIA. Uważa się, że bardziej zaawansowane stadia choroby w zdecydowanej większości przypadków nie kwalifikują się już do leczenia chirurgicznego [5, 7]. Radykalna radioterapia (RTH) jest opcją terapeutyczną, którą stosuje się w przypadku stopnia zaawansowania IIIB. Objętość napromieniowywania powinna obejmować obszar guza oraz zajętych węzłów wnąki i śródpiersia. W sytuacji, gdy pacjenci nie kwalifikują się do stosowania radykalnej RTH (charakteryzują się stopniem sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecnością płynu w jamie opłucnej, czynnym zakażeniem, znacznym ubytkiem masy, współwystępowaniem innych chorób), rozważaną opcją leczenia jest paliatywna RTH lub paliatywna chemioterapia. Paliatywna RTH jest

standardem postępowania w leczeniu pacjentów, u których występują bolesne przerzuty do kości lub nieoperacyjne, objawowe przerzuty do mózgu oraz u znacznej części pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP. U pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIB można stosować RTH w połączeniu z chemioterapią [7].

Chemioterapia (CTH) może być stosowana w skojarzeniu z RTH (stopień zaawansowania IIIB) lub stanowić pojedynczą opcję leczenia pacjentów z NDRP (stopień zaawansowania IIIB, w ramach którego nie można zastosować RTH, oraz stopień zaawansowania IV). Zastosowanie paliatywnej CTH w leczeniu zaawansowanego NDRP możliwe jest u pacjentów będących w dobrym stanie sprawności, z prawidłową masą ciała i bez chorób współistniejących [7].

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK, jest to jednak lek obecnie nierefundowany w Polsce [8, 9].

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) uwzględnia się możliwość stosowania immunoterapii. Lekami immunoterapeutycznymi wskazywanymi w leczeniu NDRP są pembrolizumab oraz niwolumab. Oba leki działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) znajdującymi się na powierzchni limfocytów T [10–12].

1.3. Interwencja oceniana

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [13].

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest wskazany w pierwszoliniowej terapii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK [13].

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. Przed podaniem produktu leczniczego Keytruda® u pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, należy również zastosować leki dopuszczone do stosowania w przypadku obecności tych mutacji [13].

W przypadku pierwszoliniowej terapii NDRP zalecana dawka pembrolizumabu wynosi 200 mg podawane co 3 tygodnie.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku [14], produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. W przypadku leczenia NDRP producent pembrolizumabu ubiega się o finansowanie w ramach programu lekowego, którego projekt [15] stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Szczegółową charakterystykę pembrolizumabu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [16].

1.4. Komparatory

W niniejszej analizie komparator stanowi standardowa terapia (SoC, ang. *standard of care*) obejmująca chemioterapię dwulekową zawierającą związek platyny (cisplatyna i karboplatyna).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez pembrolizumab. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy: najczęściej stosowana, najtańsza, najskuteczniejsza oraz zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Powyższe kryteria spełnia standardowa chemioterapia zawierająca związki platyny (karboplatyna lub cisplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem (u chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP), gemcytabiną, winorelbiną, docetakselem lub paklitakselem. Jest to opcja refundowana w Polsce i zalecana przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej (w tym polskie) w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym, bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK. Powyższy wybór komparatora potwierdza także przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, która wskazała, że pacjenci z NDRP są najczęściej leczeni w ramach I linii standardową chemioterapią zawierającą związki platyny oraz winorelbinę (65%), pemetreksed (20%) i gemcytabinę (12%). Rozpowszechnienie poszczególnych schematów w praktyce klinicznej różni się od częstości ich stosowania w ramach badania klinicznego. Największe rozbieżności dotyczą schematu zawierającego pemetreksed, który był stosowany częściej w ramach badania klinicznego (68% vs 21%) oraz terapii opartej na winorelbinie, podawanej wyłącznie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na podstawie wstępnej analizy doniesień naukowych ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny jest co najmniej równa (a być może nieznacznie wyższa) niż innych schematów stosowanych w I linii raka płuca, a zatem wyniki uzyskane w grupie kontrolnej badania RCT można traktować jako reprezentatywne dla terapii standardowej stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce, a założenie to ma charakter konserwatywny (faworyzuje grupę kontrolną).

Pozostałymi lekami zalecanymi przez niektóre wytyczne są bewacyzumab dodany do ww. chemioterapii dwulekowej oraz nab-paklitaksel skojarzony z karboplatyną. Leki te nie są jednak

aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, przez co nie stanowią komparatora dla pembrolizumabu.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [17] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów efektywności oraz rekomenduje się wykonanie obu typów analiz jednocześnie. Takie podejście zastosowano zatem w niniejszej analizie. Postępowanie takie jest dodatkowo poparte wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej [2], w której wykazano wyższą skuteczność oraz lepszy profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w porównaniu do terapii standardowej.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności, w której jako miarę efektów zdrowotnych uwzględniono lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz lata życia (LY). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model oryginalny dostarczony od Zamawiającego, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia oraz przeżycia skorygowanego o jakość. Zestawienie wyników kosztowych oraz zdrowotnych dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICER_{PEMBR \text{ vs } \textit{komparator}} = \frac{\textit{koszt}_{PEMBR} - \textit{koszt}_{\textit{komparator}}}{Ef_{PEMBR} - Ef_{\textit{komparator}}}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje większe efekty zdrowotne oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICER przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICER w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje mniejsze efekty zdrowotne oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICER przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICER w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

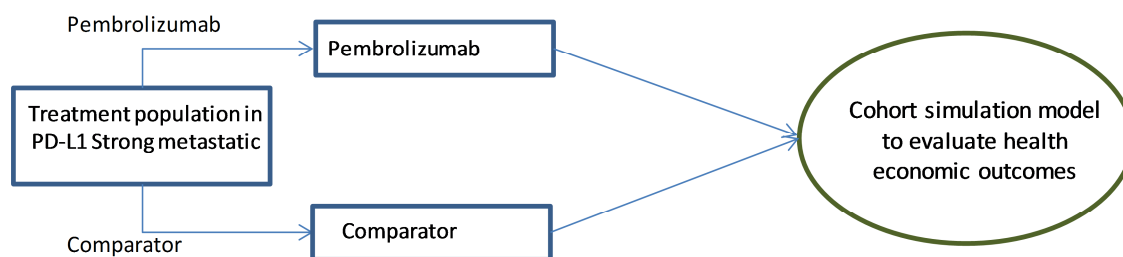
Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICER.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [18], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.13). W opcji analizy z uwzględnieniem RSS oszacowana cena progowa zawiera wszystkie uwzględnione zasady umowy podziału ryzyka.

2.2. Struktura modelu

W modelu stosowana jest symulacja kohortowa. Ta sama kohorta pacjentów przypisywana jest leczeniu pembrolizumabem oraz terapią standardową. Na podstawie przypisanych danych wejściowych generowane są wyniki zdrowotne oraz kosztowe, osobno dla populacji stosującej pembrolizumab i terapię standardową. Zasadę działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu – zasada działania



W modelu wyróżniono następujące wykluczające się stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (PF, ang. *progression-free*) – jest to stan początkowy modelu, w którym pacjenci pozostają do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu,
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*) – stan, w którym przebywają żyjący pacjenci po wystąpieniu progresji choroby,
- zgon.

Każdorazowo pacjenci rozpoczynają symulację w stanie PF. Na końcu każdego cyklu pacjenci w stanie PF mogą w nim pozostać, przejść do stanu PD lub stanu Zgon. Pacjenci pozostający w stanie PD mogą w nim pozostać lub przejść do stanu Zgon, nie ma możliwości ponownego przejścia do stanu PF.

W modelu zastosowano podejście przeżycia podzielonego (ang. *partitioned-survival model*), w którym przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) dzielone jest na przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycie po progresji. Podejście jest bardzo podobne do modeli Markowa, gdzie wyniki generowane są dla każdego stanu modelu. Zaletą zastosowania modelu przeżycia podzielonego jest bezpośrednie oszacowanie proporcji pacjentów w poszczególnych

stanach zdrowia w każdym cyklu modelu, w odróżnieniu od modeli Markowa, w których rozkład kohorty szacowany jest na podstawie prawdopodobieństw przejść.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 1).

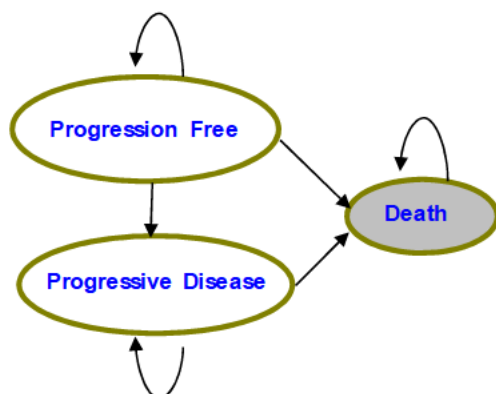
Tabela 1.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

| Stan | Sposób kalkulacji odsetka kohorty |
|----------------|-----------------------------------|
| Brak progresji | PFS |
| Po progresji | OS-PFS |
| Zgon | 1 – OS |

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz.3.7).

Na rysunku poniżej (Rysunek 2) przedstawiono schemat struktury modelu.

Rysunek 2.
Struktura modelu – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni terapią systemową z powodu zaawansowanego (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie patomorfologiczne NDRP,
- zaawansowanie kliniczne w stopniu IV,

- pierwsza linia leczenia,
- potwierdzona obecność ekspresji PD-L1 - wymagany poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych 50% lub więcej,
- zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnej wersji RECIST,
- nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym pierwotnie lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym,
- w raku niepłaskonabłonkowym nieobecność mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK,
- wiek powyżej 18 roku życia,
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji ECOG,
- prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- wyniki badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- czynność tarczycy prawidłowa lub w trakcie wyrównywania farmakologicznego,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku takich jak: znana nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią lub innych określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie pembrolizumabu z terapią standardową (SoC). W ramach SoC uwzględniono chemioterapię dwulekową opartą na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna). Chemioterapia standardowa zawiera, oprócz związku platyny, terapię lekami III generacji, do których należą pemetreksed, gemcytabina, winorelbina, docetaksel lub paklitaksel. Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [16]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

Po przerwaniu terapii pierwszej linii część pacjentów w modelu przechodzi na terapię kolejnych linii. W obliczeniach uwzględniono drugą i trzecią linię leczenia. W obu liniach terapii uwzględniono monoterapie lub politerapie wyżej wymienionymi interwencjami. Opis rozpowszechnienia interwencji w kolejnych liniach terapii przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (przy uwzględnieniu

współpłacenia za leki), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są przyjęte w analizie koszty substancji pomocniczych stosowanych podczas terapii standardowej oraz część kosztów naliczanych u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby. Uwzględnione koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów NFZ ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki należy uznać jako wyniki dodatkowe.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 20 lat. Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z NDRP, 20 letni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [17].

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres czasu, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego (scenariusz HOR). Wybrano horyzont pięcioletni, który wydaje się racjonalnym wyważeniem niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia, jednocześnie ujmując okres na tyle długi, aby pozwolić na dobre odzwierciedlenie różnic w przeżyciu możliwych do osiągnięcia poprzez zastosowanie analizowanych interwencji. Biorąc pod uwagę charakter analizowanej jednostki chorobowej, wybór krótszego horyzontu czasowego uznano za niezasadny.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Źródła danych, z których zaczerpnięto wartości efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

| Kategoria | Źródło danych |
|------------------------------------|---|
| Schematy dawkowania | Proponowany program lekowy (PEMBR) [15], program lekowy leczenia NDRP (PMX, premedykacja) [19], wytyczne PTOK 2013 (pozostałe substancje składające się na SoC) [20], Analiza ekonomiczna dostarczona przez Zamawiającego [1] |
| Efektywność i śmiertelność | Badanie KN024[21], analiza kliniczna [2] |
| Użyteczności stanów zdrowia | Badanie KN024 [21], Golicki 2010 [22], Chouaid 2013 [23], Nafees 2016 [24] |
| Zdarzenia niepożądane | Analiza kliniczna [2] |

2.8. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przeszukanie systematyczne. W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto, za autorami oryginalnego modelu NDRP [1], na podstawie wyników badania KN024 dostosowanych do polskich norm użyteczności określonych w publikacji Golicki 2010 [22]. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia na podstawie wartości z odnalezionych publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z NDRP. Za autorami oryginalnego modelu NDRP przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu użyteczności określonych w oparciu o czas do zgonu (zamiast w oparciu o stan zdrowia pacjenta).

Dodatkowo w analizie uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Spadki użyteczności w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z wartościami z oryginalnego modelu NDRP na podstawie wyników badania KN024, zaś w analizie wrażliwości na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

2.9. Koszty

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

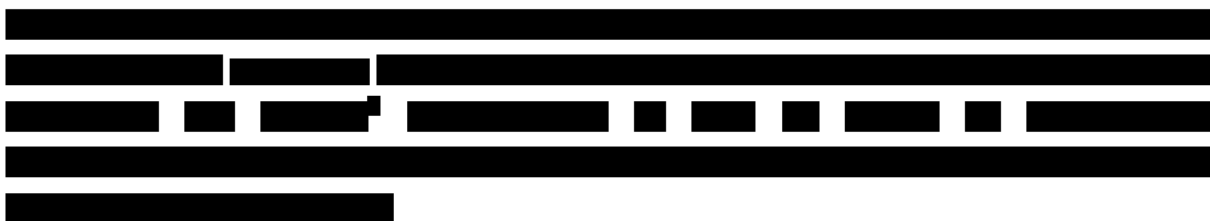
- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania i progresji choroby,
- koszty leków dodatkowych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

| Kategoria | Źródło danych |
|--|---|
| Koszty leków | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [14], dane NFZ [25, 26], Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny |
| Koszty podania leków | Dane NFZ [27, 28] |
| Koszty kwalifikacji do leczenia | Dane NFZ [29–31], Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny |
| Koszty monitorowania i progresji choroby | Dane NFZ [27, 28, 30, 32], Analiza dla Opdivo [33] |
| Koszty leków dodatkowych | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [14], Dane NFZ [25, 26], Medycyna Praktyczna [34] |
| Koszty kolejnych linii leczenia | Obwieszczenie Ministra Zdrowia [14], Dane NFZ [25–28], Analiza dla Opdivo [33] |
| Koszty opieki terminalnej | Dane NFZ [30, 35], Analiza dla Opdivo [33] |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | Dane NFZ [29, 31], Ługowska 2012 [36], Dane GUS [37] |

2.10. Instrument dzielenia ryzyka



2.11. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [17] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [18].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.12. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [17].

2.13. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [38].

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

2.14. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki

pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku braku możliwości wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartość błędu standardowego równą 20% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia i masa ciała) a także czasu trwania działań niepożądanych przyjęto rozkład normalny; zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny (przyjmując błąd standardowy na poziomie 20% wartości średniej); zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty. W przypadku testu PD-L1 zastosowano rozkład jednostajny na przedziale wyznaczonym przez zastosowanie zmienności 30% w stosunku do kosztu przyjętego w analizie podstawowej;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- powierzchni ciała,
- czasu leczenia (krzywe ToT),
- efektywności interwencji (krzywe OS, PFS),
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie niezbędne było oszacowanie średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej.

3.1.1. Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [39] dotyczące populacji ogólnej Polski,
- badanie Sacco 2010 [40] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w populacji pacjentów z rakiem płuc,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla Opdivo® [33]

Średnia powierzchnia ciała Polaków wynosi około 1,86 m² na podstawie danych GUS. Średnia powierzchnia ciała pacjentów z rakiem płuc w Wielkiej Brytanii wynosi około 1,78 m², zaś na podstawie danych dotyczących polskich pacjentów z NDRP wartość ta jest równa około 1,68 m².

W analizie podstawowej uwzględniono dane z analizy przeprowadzonej dla Opdivo®, jako jedyne źródła danych dotyczące pacjentów z NDRP w Polsce. W analizie wrażliwości (scenariusz PC_1a, PC_1b) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości skrajnych ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. W tabeli poniżej (Tabela 4) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Tabela 4.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

| Scenariusz | Wartość | Źródło danych |
|------------------|---------|----------------------|
| Podstawowy | 1,68 m2 | Analiza Opdivo® [33] |
| Scenariusz PC_1a | 1,60 m2 | Analiza Opdivo® [33] |
| Scenariusz PC_1b | 1,86 m2 | GUS [39] |

3.2. Efektywność interwencji

Parametry dotyczące efektywności analizowanych interwencji oszacowane zostały przez autorów oryginalnego modelu na podstawie danych surowych dotyczących pacjentów z badania KN024. Uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*), przeżycia

wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Szczegółowy opis przeprowadzonej analizy statystycznej wraz ze współczynnikami dopasowania testowanych modeli przedstawiono w raporcie „*Statistical Analysis Report od PFS, OS and ToT from Pembrolizumab Compared to SoC in PD-L1 Strong Metastatic Patients in KN024*” [41].

Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kaplana-Meiera krzywych parametrycznych pozwalających na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym. Dopasowanie krzywych parametrycznych przeprowadzone zostało zgodnie z wytycznymi *NICE Decision Support Unit (DSU)* [42]. W pierwszej kolejności testowane było założenie proporcjonalności hazardu w celu ustalenia, czy możliwe jest dopasowanie pojedynczego modelu dla obu interwencji, czy niezbędne jest przeprowadzenie osobnej analizy dla badanych ramion. Uwzględniono następujące modele parametryczne: Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza oraz uogólniony rozkład gamma. Przeprowadzono ocenę dopasowania modelu za pomocą kryterium Akaike (AIC), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) oraz dopasowania wizualnego (porównanie krzywych Kaplana-Meiera i krzywych parametrycznych). Rozważono również prawdopodobieństwo kliniczne ekstrapolowanych wyników.

W modelu obliczeniowym umożliwiono przeprowadzenie obliczeń przy uwzględnieniu różnych modeli parametrycznych do modelowania krzywych ToT, PFS i OS.

3.2.1. Krzywa czasu trwania leczenia (ToT)

W badaniu KN024 niektórzy pacjenci kontynuowali terapię pembrolizumabem oraz osiągnęli z tym związane efekty zdrowotne pomimo udokumentowanej progresji choroby. W związku z tym w modelu uwzględniono dane odnośnie czasu trwania leczenia w celu dokładniejszego oszacowania kosztów związanych z terapią.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wielu pacjentów stosowało terapię pembrolizumabem w czasie zakończenia badania, do krzywych ToT dopasowano modele parametryczne. Kryteria AIC i BIC wraz z dopasowaniem wizualnym wskazały na najlepsze dopasowanie modelu Weibulla dla krzywej dla pembrolizumabu oraz uogólnionego rozkładu gamma dla SoC. Poniżej przedstawiono współczynniki rozkładów opisujące zastosowane krzywe.

Tabela 5.
Krzywe czasu trwania leczenia zastosowane w modelu

| Interwencja | Rozkład | Parametr 1 | Parametr 2 | Parametr 3 |
|---------------|------------------|------------|------------|------------|
| Pembrolizumab | Weibulla | 4,348 | 0,570 | - |
| SoC | Uogólniony gamma | 3,217 | -0,171 | 1,861 |

W przypadku rozkładu Weibulla podano parametr skali i $\ln(\text{parametr kształtu})$
W przypadku uogólnionego rozkładu gamma podano parametr μ, σ, Q

W analizie podstawowej nie ograniczono czasu trwania leczenia pembrolizumabem. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu ograniczenia czasu trwania terapii pembrolizumabem do 2 lat (scenariusz TOT_PEMBR_LT_1a), zgodnie z protokołem badania KN024. Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu maksymalnego czasu trwania terapii pembrolizumabem wynoszącego 5 lat (scenariusz TOT_PEMBR_LT_1b). Wydaje się, że brak określenia maksymalnego czasu trwania leczenia spowoduje przeszacowanie kosztów interwencji badanej ze względu na kształt ekstrapolowanej krzywej. Na podstawie kształtu krzywej można stwierdzić, iż po 40 latach nie zostanie osiągnięty zerowy odsetek pacjentów pozostających na leczeniu pembrolizumabem.

3.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu KN024 pierwsza ocena odpowiedzi na leczenia przeprowadzana była w 9 tygodniu terapii. Spowodowało to spadek krzywych PFS pomiędzy 8 a 9 tygodniem terapii spowodowany protokołem badania. Spadek ten spowodował trudności w dopasowaniu krzywych parametrycznych w obu ramionach. W konsekwencji w modelu przez pierwsze 9 tygodni terapii zastosowano bezpośrednio dane krzywych Kaplana-Meiera, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie. Ze względu na brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardów, przeprowadzono osobne modelowanie dla pembrolizumabu i SoC.

W przypadku pembrolizumabu najlepsze dopasowanie odnotowano w przypadku modelu Weibulla. Model log-logistyczny był drugim najlepiej dopasowanym i został uwzględniony w analizie wrażliwości.

W przypadku SoC najlepszym dopasowaniem charakteryzował się model wykładniczy i w konsekwencji ten model został zastosowany w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono uogólniony rozkład gamma, drugi pod względem dopasowania.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu stałych wartości hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) pochodzących z badania KN024. Podejście to ma na celu przedstawienie wyników modelowania przy uwzględnieniu wyników analizy klinicznej, natomiast ze względu na brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardu nie odzwierciedla rzeczywistych relacji pomiędzy interwencjami w uwzględnionym w analizie horyzoncie czasowym.

Tabela 6.
Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji zastosowane w modelu po 9 tygodniu terapii

| Scenariusz | Interwencja | Rozkład | Parametr 1 | Parametr 2 | Parametr 3 |
|--------------------|---------------|------------------|------------|------------|------------|
| Analiza podstawowa | Pembrolizumab | Weibulla | 4,7724 | 0,3851 | x |
| | SoC | Wykładniczy | 3,2621 | x | x |
| PFS_pembr_LogL | Pembrolizumab | Log-logistyczny | 4,3945 | 0,2947 | x |
| PFS_SoC_Gamm | SoC | Uogólniony gamma | 3,5130 | -0,2722 | 1,8206 |

| Scenariusz | Interwencja | Rozkład | Parametr 1 | Parametr 2 | Parametr 3 |
|---------------|--------------|---------|------------|------------|------------|
| HR_PFS_OS_ITT | Pembr vs SoC | - | | HR=0,5 | |

W przypadku rozkładu Weibulla podano parametr skali i $\ln(\text{parametr kształtu})$
 W przypadku rozkładu wykładniczego podano parametr skali
 W przypadku rozkładu log-logistycznego podano parametr skali i $\log(\text{parametr kształtu})$
 W przypadku uogólnionego rozkładu gamma podano parametr μ, σ, Q

3.2.3. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu KN024 66 pacjentów z grupy SoC (co stanowiło 43,71% pacjentów z tego ramienia) przerwało terapię SoC po wystąpieniu progresji i zastosowano u nich terapię pembrolizumabem.

W modelu przeprowadzono dwa rodzaje analizy przeżycia całkowitego:

- analiza z uwzględnieniem dostosowania do zmiany terapii w ramieniu SoC, w której dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały zmodyfikowane tak, aby wyeliminować wpływ stosowania pembrolizumabu w drugiej linii na przeżycie pacjentów,
- analiza bez dostosowania, w której przeżycie całkowite modelowano zgodnie z danymi z badania KN024.

W analizie podstawowej przeprowadzonej w warunkach polskich modelowanie przeżycia całkowitego uwzględnia dostosowanie do zmiany terapii w ramieniu SoC ze względu na fakt, iż aktualnie pembrolizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w II lub kolejnej linii terapii. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dostosowania. Scenariusz ten odzwierciedla sytuację, w której pembrolizumab byłby finansowany ze środków publicznych w drugiej linii leczenia NDRP.

Szczegółowy opis dostosowania danych przedstawiono w opisie modelu oryginalnego [1] oraz w raporcie analizy statystycznej danych surowych badania KN024 [41].

Zarówno w przypadku pembrolizumabu, jak i w przypadku SoC z dostosowaniem, krzywe parametryczne niedoszacowują przeżycie pomiędzy 20 a 40 tygodniem terapii oraz przeszacowują przeżycie pomiędzy 40 a 60 tygodniem terapii w porównaniu do danych bezpośrednich z badania. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące punktu odcięcia danych (punktu, do którego w modelu stosowane będą dane bezpośrednio z badania, a po którym modelowanie opierać się będzie o krzywe parametryczne).

Finalnie w przypadku pembrolizumabu przez pierwsze 32 tygodnie terapii przeżycie całkowite modelowane jest na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, zaś dalsze przeżycie wyznaczane jest przy zastosowaniu modelu wykładniczego. W analizie wrażliwości jako punkt odcięcia przyjęto tydzień 22. Dodatkowo w kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości przeżycie modelowane jest za pomocą rozkładu log-logistycznego w miejsce rozkładu wykładniczego.

W przypadku przeżycia całkowitego w ramieniu SoC z dostosowaniem w analizie podstawowej uwzględniono punkt odcięcia danych równy 25 tygodniom, następnie przeżycie całkowite modelowane

jest zgodnie z rozkładem wykładniczym. W analizie wrażliwości uwzględniono punkt odcięcia wynoszący 14 tygodni. W kolejnym scenariuszu analizy wrażliwości dalsze przeżycie modelowane jest zgodnie z rozkładem log-normalnym w miejsce rozkładu wykładniczego.

W przypadku przeżycia całkowitego w ramieniu SoC bez dostosowania uwzględniono punkt odcięcia równy 38 tygodniom, zaś dalsze przeżycie modelowane jest zgodnie z rozkładem wykładniczym.

W alternatywnym scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu stałej wartości HR w czasie, analogicznie jak w przypadku przeżycia wolnego od progresji. Scenariusz ten ideologicznie odpowiada scenariuszowi bez dostosowania SoC, jako że w publikacji źródłowej nie rozważano takiej analizy statystycznej.

Ze względu na niepewność związaną z ekstrapolacją danych w dłuższym horyzoncie czasowym w analizie przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości, w której przeżycie całkowite po 5 latach modelowane jest na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER. W analizie uwzględniono dane dotyczące pacjentów w stadium IV NDRP. Na podstawie danych bazy SEER oszacowano stały współczynnik hazardu, zastosowany w następnym kroku do danych z ramienia pembrolizumabu i SoC. Ustalenie stałego współczynnika hazardu oznacza założenie, że w dłuższym horyzoncie czasowym trend przeżycia nie jest zależny od zastosowanego wcześniej leczenia. Dane SEER obejmują czas od diagnozy do zgonu pacjenta. Przy założeniu średniego czasu od diagnozy do randomizacji w badaniu KN024 równego 26 tygodni (pół roku), stały współczynnik hazardu z bazy SEER oszacowano dla czasu 5,5 roku i później.

Tabela 7.
Krzywe czasu przeżycia całkowitego zastosowane w modelu

| Scenariusz | Interwencja | Rozkład | Parametr 1 | Parametr 2 | Parametr 3 |
|--------------------|---------------|--|------------|------------|------------|
| Analiza podstawowa | Pembrolizumab | 32KM+wykładniczy | 5,323 | x | x |
| | SoC | 25KM+wykładniczy, z dostosowaniem | 4,329 | x | x |
| OS_PEMBR_EXP22 | Pembrolizumab | 22KM+wykładniczy | 5,126 | x | x |
| OS_PEMBR_LogL | Pembrolizumab | 32KM+log-logistyczny | 4,925 | -0,166 | x |
| OS_SoC_EXP14 | SoC | 14KM+wykładniczy, z dostosowaniem | 4,276 | x | x |
| OS_SoC_LogN | SoC | 25KM+log-normalny, z dostosowaniem | 4,703 | 0,856 | x |
| OS_SoC_EXP38_ITT | SoC | 38KM+wykładniczy, bez dostosowania | 4,788 | x | x |
| HR_PFS_OS_ITT | Pembr vs SoC | - | | HR=0,6 | |
| HR_OS_SEER | Pembr, SoC | Po 5 latach przeżycie na podstawie danych SEER | | | |

W przypadku rozkładu wykładniczego podano parametr skali
W przypadku rozkładu log-normalnego podano parametr skali i log(parametr kształtu)

3.2.4. Analiza w podgrupach

W ramach analizy przeprowadzono obliczenia dla dwóch podgrup pacjentów:

- podgrupa pacjentów stosująca chemioterapię na bazie pemetreksedu (podgrupa PMX),

- podgrupa pacjentów stosująca chemioterapię z wykluczeniem schematów opartych na PMX (podgrupa non-PMX).

W analizie klinicznej przedstawiono analizy w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji. W ramach analizy wyróżniono dwie podgrupy pacjentów, w których wykazano różnice istotne statystycznie w PFS pomiędzy analizowanymi podgrupami:

- podział ze względu na płeć,
- podział ze względu na typ leczenia (zawierający pemetreksed i niezawierający pemetreksedu).

W przypadku podziału ze względu na płeć ograniczanie terapii do jednego typu płci w analizowanej jednostce chorobowej powodowałoby nierówny dostęp do świadczeń. Profil działania pembrolizumabu nie wskazuje na różnice w działaniu leku pomiędzy płciami. Prawdopodobnie wynik tej analizy w podgrupach jest dziełem przypadku. W konsekwencji w analizie ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na płeć.

W modelu oryginalnym rozważana była również analiza w podgrupach ze względu na rodzaj NDRP (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), jednak w analizie klinicznej nie udowodniono różnic istotnych statystycznie pomiędzy tymi grupami w PFS. W związku z tym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na wiek.

Jedyną analizą w podgrupach uwzględnioną w analizie ekonomicznej jest zatem analiza w podziale ze względu na typ leczenia (populacja PMX i populacja nonPMX, odpowiednio włączając leczenie oparte na pemetreksedzie i wykluczając leczenie oparte na pemetreksedzie). W modelu oryginalnym analiza w podgrupach obejmowała wszystkie krzywe zastosowane w modelowaniu: OS, PFS i ToT. Ze względu na ograniczenia w danych zastosowano modele skumulowane przy uwzględnieniu testowania proporcjonalności hazardu.

W przypadku analizy w podgrupach nie jest zalecane stosowanie punktu odcięcia danych równego 38 tygodniom testowanego w analizie podstawowej ze względu na niewielką liczbę zgonów w analizowanych podgrupach po upływie tego czasu. Dodatkowo, ze względu na niewielką liczbę pacjentów w populacji non-PMX (49 pacjentów) nie przeprowadzono dostosowania danych OS SoC do zmiany terapii. W związku z tym analizę w populacji PMX przeprowadzono przy uwzględnieniu dostosowania, zaś analizę w populacji non-PMX bez uwzględnienia dostosowania. Ponadto dla populacji non-PMX nie zastosowano ekstrapolacji krzywej ToT.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących krzywych przeżycia dla analizowanych subpopulacji. Analizę w podgrupach przeprowadzono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. W scenariuszu PMX rozważone zostały wyniki dla populacji PMX, zaś w scenariuszu NON_PMX rozważono wyniki dla populacji non-PMX.

Tabela 8.
Analiza w podgrupach – krzywe OS, PFS i ToT

| Krzywa | Interwencja | Rozkład | Parametr 1 | Parametr 2 | Parametr 3 |
|--------|---------------|------------------------------------|------------|------------|------------|
| OS | Pembrolizumab | 22KM+wykładniczy | 5,707 | -0,528 | x |
| | SoC (PMX) | 14KM+wykładniczy, z dostosowaniem | 4,553 | 0,000 | x |
| | SoC (NON_PMX) | 15KM+wykładniczy, bez dostosowania | 4,233 | 0,376 | x |
| PFS | Pembrolizumab | 9KM+Weibull | 4,675 | 0,160 | 0,382 |
| | SoC | 9KM+wykładniczy | 2,743 | 0,751 | x |
| ToT | Pembrolizumab | Weibulla | 4,651 | -0,467 | 0,569 |
| | SoC (PMX) | Uogólniony gamma | 3,635 | -0,458 | 2,797 |
| | SoC (NON_PMX) | Krzywa Kaplana-Meiera | x | x | x |

W przypadku rozkładu wykładniczego podano parametr skali i parametr względny (PMX-nonPMX)

W przypadku rozkładu Weibulla podano parametr skali, parametry względny (PMX-nonPMX) i log(parametr kształtu)

W przypadku uogólnionego rozkładu gamma podano parametry μ , σ , Q

3.3. Bezpieczeństwo

W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu pembrolizumabu lub SoC. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 9.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab | SoC |
|---|---------------|-------|
| Anemia | 4.5% | 23.3% |
| Neutropenia / spadek poziomu neutrofilii | 0.0% | 18.0% |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym | 1.9% | 7.3% |
| Trombocytopenia / spadek liczby płytek krwi | 0.0% | 12.0% |
| Ogólne zapalenie płuc | 2.6% | 0.7% |

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu). Czas trwania zdarzeń niepożądanych, niezbędny do oszacowania spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych, ustalono za autorami modelu oryginalnego na podstawie danych z badania KN024. Poniżej przedstawiono dane dotyczące czasu trwania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 10.
Czas trwania zdarzeń niepożądanych

| Parametr | Wartość średnia | SE |
|---|-----------------|-----|
| Czas trwania zdarzeń niepożądanych w dniach | 31,5 | 2,6 |

3.4. Rozpowszechnienie terapii w I i kolejnych liniach leczenia

Rozpowszechnienie terapii w I i kolejnych liniach zależy od opcji analizy dotyczących efektywności interwencji, jak również od rozważanej podgrupy pacjentów. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie danych mające na celu ustalenie rozpowszechnienia leków w I i kolejnych liniach leczenia zgodnego z aktualną sytuacją w Polsce. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na oszacowanie rozpowszechnienia terapii w kolejnych liniach na podstawie jednego źródła. W toku przeszukania odnaleziono jedną publikację, w której raportowano rozpowszechnienie schematów chemioterapii opartych na platynach w pierwszej linii leczenia NDRP w Polsce (publikacja Schnabel 2012 [43]). W publikacji opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich. Wyniki analizy wskazywały na rozbieżności w stosowanych schematach pomiędzy państwami. W związku z tym w ramach analizy przyjęto następujące podejście do danych dotyczących rozpowszechnienia:

- rozpowszechnienie CTH w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012; postępowanie takie wiąże się z założeniem, że wszyscy pacjenci w I linii stosują CTH opartą na platynach; założenie to jest zbieżne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia NDRP,
- jako że w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [44] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku),
- ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [45], jedynego badania, w którym raportowano dane dla trzech kolejnych linii leczenia NDRP.

Wyżej opisane rozpowszechnienie terapii w ramieniu SoC przyjęto w analizie uwzględniającej dostosowanie OS dla SoC do zmiany terapii (scenariusz nieuwzględniający finansowania pembrolizumabu w II linii leczenia). W przypadku scenariuszy uwzględniających finansowanie pembrolizumabu w kolejnej linii leczenia przyjęto rozpowszechnienie leków na podstawie danych z badania KN024.

Pemetreksed jako jedyna z uwzględnionych w ramach SoC opcji terapeutycznych finansowany jest w ramach programu lekowego. W związku z tym określone są ściśle schematy stosowania pemetreksedu w warunkach polskich. Zgodnie z zapisami programu lekowego [15] w pierwszej linii leczenia NDRP pemetreksed może być stosowany jedynie w schemacie zawierającym cisplatynę, natomiast w drugiej linii leczenia stosowany jest w monoterapii. W związku z tym rozpowszechnienie w odnalezionych badaniach zmodyfikowano tak, aby odzwierciedlić powyższe zasady.

W badaniu KN024 część pacjentów stosowała również terapię podtrzymującą pemetreksedem. Taki typ terapii nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych i w związku z tym w niniejszej

analizie założono brak terapii podtrzymującej u tych pacjentów. Założenie to prowadzi do uwzględnienia wyższej efektywności SoC, niż będzie w rzeczywistości osiągnana w warunkach polskich.

Rozpowszechnienie terapii w II i III linii po niepowodzeniu pembrolizumabu w I linii leczenia w przypadku analizy, w której zakładany jest brak finansowania pembrolizumabu w kolejnych liniach leczenia, ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii SoC w I i kolejnych liniach leczenia, przy dodatkowych modyfikacjach związanych ze schematami zawierającymi pemetreksed. W przypadku opcji analizy przy założeniu finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu ustalono w oparciu o dane z badania KN024. W przypadku terapii II linii część pacjentów stosowała schemat zawierający karboplatinę, paklitaksel i bewacyzumab. W niniejszej analizie pacjentów tych rozłożono proporcjonalnie pomiędzy pozostałe schematy chemioterapii. Analogiczne postępowanie przyjęto w przypadku pacjentów, którzy w II linii terapii stosowali niwolumab, który nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych.

W celu oszacowania kosztów terapii stosowanych w kolejnych liniach niezbędne było również określenia odsetków pacjentów stosujących terapię II i III linii. Jako że efektywność terapii I linii wpływa na omawiane wartości, w analizie we wszystkich opcjach uwzględniono dane z badania KN024, za autorami modelu oryginalnego.

W przypadku analizy w podgrupach uwzględniono rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach na podstawie rozpowszechnienia przyjmowanego w analizie bazowej dostosowanego do definicji populacji (uwzględnione schematy zawierające i niezawierające PMX). W przypadku populacji PMX szacowane rozpowszechnienie ustalono w oparciu o dane z analizy podstawowej (z dostosowaniem). W przypadku populacji nonPMX, ze względu na dane dotyczące efektywności interwencji, rozpowszechnienie terapii oparto o dane dotyczące scenariusza analizy bez dostosowania (a zatem o bezpośrednie dane z badania KN024).

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w zależności od opcji analizy.

Tabela 11.
Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach

| CTH | Analiza podstawowa / podgrupa PMX | Analiza bez dostosowania SoC / podgrupa nonPMX | Analiza podstawowa | Analiza bez dostosowania SoC | Podgrupa PMX | Podgrupa nonPMX |
|---------|-----------------------------------|--|--------------------|------------------------------|--------------|-----------------|
| | Pembrolizumab | | SoC | | | |
| I linia | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| PEMBR | 100% | 100% | | | | |
| PMX+CIS | | | 19,64% | 68,00% | 100% | |
| GEM+CIS | | | 8,04% | 7,33% | | 22,92% |

| CTH | Analiza podstawowa / podgrupa PMX | Analiza bez dostosowania SoC / podgrupa nonPMX | Analiza podstawowa | Analiza bez dostosowania SoC | Podgrupa PMX | Podgrupa nonPMX |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|------------------------------|--------------|-----------------|
| | Pembrolizumab | | SoC | | | |
| GEM+CARBO | | | 4,46% | 13,33% | | 41,67% |
| DCT+CIS | | | 2,34% | | | |
| PACL+CIS | | | 0,33% | 11,33% | | 35,42% |
| VIN+CIS | | | 40,18% | | | |
| VIN+CARBO | | | 25,00% | | | |
| II linia ^a , w tym | 43,75% | 43,75% | 75,47% | 75,47% | 75,47% | 75,47% |
| GEM+CIS | 8,04% | | | | | |
| GEM+CARBO | 4,46% | 20,00% | | | | |
| DCT+CIS | 2,34% | | | | | |
| PACL+CIS | 0,33% | | | | | |
| VIN+CIS | 40,18% | | | | | |
| VIN+CARBO | 25,00% | | | | | |
| PMX | 19,64% | 80,00% | 40,00% | 2,78% | 40,00% | 2,78% |
| DCT | | | 32,86% | 1,39% | 32,86% | 1,39% |
| GEM | | | 13,57% | | 13,57% | |
| VIN | | | 13,57% | | 13,57% | |
| PEMBR | | | | 95,83% | | 95,83% |
| III linia ^a , w tym | 5,71% | 5,71% | 15,00% | 15,00% | 15,00% | 15,00% |
| DCT | 33,33% | 100% | 33,33% | 100% | 33,33% | 100% |
| GEM | 22,22% | | 22,22% | | 22,22% | |
| VIN | 33,33% | | 33,33% | | 33,33% | |
| PACL | 11,11% | | 11,11% | | 11,11% | |

a) odsetek pacjentów spośród przerywających terapię I linii

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących czasu trwania terapii kolejnych linii.

3.5. Czas trwania leczenia w kolejnych liniach terapii

Czas trwania kolejnych linii leczenia przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie danych z badania KN024 [1]. Należy zaznaczyć, że są to dane efektywne uwzględniające faktyczny czas trwania terapii, który jest zależny od poprzednio stosowanej interwencji. Poniżej przedstawiono zastosowane w analizie wartości (Tabela 12).

Tabela 12. Liczba dni terapii w kolejnych liniach leczenia

| Poprzednio stosowany schemat | Pembrolizumab | SoC bez dostosowania | SoC z dostosowaniem |
|-------------------------------|---------------|----------------------|---------------------|
| Druga linia leczenia | | | |
| Chemioterapia | 127 | 61 | 61 |
| Pembrolizumab | - | 183 | - |
| Trzecia linia leczenia | | | |
| Chemioterapia | 119 | 21 | 21 |
| Pemetreksed w monoterapii | 78 | | |

3.6. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 [20], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (ang. *glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 [20] wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 512 mg za autorami oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, że wartość ta mieści się w oczekiwanym zakresie. Dawkowanie pembrolizumabu określono na podstawie charakterystyki produktu leczniczego [13] oraz projektu programu lekowego [15]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 13).

Tabela 13. Dawkowanie leków zastosowane w analizie

| Substancja czynna | Postać | Dawka | Jednostka | Schemat dawkowania |
|-----------------------------------|--------|-------|-------------------|--|
| Pembrolizumab | IV | 200 | mg | Raz na 3 tygodnie |
| Pembrolizumab w II linii leczenia | IV | 2 | mg/kg | Raz na 3 tygodnie |
| Gemcytabina | IV | 1250 | mg/m ² | Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu |
| Paklitaksel | IV | 200 | mg/m ² | Raz na 3 tygodnie |
| Pemetreksed | IV | 500 | mg/m ² | Raz na 3 tygodnie |
| Cisplatyna* | IV | 75 | mg/m ² | Raz na 3 tygodnie |
| Karboplatyna | IV | 512 | mg | Raz na 3 tygodnie |
| Docetaksel | IV | 75 | mg/m ² | Raz na 3 tygodnie |
| Winorelbina (w monoterapii) | IV | 25 | mg/m ² | Raz na tydzień |
| Winorelbina (w skojarzeniu) | IV | 25 | mg/m ² | Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu |

* Zalecany zakres to 75-100 mg/m², przyjęto konserwatywnie 75 mg/m²

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. W terapii DCT stosuje się dodatkowo doustny kortykosteroid w dawce 16 mg na dobę, zaś w przypadku PMX

w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. Podanie deksametazonu powinno nastąpić w dniu poprzedzającym zastosowanie DCT lub PMX, w dniu zastosowania leku oraz w dniu następnym [19, 46]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z zapisem obowiązującego programu lekowego kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [19]. Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie uwzględniono dodatkowe dawkowanie kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX, zaś nie uwzględniono dodatkowego dawkowania tych leków po zakończeniu leczenia PMX. Ze względu na znikome koszty dodatkowej premedykacji założenie to nie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy.

Schematy dawkowania substancji pomocniczych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

| Lek | Dawka | Częstotliwość podawania |
|--------------|---|--|
| Deksametazon | 16 mg w przypadku stosowania DCT 8 mg przypadku stosowania PMX | przez 3 dni co 3 tyg. |
| Kwas foliowy | 0,8 mg ^{a)} | 1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX |
| Witamina B12 | 1 mg | 1 raz na dobę co 9 tygodni, dodatkowo 1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX |

a) średnia dawka przy uwzględnieniu dostępnych opakowań leku (dawka dzienna od 0,35 do 1 mg dziennie)

3.7. Użyteczności stanów zdrowia

3.7.1. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od progresji choroby oraz od wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+. Wartości użyteczności określono w oparciu o wyniki badania KN024, w którym raportowano dane dotyczące wyników kwestionariusza EQ-5D. Wartości te zostały przeliczone przez autorów oryginalnego modelu NDRP do wartości użyteczności przy zastosowaniu polskich norm z publikacji Golicki 2010 [22].

Uwzględnione w analizie podstawowej wartości użyteczności zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

| Stan | Pembrolizumab | SoC |
|--|---------------|-------|
| Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych | 0,875 | 0,875 |

| Stan | Pembrolizumab | SoC |
|---|---------------|-------|
| Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego | 0,051 | 0,051 |
| Progresja | 0,78 | 0,78 |

3.7.2. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu oraz wartości użyteczności uzyskane w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.

Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu uzyskano na podstawie danych z badania KN024. Autorzy oryginalnego modelu NDRP przeliczyli wartości użyteczności przy zastosowaniu polskich norm z publikacji Golicki 2010 [22]. Wykorzystane w analizie wrażliwości dane zawarto w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości

| Czas do zgonu (dni) | Pembrolizumab | SoC |
|---------------------|---------------|-------|
| ≥360 | 0,885 | 0,885 |
| [180, 360) | 0,833 | 0,833 |
| [30, 180) | 0,735 | 0,735 |
| <30 | 0,647 | 0,647 |

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury (szczegóły zawarto w Aneksie, rozdz. A.1.2) odnaleziono jedną publikację (Chouaid 2013 [47]).

Badanie Chouaid 2013 [47] raportuje wyniki dotyczące oceny jakości życia chorych z zaawansowanym NDRP. Do badania włączono 263 pacjentów otrzymujących leczenie w ramach I, II lub III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu z Europy, Kanady, Australii i Turcji. Badaną populację stanowią chorzy na NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV ze statusem 0-2 w skali ECOG w wieku powyżej 18 lat, 61,2% badanych to mężczyźni. Wyniki uzyskano na podstawie EQ-5D oraz EQ-VAS.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [17] preferowanym kwestionariuszem w ocenie wartości użyteczności stanów zdrowia jest EQ-5D. Kwestionariusz ten został wykorzystany w publikacji Chouaid 2013, stąd też wykluczono na etapie abstraktów publikacje w których wykorzystano inne metody pomiaru użyteczności.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

| Nazwa leku | Kod EAN | Limit finansowania | Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016 | Kwota refundacji 11.2015-10.2016* | Średni ważony koszt NFZ za mg | |
|----------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------|
| | | | | | WLR | DGL |
| Gemcitabinum Accord | 5909990976072 | 18,71 zł | 1 677 460 | 171 050,32 zł | | |
| Gemcitabine Accord | 5909990976096 | 124,74 zł | 0 | 145 533,26 zł | | |
| Gemcitabine Actavis | 5909990932603 | 204,12 zł | 50 040 | 762 667,78 zł | | |
| Gemcitabine Actavis | 5909990932597 | 102,06 zł | 54 050 | 561 419,94 zł | | |
| Gemcitabine Actavis | 5909990932580 | 20,41 zł | 0 | 57 849,76 zł | | |
| 1032.0 Paclitaxelum | | | | | | |
| PACLITAXEL KABI | 5909990874347 | 28,35 zł | 400 234 | 193,89 zł | | |
| PACLITAXEL KABI | 5909990874361 | 55,57 zł | 282 340 | 134 994,42 zł | | |
| PACLITAXEL KABI | 5909990874385 | 79,38 zł | 957 593 | 10 833,78 zł | | |
| PACLITAXEL KABI | 5909990874408 | 158,76 zł | 2 221 671 | 708 724,36 zł | | |
| PACLITAXEL KABI | 5909990874446 | 317,52 zł | 7 736 484 | 447 797,21 zł | | |
| Paclitaxel-Ebewe | 5909990018383 | 34,02 zł | 437 190 | 39 233,39 zł | | |
| Paclitaxel-Ebewe | 5909990018390 | 113,40 zł | 2 687 226 | 478 079,47 zł | | |
| Paclitaxel-Ebewe | 5909990018406 | 170,10 zł | 2 150 658 | 78 747,38 zł | | |
| Paclitaxel-Ebewe | 5909990018420 | 340,20 zł | 4 868 778 | 1 747 657,66 zł | 1,30 | 0,20 |
| Sindaxel | 5909990668878 | 309,58 zł | 132 189 | 1 115 354,31 zł | | |
| Sindaxel | 5909990976010 | 42,78 zł | 353 780 | 44 554,03 zł | | |
| Sindaxel | 5909990976027 | 104,78 zł | 3 183 053 | 321 088,25 zł | | |
| Sindaxel | 5909990976034 | 885,65 zł | 7 299 648 | 298 002,64 zł | | |
| Paclitaxelum Accord | 5909990840267 | 28,35 zł | 191 713 | 72 084,24 zł | | |
| Paclitaxelum Accord | 5909990840274 | 55,57 zł | 681 687 | 521 772,87 zł | | |
| Paclitaxelum Accord | 5909990840281 | 158,76 zł | 2 996 445 | 1 171 062,53 zł | | |
| Paclitaxelum Accord | 5909991037093 | 272,16 zł | 922 392 | 346 540,05 zł | | |
| Paclitaxelum Accord | 5909991037086 | 79,38 zł | 724 860 | 60 922,72 zł | | |
| 1034.0 Pemetreksed | | | | | | |
| Alimta 100 mg | 5909990080205 | 584,01 zł | 638 785 | 5 446 457,11 zł | | |
| Alimta 500 mg | 5909990009664 | 2 920,05 zł | 3 150 345 | 16 771 092,42 zł | | |
| Pemetreksed Adamed | 5909991253820 | 5 840,10 zł | 6 721 520 | 0,00 zł | | |
| Pemetreksed Adamed | 5909991253813 | 2 920,05 zł | 1 865 320 | 2 397 668,57 zł | | |
| Pemetreksed Adamed | 5909991253806 | 584,01 zł | 0 | 834 219,20 zł | 5,80 | 1,91 |
| Pemetrexed Sandoz | 5907626706086 | 2 920,05 zł | 0 | 429 643,62 zł | | |
| Pemetrexed Sandoz | 5907626706093 | 5 840,10 zł | 17 790 | 258 289,11 zł | | |
| Pemetrexed Sandoz | 5907626706079 | 584,01 zł | 0 | 98 045,92 zł | | |
| Pemetrexed Accord | 5055565724736 | 4 380,08 zł | 5 000 | 0,00 zł | | |
| Pemetrexed Accord | 5055565724620 | 2 190,04 zł | 313 500 | 91 496,36 zł | | |

| Nazwa leku | Kod EAN | Limit finansowania | Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016 | Kwota refundacji 11.2015-10.2016* | Średni ważony koszt NFZ za mg | |
|-----------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------|
| | | | | | WLR | DGL |
| Pemetrexed Accord | 5055565724613 | 438,01 zł | 2 091 | 57 748,45 zł | | |
| Pemetrexed Alvogen | 5909991258597 | 2 920,05 zł | 163 335 | 0,00 zł | | |
| Pemetrexed Alvogen | 5909991258573 | 584,01 zł | 191 736 | 0,00 zł | | |
| 1008.0 Cisplatinum | | | | | | |
| Cisplatin Teva | 5909990722600 | 9,07 zł | 33 499 | 188 047,50 zł | | |
| Cisplatin Teva | 5909990722631 | 34,02 zł | 516 314 | 640 588,80 zł | | |
| Cisplatin Teva | 5909990722648 | 68,04 zł | 593 035 | 1 067 853,00 zł | | |
| Cisplatinum Accord | 5909990838745 | 6,80 zł | 190 295 | 80 226,54 zł | | |
| Cisplatinum Accord | 5909990838769 | 36,29 zł | 571 431 | 629 340,60 zł | 0,76 | 0,49 |
| Cisplatinum Accord | 5909990894772 | 68,04 zł | 470 015 | 1 093 168,00 zł | | |
| Cisplatinum Accord | 5909990838752 | 21,55 zł | 254 281 | 7 458,33 zł | | |
| Cisplatin-Ebewe | 5909990958504 | 44,23 zł | 699 632 | 347 351,00 zł | | |
| Cisplatin-Ebewe | 5909990958481 | 9,48 zł | 112 445 | 52 752,44 zł | | |
| Cisplatin-Ebewe | 5909990958535 | 79,38 zł | 1 404 691 | 401 809,00 zł | | |
| 1005.0 Carboplatinum | | | | | | |
| Carboplatin - Ebewe | 5909990450022 | 48,76 zł | 350 571 | 1 043,17 zł | | |
| Carboplatin - Ebewe | 5909990450039 | 147,42 zł | 4 897 764 | 6 170,29 zł | | |
| Carboplatin - Ebewe | 5909990662753 | 197,32 zł | 763 758 | 0,00 zł | | |
| Carboplatin - Ebewe | 5909990662760 | 283,50 zł | 2 568 470 | 0,00 zł | | |
| Carboplatin Pfizer | 5909990477418 | 26,08 zł | 349 | 38 698,34 zł | | |
| Carboplatin Pfizer | 5909990477425 | 44,01 zł | 424 179 | 249 803,87 zł | | |
| Carboplatin Pfizer | 5909990477432 | 107,40 zł | 102 101 | 1 383 391,40 zł | | |
| Carboplatin Accord | 5909990776733 | 45,36 zł | 1 062 890 | 394 281,10 zł | 0,28 | 0,26 |
| Carboplatin Accord | 5909990776740 | 113,40 zł | 5 426 951 | 1 990 102,60 zł | | |
| Carbomedac | 5909990816156 | 19,28 zł | 513 066 | 15 012,00 zł | | |
| Carbomedac | 5909990816163 | 42,53 zł | 126 879 | 65 157,32 zł | | |
| Carbomedac | 5909990816170 | 107,16 zł | 1 662 647 | 365 070,34 zł | | |
| Carbomedac | 5909990816187 | 183,71 zł | 770 610 | 545 595,87 zł | | |
| Carbomedac | 5909990816194 | 273,29 zł | 1 816 500 | 102 024,83 zł | | |
| Carboplatin Accord | 5909990776726 | 13,61 zł | 361 145 | 64 895,62 zł | | |
| Carboplatin Accord | 5909990851058 | 138,35 zł | 3 406 032 | 1 181 695,76 zł | | |
| 1013.0 Docetaxelum | | | | | | |
| Camitotic | 5909990810987 | 74,84 zł | 49 937 | 199 203,57 zł | | |
| Camitotic | 5909990810994 | 155,36 zł | 621 642 | 550 037,54 zł | 5,91 | 2,23 |
| Camitotic | 5909990811007 | 1 548,00 zł | 672 571 | 1 685 469,02 zł | | |

| Nazwa leku | Kod EAN | Limit finansowania | Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016 | Kwota refundacji 11.2015-10.2016* | Średni ważony koszt NFZ za mg | |
|--------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------|
| | | | | | WLR | DGL |
| Docetaxel - Ebewe | 5909990777006 | 62,37 zł | 14 783 | 136 486,56 zł | | |
| Docetaxel - Ebewe | 5909990777020 | 249,48 zł | 0 | 521 411,61 zł | | |
| Docetaxel - Ebewe | 5909990850280 | 498,96 zł | 227 310 | 483 786,59 zł | | |
| Docetaxel Accord | 5909990994557 | 56,70 zł | 1 015 | 96 436,33 zł | | |
| Docetaxel Accord | 5909990994564 | 155,36 zł | 1 506 | 501 440,30 zł | | |
| Docetaxel Accord | 5909990994601 | 310,72 zł | 0 | 211 334,32 zł | | |
| Docetaxel Kabi | 5909991030001 | 56,70 zł | 0 | 158,75 zł | | |
| Docetaxel Kabi | 5909990994366 | 349,56 zł | 0 | 0,00 zł | | |
| Docetaxel Kabi | 5909990994359 | 310,72 zł | 12 427 | 2 453,41 zł | | |
| Docetaxel Kabi | 5909990994342 | 233,04 zł | 25 194 | 0,00 zł | | |
| Docetaxel Kabi | 5909990994328 | 155,36 zł | 13 451 | 0,00 zł | | |
| 1042.1 Vinorelbinum inj | | | | | | |
| Navelbine | 5909990173617 | 555,66 zł | 0 | 267 501,68 zł | | |
| Navelbine | 5909990173624 | 2 778,30 zł | 0 | 1 583 201,33 zł | | |
| Navelbine | 5909990945016 | 183,32 zł | 29 952 | 97 879,49 zł | | |
| Navelbine | 5909990945115 | 274,97 zł | 481 535 | 1 063 274,82 zł | | |
| Navirel | 5909990573325 | 567,00 zł | 79 710 | 178 986,89 zł | 4,09 | 2,51 |
| Navirel | 5909990573349 | 1 360,80 zł | 308 977 | 920 730,72 zł | | |
| Neocitec | 5909990668045 | 56,70 zł | 500 012 | 6 375,25 zł | | |
| Neocitec | 5909990668052 | 283,50 zł | 1 549 621 | 31 114,94 zł | | |

*W przypadku CIS uwzględniono sprzedaż za okres 07.2015-06.2016 oraz wysokości limitów finansowania na podstawie Obwieszczenia MZ obowiązujące na dzień 01 maja 2016r., ze względu na zmianę limitu finansowania CIS w lipcu 2016 r.

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 11.2015 – 10.2016 [25, 26].

W opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku). W przypadku DCT, PMX, GEM, VIN, CARBO i PACL uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 11.2015 – 10.2016). W przypadku cisplatyny w lipcu 2016 roku nastąpiło obniżenie limitu finansowania. Obliczenia przeprowadzone analogicznie jak dla pozostałych substancji dały niewiarygodne relacje cenowe – realny koszt jednostki cisplatyny był wyższy niż aktualny koszt jednostki na podstawie wykazu leków refundowanych. W związku z tym, w celu wyznaczenia realnego kosztu jednostki cisplatyny, wyznaczono średnioroczny koszt jednostki tego leku z okresu przed zmianą limitu finansowania (07.2015–06.2016 [25, 26]) i porównano go do limitu finansowania ze maj 2016 roku [49]

(przed wprowadzoną obniżką). Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki cisplatyny jest o 35,98% niższa od ceny z wykazu leków refundowanych. Wyznaczoną w ten sposób procentową obniżkę ceny zastosowano do aktualnej ceny wykazowej cisplatyny, uzyskując szukaną wartość realną.

Poniżej (Tabela 22) przedstawiono koszty substancji stosowanych w ramach terapii standardowej uwzględnione w analizie.

Tabela 22.
Koszt terapii SoC

| Substancja czynna | Średnia cena za mg | |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| | Bez uwzględnienia RSS | Z uwzględnieniem RSS ^b |
| Gemcytabina | 0,09 zł | 0,07 zł |
| Paklitaksel | 1,30 zł | 0,20 zł |
| Pemetreksed | 5,80 zł | 1,91 zł |
| Cisplatyna | 0,76 zł | 0,49 zł |
| Karboplatyna | 0,28 zł | 0,26 zł |
| Docetaksel | 5,91 zł | 2,23 zł |
| Winore bina | 4,09 zł | 2,51 zł |

a) zależny od powierzchni ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,68 m²
b) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

3.8.2. Koszty podania leku

W analizie przyjęto, iż zarówno podanie PEMBR i PMX odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz ADM) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie tych leków odbywa się w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Koszty związane z podaniem leków wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [28].

Tabela 23.
Koszt podania leków w programach lekowych [28]

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

Koszt podania leków z katalogu chemioterapii (wchodzących w zakres SoC) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 75/2016/DGL z dnia 18 lipca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [27]. W analizie podstawowej założono, że podanie SoC odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz ADM) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie SoC odbywa się w ramach świadczenia: porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (Tabela 24).

Tabela 24.
Koszt podania SoC (leków z katalogu chemioterapii)

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia |
|-----------------|--|------------------|---------------|-------------------|
| 5.08.05.0000175 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A | 7 | 52,00 zł | 364,00 zł |
| 5.08.05.0000173 | porada ambulatoryjna związana z chemioterapią | 2 | 52,00 zł | 104,00 zł |

W tabeli poniżej zestawiono koszty związane z podaniem analizowanych interwencji uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 25).

Tabela 25.
Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie

| Substancja | Wariant analizy | Wartość |
|------------|--------------------|-----------|
| PEMBR | Analiza podstawowa | 468,00 zł |
| | Scenariusz ADM | 104,00 zł |
| PMX | Analiza podstawowa | 468,00 zł |
| | Scenariusz ADM | 104,00 zł |
| SoC | Analiza podstawowa | 364,00 zł |
| | Scenariusz ADM | 104,00 zł |

3.8.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego PL [15] wykonywane są tożsame badania, jak podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pemetrekse dem w ramach PL [19], zatem nie są to koszty różniące dla poszczególnych terapii. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego program lekowego jest obecność ekspresji PDL-1 oraz ewentualne wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).



Zgodnie z zapisem proponowanego programu lekowego przy kwalifikacji do leczenia należy wykonać ultrasonografię, rezonans magnetyczny, scyntyografię lub pozytonową tomografię emisyjną, w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta. Najdroższym spośród wymienionych badań jest pozytonowa tomografia emisyjna. Jej przeprowadzenie jest opcjonalne, w związku z tym nie będzie wykonywane u wszystkich pacjentów włączonych do PL. Ponadto badanie to jest wykonywane u niewielkiego odsetka pacjentów [31], co nie zwiększy częstotliwości jego wykonywania. W związku z powyższym koszt wykonania PET nie został uwzględniony w analizie podstawowej, lecz w ramach analizy wrażliwości - scenariusz QM_1a. Koszty pozytonowej tomografii komputerowej wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [30] jako średni koszt w 2016 r. zawarty w umowach między NFZ a świadczeniodawcami, ważony wielkością poszczególnych kontraktów (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)

| Nazwa świadczenia | Koszt świadczenia |
|--------------------------------------|-------------------|
| Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) | 3 279,67 zł |

Od stycznia 2017 roku, zgodnie z zarządzeniem nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [29]. W testowanym w ramach analizy wrażliwości scenariuszu QM_1a przyjęto, iż test na obecność ekspresji PD-L1 rozliczany jest w ramach świadczenia Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych (kod produktu: 5.53.01.0005001). Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej - hospitalizacja < 2 dni. Do obliczeń nie wykorzystano danych zawartych w Statystykach JGP, gdyż koszt w nich zawarty dotyczy hospitalizacji zwykłej (planowej), nie zaś hospitalizacji rozliczonej w trybie „< 2 dni”. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – analiza wrażliwości

| Świadczenie | Kod | Wartość punktowa | Wycena punktu | Wartość |
|---|-----------------|------------------|---------------|--------------------|
| Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych | 5.53.01.0005001 | 12 | 52,00 zł | 624,00 zł |
| Hospitalizacja – JGP:D28 | 5.51.01.0004028 | 23* | 52,00 zł | 1 196,00 zł |
| Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) | - | - | - | 3 279,67 zł |
| Suma | | | | 5 099,67 zł |

*wartość punktowa hospitalizacji <2 dni

3.8.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązującego [19] i proponowanego PL [15] dotyczących leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii PEMBR jest tożsamy z kosztem monitorowania terapii PMX, finansowanym ze środków publicznych w ramach programu lekowego [28] (Tabela 29).

W przypadku SoC przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [27]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 29,90 zł (Tabela 30).

Tabela 29.
Koszty monitorowania – pembrolizumab, pemetreksed

| Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia | Koszt tygodniowy* |
|--|------------------|---------------|-------------------|-------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed) | 46,04 | 52 zł | 2 394,08 zł | 45,88 zł |

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Tabela 30.
Koszty monitorowania – SoC

| Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Wycena punktu | Koszt świadczenia | Koszt roczny | Koszt tygodniowy |
|---|------------------|---------------|-------------------|--------------|------------------|
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii | 5 | 52 zł | 260,00 zł | 1 560,00 zł | 29,90 zł |

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

W scenariuszu QM_1a uwzględniono dodatkowo koszt wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (analogicznie jak dla kwalifikacji pacjentów do programu lekowego). Natomiast w scenariuszu QM_1b koszt monitorowania oszacowano na podstawie średniej z wycen punktowych dla obecnie obowiązujących PL dotyczących leczenia NDRP, ze względu na fakt, iż zapisy programów w zakresie monitorowanie poszczególnych terapii są zbliżone (Tabela 31). Przyjęte w analizie wartości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 31.
Koszt monitorowania na podstawie średniej wartości punktowej programów lekowych dotyczących NDRP

| Nazwa świadczenia | Wartość punktowa |
|--|------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed) | 46,04 |
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib) | 59,77 |
| Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu | 49,77 |
| Srednia wartość punktowa | 51,86 |
| Koszt tygodniowy | 51,68 zł |

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

Tabela 32.
Podsumowanie kosztów monitorowania przyjętych w analizie

| Scenariusz | Tygodniowy koszt monitorowania |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Analiza podstawowa – PEMBR, PMX | 45,88 zł |
| Analiza podstawowa – SoC | 29,90 zł |
| QM_1a | 358,23 zł |
| QM_1b | 51,68 zł |

Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby przyjęto na podstawie wyceny zawartej w zarządzeniu dotyczącym świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej [32]. Koszt osobodnia przebywania w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym oszacowano na podstawie Informatora o umowach NFZ jako średnią wycenę świadczenia z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 roku ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [30]. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz PD) szacowano wyniki przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z analizy Opdivo [33]. W tym przypadku nie uwzględniono kosztu oszacowanego w niniejszej analizie kosztu przebywania pacjenta w stanie po progresji, wykorzystano dane kosztowe z analizy Opdivo [33]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Koszt osobodnia | Koszt tygodniowy |
|--|-----------------|-----------------|------------------|
| Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-lecznicznym | 14.5160.026.04 | 75,42 zł | 527,91 zł |

Koszt tygodniowy oszacowano przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

3.8.5. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT lub PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon (szczegóły dotyczące dawkowania deksametazonu zamieszczono w rozdziale 3.3). Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności,

pacjenci otrzymujący PMX powinni również otrzymywać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12.

Koszt jednostkowy deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [14], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 11.2015-10.2016 [25, 26] (Tabela 34, Tabela 35).

Tabela 34.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon

| Nazwa leku | Jednostkowa dawka w opakowaniu | Opakowanie | Kod EAN | Cena detaliczna | Koszt NFZ | Koszt pacjenta |
|--------------------|--------------------------------|------------------|---------------|-----------------|-----------|----------------|
| PABI-DEXAMETHASON | 500 mcg | 20 tabl. | 5909990170418 | 11,47 zł | 4,36 zł | 7,11 zł |
| PABI-DEXAMETHASON | 1 mg | 20 tabl. (fiol.) | 5909990170517 | 22,09 zł | 11,91 zł | 10,18 zł |
| Dexamethasone KRKA | 20 mg | 20 szt. | 5909991297763 | 286,81 zł | 258,37 zł | 28,44 zł |
| Dexamethasone KRKA | 8 mg | 20 szt. | 5909991297633 | 120,90 zł | 109,52 zł | 11,38 zł |
| Dexamethasone KRKA | 4 mg | 20 szt. | 5909991297480 | 63,37 zł | 54,76 zł | 8,61 zł |

Tabela 35.
Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu

| Nazwa leku | Jednostkowa dawka w opakowaniu | Liczba mg w opakowaniu | Kod EAN | Sprzedaż [mg] 11.2015-10.2016 | Koszt NFZ/mg | Koszt pacjenta/mg |
|--------------------|--------------------------------|------------------------|---------------|-------------------------------|--------------|-------------------|
| PABI-DEXAMETHASON | 500 mcg | 20 tabl. | 5909990170418 | 272 590 | | |
| PABI-DEXAMETHASON | 1 mg | 20 tabl. (fiol.) | 5909990170517 | 13 589 859 | | |
| Dexamethasone KRKA | 20 mg | 20 szt. | 5909991297763 | - | 0,59 zł | 0,52 zł |
| Dexamethasone KRKA | 8 mg | 20 szt. | 5909991297633 | - | | |
| Dexamethasone KRKA | 4 mg | 20 szt. | 5909991297480 | - | | |

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [34], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w programie lekowym B.6, do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [34] wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampulek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampulek po 0,1 mg, co

oznacza że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampułek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12

| Nazwa leku | Jednostkowa dawka w opakowaniu | Opakowanie | Cena detaliczna | Koszt NFZ/mg | Koszt pacjenta/mg |
|----------------------|--------------------------------|-------------|-----------------|--------------|-------------------|
| Kwas foliowy | | | | | |
| Acifolik | 0,4 mg | 30 tabl. | 5,75 zł | 0,00 zł | 0,54 zł |
| Folacid 0,4 | 0,4 mg | 30 tabl. | 8,43 zł | | |
| Folica | 0,4 mg | 30 tabl. | 7,40 zł | | |
| Fol k | 0,4 mg | 30 tabl. | 9,72 zł | | |
| Fol k | 0,4 mg | 60 tabl. | 16,09 zł | | |
| Fol k | 0,4 mg | 90 tabl. | 21,51 zł | | |
| Kwas foliowy | 0,4 mg | 90 tabl. | 9,50 zł | | |
| Kwas foliowy | 0,4 mg | 250 tabl. | 17,99 zł | | |
| Witamina B12 | | | | | |
| Vitaminum B12 WZF | 500 mcg / ml | 5 amp. 2 ml | 8,24 zł | 0,00 zł | 1,65 zł |

3.8.6. Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie uwzględniono leczenie II i III linii po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii NDRP. W kolejnych liniach terapii stosowane są schematy z wykorzystaniem leków stosowanych również w ramach terapii standardowej pierwszej linii. Wycena poszczególnych substancji przedstawiona została w rozdz. 3.8.1, zaś dawkowanie oraz czas trwania terapii kolejnych linii przedstawiono w rozdz. 3.6 i 3.5.

Na koszty kolejnych linii leczenia składają się koszty leków, ich podania oraz koszty monitorowania leczenia. W analizie koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w cyklu modelu, w którym następuje przerwanie terapii pierwszej linii, zgodnie ze strukturą modelu oryginalnego.

W analizie przyjęto, że podanie docetakselu, platyn (cisplatyna, karboplatyna), gemcytabiny, winorelbiny i paklitakselu odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A [27]. Podanie pemetreksedu związane jest z wykonaniem programu lekowego [28], przy czym ze względu na postać leku, przyjęto że pemetreksed (płyn do wstrzykiwań) podawany jest w ramach hospitalizacji jednego dnia. Do wyznaczenia kosztu przyjęto wycenę świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu [50]. Monitorowanie leczenia pemetreksedem rozliczane jest w ramach programu lekowego, zaś

leczenie pozostałymi lekami w ramach świadczenia: okresowa ocena skuteczności chemioterapii [27, 28].

Tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty podania leków i monitorowania kolejnych linii leczenia

| Terapia kolejnej linii | Tygodniowy koszt podania leku | Tygodniowy koszt monitorowania |
|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Docetaksel | 121,33 zł | 30,00 zł |
| Pemetreksed | 156,00 zł | 45,88 zł |
| Gemcytabina | 364,00 zł | 30,00 zł |
| Winorelbina | 364,00 zł | 30,00 zł |
| Paklitaksel | 364,00 zł | 30,00 zł |
| Platyny | 121,33 zł | 30,00 zł |

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.6, 3.5, 3.3) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR i SoC.

Na potrzeby analizy wrażliwości koszty leczenia kolejnych linii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla produktu Opdivo® (niwolumab) – scenariusz PD [33]. Z analizy dla Opdivo zaczerpnięto także czas naliczania tych kosztów, częstość stosowania leków w kolejnych liniach oraz koszty BSC. Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

| Interwencja | Analiza podstawowa | | Scenariusz PD | |
|---------------|--------------------|-----------|---------------|-----------|
| | z RSS | bez RSS | z RSS | bez RSS |
| Pembrolizumab | 272,22 zł | 341,46 zł | 593,42 zł | 728,05 zł |
| SoC | 364,15 zł | 431,87 zł | 797,88 zł | 895,49 zł |

Koszty z perspektywy NFZ

3.8.7. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej (*terminal care cost*) zgodnie z materiałami otrzymanymi od Podmiotu Odpowiedzialnego przyjęto jako koszt trzymiesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym. W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym [35] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [30]. Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia w 2016 r. na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. W obliczeniach wyznaczono najpierw koszt

roczny (przy założeniu 365,25 dni w roku), a następnie uzyskaną wartość podzielono przez 4. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

| Nazwa świadczenia | Kod świadczenia | Koszt osobodnia | Koszt tygodniowy | Koszt trzymiesięczny |
|---|-----------------|-----------------|------------------|----------------------|
| Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarym | 5.15.00.0000075 | 218,01 zł | 1 526,04 zł | 19 906,59 zł |

Do analizy wrażliwości przyjęto koszt opieki terminalnej na podstawie analizy dla Opdivo® (niwolumab) [33], wynoszący 723,79 zł z perspektywy NFZ oraz 732,02 zł z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki - scenariusz PD (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wrażliwości – scenariusz PD

| Perspektywa analizy | Koszt 4-tygodniowy | Koszt tygodniowy |
|-------------------------|--------------------|------------------|
| Perspektywa NFZ | 2 895,15 zł | 723,79 zł |
| Perspektywa NFZ+pacjent | 2 928,06 zł | 732,02 zł |

3.8.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*),
- ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*),
- neutropenia.

Koszty leczenia anemii, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*), ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) oraz trombocytopenii zostały zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2015 rok [31]. Koszty związane z występowaniem neutropenii zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [36].

Anemia, trombocytopenia

Koszt leczenia anemii oraz trombocytopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2015 rok [31]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2015 roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia anemii wyniósł 2102,20 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii

| Nazwa świadczenia | Liczba hospitalizacji | Wartość hospitalizacji |
|---|-----------------------|------------------------|
| S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 14725 | 4 732,64 zł |
| S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 25279 | 1 587,27 zł |
| S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 16018 | 496,75 zł |
| Koszt | - | 2 102,20 zł |

Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*), ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*)

W przypadku zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*) oraz ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) koszt każdego wymienionego zdarzenia niepożądanego przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP za 2015 rok [31]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Przyjęty w analizie koszt leczenia gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, ogólnego zapalenia płuc oraz duszności

| Zdarzenie niepożądane | Grupa JGP | Wartość hospitalizacji |
|--------------------------------------|--|------------------------|
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym | D48 – Zapalenie płuc bez pw | 1 721,58 zł |
| Ogólne zapalenie płuc | D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe | 4 443,62 zł |

Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii został zaczerpnięty z publikacji Ługowska 2012 [36], w której zawarto dane oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013–2016 [51]. Przyjęte wartości wskaźnika CPI (Tabela 43), wartości zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 oraz wartości skorygowane użyte w modelu (Tabela 44) zostały przedstawione poniżej.

Tabela 43.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013-2015

| Wskaźnik | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|----------|-------|------|------|------|
| CPI | 100,9 | 100 | 99,1 | 99,4 |

Tabela 44.
Przyjęty w analizie koszt leczenia neutropenii

| Zdarzenie niepożądane | Ługowska 2012 | Wartość skorygowana przyjęta w analizie |
|-----------------------|---------------|---|
| Neutropenia | 5 771,29 zł | 5 736,20 zł |

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 45) zestawiono przyjęte w analizie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 45.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

| Zdarzenia niepożądane | Koszt |
|---|-------------|
| Anemia | 2 102,20 zł |
| Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>) | 1 721,58 zł |
| Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) | 4 443,62 zł |
| Neutropenia | 5 736,20 zł |
| Trombocytopenia | 2 102,20 zł |

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Model zbudowano w oparciu o założenia przedstawione poniżej.

- Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model.
- Długość cyklu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez czas 20 lat).
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%.
- Sposób postępowania z pacjentami oparto na zapisach proponowanego programu lekowego w przypadku PEMBR, obowiązującego programu lekowego w przypadku PMX oraz w oparciu o odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego oraz wytyczne kliniczne dla pozostałych interwencji. .
- Skuteczność pembrolizumabu i SoC określono na podstawie danych surowych z badania KN024 (za autorami oryginalnego modelu NDRP).
- Prawdopodobieństwa pozostawania w stanach modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Dokonano ekstrapolacji wyników badania KN024 wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pembrolizumabu i SoC określono w oparciu o wyniki badania KN024.
- Występowanie zdarzeń niepożądanych (związanych z nimi kosztów oraz spadków użyteczności) jest naliczane na początku trwania symulacji.
- W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN024 przeliczone do wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich.
- W analizie uwzględniono koszty leków, podania leków i monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. W ramach kosztów kwalifikacji do terapii uwzględniono koszty różnicujące analizowane interwencje. Dodatkowo uwzględniono koszty dodatkowych leków stosowanych w schematach chemioterapii, koszty kolejnych linii terapii, koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby oraz koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym.

- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej i trzeciej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Średni koszt kolejnych linii został oszacowany w oparciu o:
 - udziały poszczególnych terapii w obrębie drugiej oraz trzeciej linii terapii;
 - odsetki pacjentów, spośród tych, którzy zaprzestali pierwszej linii leczenia, którzy podjęli drugą i trzecią linię leczenia (na podstawie badania KN024);
 - średnią liczbę cykli trwania terapii danym schematem.
- W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii niezbędne było określenie odsetka pacjentów, którzy w danym cyklu modelu porzucili terapię pierwszej linii. Powyższy odsetek oszacowano na podstawie różnicy prawdopodobieństw stany *On treatment* w kolejnych cyklach modelu. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Koszty postępowania z pacjentem po wystąpieniu progresji choroby wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno – opiekuńczym / opiekuńczo – leczniczym.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym naliczane są u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon. Koszt opieki terminalnej (wyznaczony przy uwzględnieniu średniego czasu trwania opieki terminalnej) naliczane są w cyklu, w którym wystąpił zgon.
- Koszty związane z opieką nad pacjentem w stanie terminalnym wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym.
- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku PEMBR proponowaną umowę podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku standardowej terapii w opcji analizy uwzględniającej RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

4.2. Zasada działania

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w Tabeli 1.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.7).

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są

domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 46).

Tabela 46.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

| Arkusz | Charakterystyka |
|-----------------------------------|--|
| Ustawienia i parametry | |
| Model Structure | Prezentacja graficzna struktury modelu oraz symulacji kohorty zaimplementowanej w analizie. |
| Model Settings | Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości podstawowych parametrów modelu. |
| Model Inputs | Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Model Settings”, umożliwiający zmianę wartości tych parametrów. |
| Regimen Inputs | Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów związanych z kosztami leków uwzględnionych w analizie oraz częstością występowania działań niepożądanych. |
| Regimen Cost | Zbiornicze zestawienie kosztów leków wykorzystanych w analizie. |
| Utility Inputs | Zestawienie danych dotyczących użyteczności. W arkuszu umożliwiono zmianę opcji analizy dotyczących użyteczności stanów zdrowia. |
| Parameters | Zestawienie parametrów użytych do obliczeń w modelu w analizie deterministycznej i PSA. |
| Wyniki analizy | |
| Results | Zestawienie wyników analizy deterministycznej. |
| PSA | Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości. |
| Dane źródłowe i obliczenia | |
| Cohort simulation | Kalkulacje dotyczące kosztów i użyteczności w kolejnych cyklach, oparte na rozkładzie kohorty w poszczególnych stanach. |
| Modeled OS | Zestawienie krzywych przeżycia całkowitego dla analizowanych interwencji. |
| Modeled PFS | Zestawienie krzywych przeżycia wolnego od progresji dla analizowanych interwencji. |
| Modeled ToT | Zestawienie krzywych czasu trwania leczenia dla pembrolizumabu i docetakselu. |
| KN024 Main | Wyniki badania klinicznego KEYNOTE 024. |
| KN024 Pemetrexed | Wyniki badania klinicznego KEYNOTE 024 w populacji PMX. |
| KN024 NonPemetrexed | Wyniki badania klinicznego KEYNOTE 024 w populacji nonPMX. |
| Pembro TOT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu pembrolizumabu. |
| Pembro PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu pembrolizumabu. |
| Pembro OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu pembrolizumabu. |
| SoC TOT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu SoC. |
| SoC PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu SoC. |
| SoC OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu SoC. |
| Pembro-peme ToT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu pembrolizumabu w populacji PMX |
| Pembro-peme PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu pembrolizumabu w populacji PMX |
| Pembro-peme OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu pembrolizumabu w populacji PMX |

| Arkusz | Charakterystyka |
|--------------------|---|
| SoC-peme ToT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu SoC w populacji PMX |
| SoC-peme PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu SoC w populacji PMX |
| SoC-peme OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu SoC w populacji PMX |
| Pembro-Nonpeme ToT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu pembrolizumabu w populacji nonPMX. |
| Pembro-Nonpeme PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu pembrolizumabu w populacji nonPMX. |
| Pembro-Nonpeme OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu pembrolizumabu w populacji nonPMX. |
| SoC-Nonpeme ToT | Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu SoC w populacji nonPMX. |
| SoC-Nonpeme PFS | Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu SoC w populacji nonPMX. |
| SoC-Nonpeme OS | Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu SoC w populacji nonPMX. |
| SEER DATA | Arkusz pomocniczy rozkładu OS na podstawie rejestru US SEER. |

Arkusz *Model Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na sekcje odpowiadające kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Switching adjustment of SoC Survival* – umożliwia wybór krzywej OS dla SoC z dostosowaniem lub bez dostosowania.
- *Patient Population* – umożliwia wybranie populacji docelowej obliczeń – populacja całkowita, populacja PMX < populacja nonPMX.
- *Comparators* – umożliwia wybranie komparatora dla pembrolizumabu w zależności od stosowania PMX.
- *Vial Sharing and Drug Wastage Assumptions* – umożliwia wybór założeń dotyczących niewykorzystanej części leku.
- *Half-cycle correction* – umożliwia wybranie opcji korekty połowy cyklu.
- *Source of ToT inputs* – umożliwia wybranie dla PEMBR i SoC krzywych opisujących przebieg podania leku.
- *Alternative models of long-term OS for Year 5+* – umożliwia dla PEMBR i SoC aproksymację krzywych opisujących przebieg OS w horyzoncie czasowym wykraczającym poza 5 lat danymi zaczerpniętymi z amerykańskiego rejestru SEER.
- *Choice of Parametric Function of Progression-free Survival (PFS) Curve Fitted to KN024 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR i SoC funkcji parametrycznych aproksymujących krzywe PFS.
- *Choice of Parametric Function of Over Survival (OS) Curve Fitted to KN024 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR i SoC sposobu aproksymacji krzywych OS.
- *Choice of Parametric Function of Time on Treatment (ToT) Curve Fitted to KN024 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR i SoC sposobu aproksymacji krzywych ToT.
- *Alternative models of PFS* – umożliwia dla PEMBR aproksymację krzywej PFS za pomocą przebiegu krzywej czas trwania leczenia.
- *Sources of Regimen price and co-medication cost* – umożliwia wybór perspektywy analizy oraz uwzględnienia RSS.

- *Sources of distribution of post-discontinuation regimen* – umożliwia wybór źródła danych dotyczących rozpowszechnienia interwencji stosowanych w kolejnych liniach terapii.
- *Sources of distribution of platinum doublet of component of SoC Chemotherapy* – umożliwia wybór źródła danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w ramieniu SoC.
- *Actual vs. Expected Doses* – umożliwia wybranie poziomu wysycenia dawkowania.
- *Choice of SoC Efficacy data* – umożliwia przeprowadzenie analizy przy zastosowaniu bezpośrednich danych z badania KN024 lub przy zastosowaniu stałych HR dla porównania pembrolizumabu i SoC w czasie.

Arkusz *Model Inputs* umożliwia wprowadzenie zmian w zakresie horyzontu czasowego modelu, stóp dyskontowych dla kosztów i użyteczności, czasu trwania kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej, podstawowych parametrów dotyczących charakterystyki pacjenta oraz danych kosztowych związanych z leczeniem.

Arkusz *Regimen Inputs* umożliwia wprowadzenie zmian w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak również ograniczenia czasu trwania terapii.

Arkusz *Utility Inputs* umożliwia wybór danych dotyczących użyteczności.

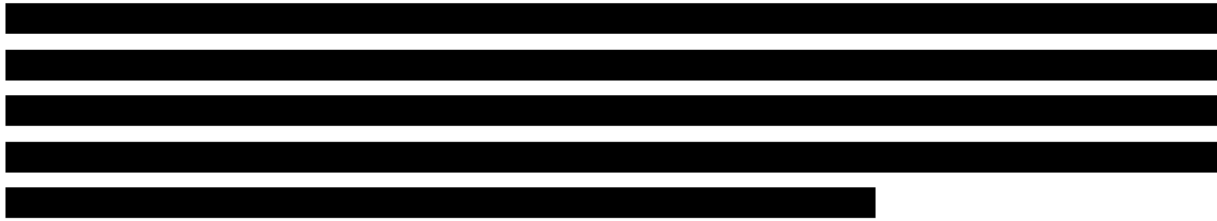
W rozdziale 6 przedstawiono listę rozważanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z opisem obsługi pliku obliczeniowego dla każdego scenariusza.

| | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty dodatkowych leków [PLN] | 0 [0; 0] | 51 [44; 59] | -51 [-60; -44] |
| Koszty podania leków [PLN] | 15 929 [10 269; 21 083] | 4 092 [3 546; 4 752] | 11 837 [6 073; 16 907] |
| Koszty monitorowania [PLN] | 32 879 [11 071; 87 328] | 22 271 [10 871; 41 697] | 10 608 [-18 281; 61 951] |
| Koszty terapii kolejnych linii [PLN] | 2 905 [1 965; 4 308] | 2 437 [1 667; 3 586] | 468 [-904; 2 182] |
| Koszty opieki terminalnej [PLN] | 17 352 [12 081; 24 946] | 19 047 [13 270; 27 236] | -1 695 [-4 069; -441] |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | 243 [164; 368] | 1 931 [1 298; 2 820] | -1 689 [-2 620; -1 059] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| LY | 3,18 [2,03; 4,95] | 1,34 [0,99; 1,89] | 1,84 [0,52; 3,62] |
| QALY | 2,66 [1,72; 4,05] | 1,09 [0,82; 1,52] | 1,57 [0,51; 2,95] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 51).

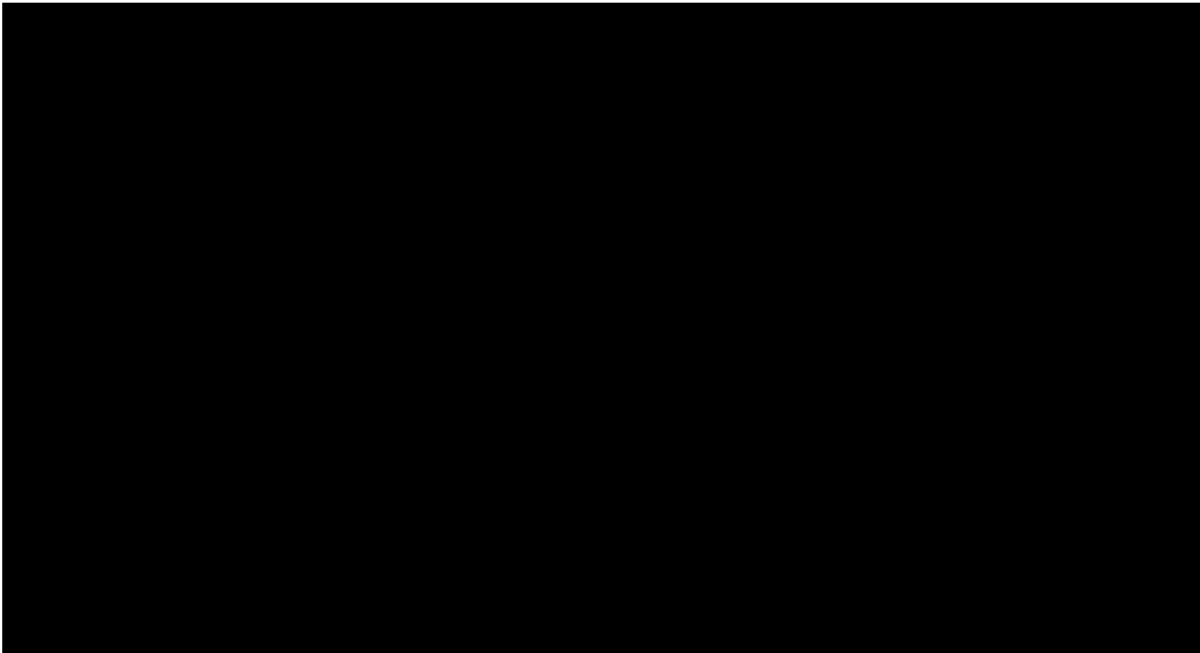
| | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty dodatkowych leków [PLN] | 0 [0; 0] | 51 [44; 59] | -51 [-60; -44] |
| Koszty podania leków [PLN] | 15 929 [10 269; 21 083] | 4 092 [3 546; 4 752] | 11 837 [6 073; 16 907] |
| Koszty monitorowania [PLN] | 32 879 [11 071; 87 328] | 22 271 [10 871; 41 697] | 10 608 [-18 281; 61 951] |
| Koszty terapii kolejnych linii [PLN] | 4 267 [2 885; 6 327] | 5 055 [3 458; 7 439] | -788 [-3 384; 2 009] |
| Koszty opieki terminalnej [PLN] | 17 352 [12 081; 24 946] | 19 047 [13 270; 27 236] | -1 695 [-4 069; -441] |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN] | 243 [164; 368] | 1 931 [1 298; 2 820] | -1 689 [-2 620; -1 059] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| LY | 3,18 [2,03; 4,95] | 1,34 [0,99; 1,89] | 1,84 [0,52; 3,62] |
| QALY | 2,66 [1,72; 4,05] | 1,09 [0,82; 1,52] | 1,57 [0,51; 2,95] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

5.3. Analiza PSA

5.3.1. Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

5.3.1.1. LY

Analiza wykresu dla porównania PEMBR vs SoC pozwala stwierdzić, że 0,2% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem PEMBR jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem SoC.



| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

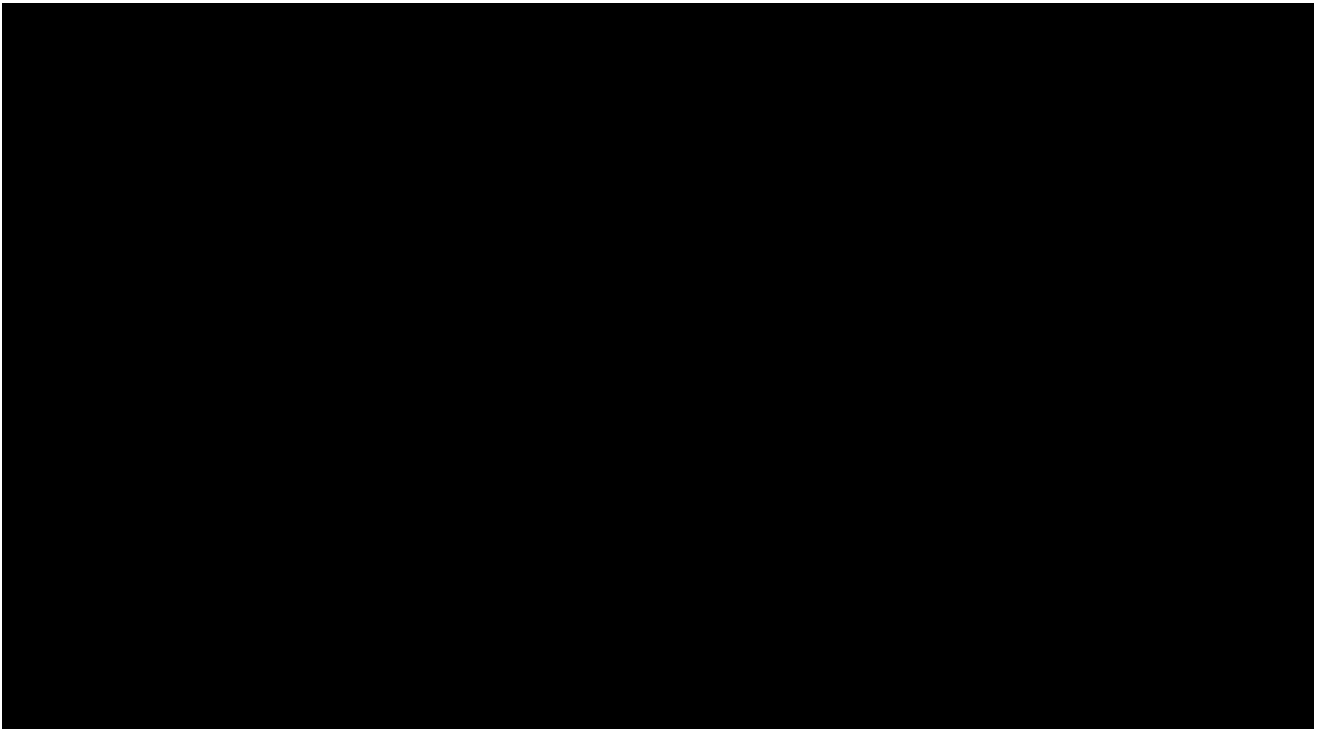
[Redacted text line]

[Redacted text line]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 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]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 60). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 60.
Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusze | Opcja |
|-----------------|--|---|----------------|--|
| DISC | Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | Model Inputs | Komórki D14, D15 |
| HOR | Horyzont czasowy analizy (20 lat) | 5 lat | Model Inputs | Time horizon of the model |
| PC_1a | Średnia powierzchnia ciała (1,68 m ²) | 1,6 m ² | Model Inputs | Patient characteristics |
| PC_1b | | 1,86 m ² | | |
| TOT_PFS | Osobne krzywe parametryczne dla pozostawiania w leczeniu (<i>Fitting parametric function to time-on-treatment data from KN024</i>) | <i>Assuming the same as progression-free survival</i> | Model Settings | ToT of Pembrolizumab (wiersz 48) |
| | | <i>Assuming the same as progression-free survival</i> | Model Settings | ToT of SoC (wiersz 51) |
| TOT_PEMBR_LT_1a | Brak ograniczenia czasu leczenia pembrolizumabem (techniczne ograniczenie do 100 lat) | Ograniczenie czasu leczenia pembrolizumabem do 2 lat | Regimen Inputs | MAX treatment duration (years) (komórka D35) |
| TOT_PEMBR_LT_1b | Brak ograniczenia czasu leczenia pembrolizumabem (techniczne ograniczenie do 100 lat) | Ograniczenie czasu leczenia pembrolizumabem do 5 lat | Regimen Inputs | MAX treatment duration (years) (komórka D35) |
| PFS_pembr_LogL | Krzywa PFS pembrolizumabu – rozkład Weibulla | Krzywa PFS pembrolizumabu – rozkład log-logistyczny | Model Settings | PFS of Pembrolizumab (wiersz 74) |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusz | Opcja |
|------------------|--|---|----------------|--|
| PFS_SoC_Gamm | Krzywa PFS SoC – rozkład wykładniczy | Krzywa PFS pembrolizumabu – rozkład uogólniony gamma | Model Settings | PFS of Pembrolizumab (wiersz 76) |
| | Krzywa PFS SoC dopasowana na podstawie danych z badania KN024 | Krzywa PFS SoC – wyznaczona na podstawie współczynnika HR (<i>Using Constant HR from Polish Systematic literature review</i>) | | Choice of PFS SoC (wiersz 126) |
| | Krzywa OS SoC dopasowana na podstawie danych z badania KN024 | Krzywa OS SoC – wyznaczona na podstawie współczynnika HR (<i>Using Constant HR from Polish Systematic literature review</i>) | | Choice of OS SoC (wiersz 124) |
| HR_PFS_OS_ITT | Rozkład stosowania leków w ramach SoC na podstawie danych polskich | KN024 | Model Settings | Distribution of platinum doublet of component of SoC Chemotherapy (wiersz 115) |
| | Rozkład stosowania leków w kolejnej linii na podstawie danych polskich | KN024 | | Distribution of post-discontinuation regimen (wiersz 109) |
| | Skorygowanie efektywności OS ze względu na możliwość zmiany terapii – model dwuetapowy | OS data of SoC in KN024 without adjustment | | OS of SoC Survival is modeled based on (wiersz 19) |
| OS_PEMBR_EXP22 | Punkt odcięcia danych w analizie przeżycia dla pembrolizumabu i krzywej OS 32. tydzień | Punkt odcięcia danych w analizie przeżycia dla pembrolizumabu i krzywej OS – 22 tydzień (<i>week 22</i>) | Model Settings | Cut-off Point (wiersz 81) |
| OS_PEMBR_LogL | Krzywa OS pembrolizumabu – rozkład wykładniczy (punkt odcięcia 32. tydzień) | Krzywa OS pembrolizumabu – rozkład log-logistyczny | Model Settings | OS of Pembrolizumab (wiersz 83) |
| OS_SoC_EXP14 | Krzywa OS SoC – punkt odcięcia 25. tydzień (rozkład wykładniczy) | Krzywa OS SoC – punkt odcięcia - 14 tydzień (rozkład wykładniczy) (<i>week 22 for pembrolizumab, week 14 for SoC</i>) | Model Settings | Cut-off Point (wiersz 81) |
| OS_SoC_LogN | Krzywa OS SoC - rozkład wykładniczy (punkt odcięcia 25. tydzień) | Krzywa OS SoC - rozkład log-normalny | Model Settings | OS of SoC (wiersz 85) |
| | Krzywa OS SoC – punkt odcięcia 25. tydzień (rozkład wykładniczy) | Krzywa OS SoC – punkt odcięcia - 38. tydzień (rozkład wykładniczy) (<i>week 32 for pembrolizumab, week 38 for SoC</i>) | | Cut-off Point (wiersz 81) |
| OS_SoC_EXP38_ITT | Rozkład stosowania leków w ramach SoC na podstawie danych polskich | KN024 | Model Settings | Distribution of platinum doublet of component of SoC Chemotherapy (wiersz 115) |
| | Rozkład stosowania leków w kolejnej linii na podstawie danych polskich | KN024 | | Distribution of post-discontinuation regimen (wiersz 109) |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusz | Opcja |
|------------|--|--|----------------|---|
| | Skorygowanie efektywności OS ze względu na możliwość zmiany terapii – model dwuetapowy | OS data of SoC in KN024 without adjustment | | OS of SoC Survival is modeled based on (wiersz 19) |
| HR_OS_SEER | Brak korygowania krzywej OS współczynnikiem HR na podstawie bazy SEER | Dostosowanie krzywej OS pembrolizumabu współczynnikiem HR na podstawie bazy SEER | Model Settings | Alternative models of long-term OS for Year 5+ (wiersz 61) |
| | | Dostosowanie krzywej OS SoC współczynnikiem HR na podstawie bazy SEER | Model Settings | Alternative models of long-term OS for Year 5+ (wiersz 63) |
| PMX | Populacja całkowita | Subpopulacja z chemioterapią opartą wyłącznie na pemetreksedzie (<i>Pemetrexed-containing</i>) | | Patient Population (wiersz 23) |
| | Koszty uwzględniające wszystkie rozważane schematy leczenia (SoC) | Koszty leczenia oparte wyłącznie na schematach z pemetreksedem (<i>Pemetrexed containing Chemo SoC</i>) | Model Settings | Choice of comparator (wiersz 28) |
| | Krzywa OS - punkt odcięcia 25. Tydzień SoC, 32. tydzień pembrolizumab | Krzywa OS – punkt odcięcia - 22. tydzień dla pembrolizumabu, 14. tydzień w przypadku SoC (<i>week 22 for pembrolizumab, week 14 for SoC</i>) | | Cut-off Point (wiersz 81) |
| NON_PMX | Populacja całkowita | Subpopulacja z chemioterapią bez pemetreksedu (<i>Non-Pemetrexed Containing</i>) | | Patient Population (wiersz 23) |
| | Koszty uwzględniające wszystkie rozważane schematy leczenia (SoC) | Koszty leczenia bez uwzględnienia pemetreksedu (<i>Non-pemetrexed containing Chemo SoC</i>) | | Choice of comparator (wiersz 28) |
| | Skorygowanie efektywności OS ze względu na możliwość zmiany terapii – model dwuetapowy | OS data of SoC in KN024 without adjustment | | OS of SoC Survival is modeled based on (wiersz 19) |
| | Rozkład stosowania leków w ramach SoC na podstawie danych polskich | KN024 | Model Settings | Distribution of platinum doublet of component of SoC Chemotherapy (wiersz 115) |
| | Rozkład stosowania leków w kolejnej linii na podstawie danych polskich | KN024 | | Distribution of post-discontinuation regimen (wiersz 109) |
| | Krzywa OS - punkt odcięcia 25. Tydzień SoC, 32. tydzień pembrolizumab | Krzywa OS – punkt odcięcia - 22. tydzień dla pembrolizumabu, 15. tydzień w przypadku SoC (<i>week 22 for pembrolizumab, week 15 for SoC</i>) | | Cut-off Point (wiersz 81) |
| U_1 | Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie KN024, taryfy polskie) | Na podstawie Chouaid 2013 | Utility Inputs | Utility source for pembrolizumab and other immunotherapy comparators (wiersz 8) Utility source for docetaxel and other chemotherapy comparators (wiersz 9) |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Arkusz | Opcja |
|------------|---|---|--------------|---|
| U_2 | | Użyteczności uzależnione od czasu do zgonu | | Approach of Evaluating Utility (wiersz 5) |
| QM_1a | | | | |
| ADM | Koszty podania (wycena hospitalizacji) | Wycena ambulatorium (104 zł) | Model Inputs | Regimen related costs – administration costs (komórki D96, D98) |
| PD | Koszty związane z progresją choroby i opieką terminalną (obliczenia własne) | Na podstawie analizy Opdivo (BSC – 0 zł, opieka terminalna perspektywa NFZ: 9441,55; perspektywa NFZ+pacjent: 9548,87 zł) | Model Inputs | Disease Management Cost (komórki D121 oraz D127) |
| | | | | |

6.2. Wyniki

6.2.1. Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz OS_SoC_LogN, w którym dla krzywej OS w ramieniu SoC przyjęto rozkład log-normalny zmienił wnioskowanie dotyczące ocenianej technologii w porównaniu do scenariusz podstawowego, czyniąc ją zdominowaną.

Najwyższy wzrost wartości ICUR (o ponad 32% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu PMX analizy, w którym analizę przeprowadzono dla subpopulacji z chemioterapią opartą wyłącznie na PMX oraz przyjęto, że koszty leczenia oparte są wyłącznie na schematach z PMX, a punkt odcięcia krzywej OS dla PEMBR następuje w 22. tygodniu, zaś dla SoC w 14., co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 17,3%.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS_SoC_LogN (dotyczącego przyjęcia rozkładu log-normalnego dla krzywej OS w ramieniu SoC) oraz scenariusza TOT_PEMBR_LT_1a, w którym czas leczenia PEMBR ograniczono do 2 lat.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z SoC (Tabela 61).

Tabela 61.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | | Wnioskowanie | |
|-----------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | | Wnioskowanie | |
|------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | + | + | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 13 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 15 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|------------|-------------------|------------|--------------|-----------------|------------|--------------|---------------|------------|--------------|------------|-------------|------------------------|--------------------------|------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy
 * Cena progowa została przedstawiona w przeliczeniu na 100 mg w celu ułatwienia interpretacji wyników

6.2.2. Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Scenariusz OS_SoC_LogN, w którym dla krzywej OS w ramieniu SoC przyjęto rozkład log-normalny zmienił wnioskowanie dotyczące ocenianej technologii w porównaniu do scenariusz podstawowego, czyniąc ją zdominowaną.

Najwyższy wzrost wartości ICUR (o prawie 32% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu PMX analizy, w którym analizę przeprowadzono dla subpopulacji z chemioterapią opartą wyłącznie na PMX oraz przyjęto, że koszty leczenia oparte są wyłącznie na schematach z PMX, a punkt odcięcia krzywej OS dla PEMBR następuje w 22. tygodniu, zaś dla SoC w 14., co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 5%.

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS_SoC_LogN (dotyczącego przyjęcia rozkładu log-normalnego dla krzywej OS w ramieniu SoC) oraz scenariusza TOT_PEMBR_LT_1a, w którym czas leczenia PEMBR ograniczono do 2 lat.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z SoC (Tabela 62).

Tabela 62.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|-----------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|-----------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|-----------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 13 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 15 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 16 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 17 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 18 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 19 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 20 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 21 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 22 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 23 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 24 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 25 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 26 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 27 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 28 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 29 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 30 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 31 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 32 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 33 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 34 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 35 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 36 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 37 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 38 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 39 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 40 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 41 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 42 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 43 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 44 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 45 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 46 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 47 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 48 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 49 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 50 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|------------|-------------------|------------|--------------|-----------------|------------|--------------|---------------|------------|--------------|------------|-------------|------------------------|--------------------------|------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

6.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz OS_SoC_LogN, w którym dla krzywej OS w ramieniu SoC przyjęto rozkład log-normalny zmienił wnioskowanie dotyczące ocenianej technologii w porównaniu do scenariusz podstawowego, czyniąc ją zdominowaną.

Najwyższy wzrost wartości ICUR (o niecałe 33% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu PMX analizy, w którym analizę przeprowadzono dla subpopulacji z chemioterapią opartą wyłącznie na PMX oraz przyjęto, że koszty leczenia oparte są wyłącznie na schematach z PMX, a punkt odcięcia krzywej OS dla PEMBR następuje w 22. tygodniu, zaś dla SoC w 14., co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około [REDACTED]

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS_SoC_LogN (dotyczącego przyjęcia rozkładu log-normalnego dla krzywej OS w ramieniu SoC) oraz scenariusza TOT_PEMBR_LT_1a, w którym czas leczenia PEMBR ograniczono do 2 lat.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z SoC (Tabela 63).

Tabela 63.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | | Wnioskowanie | |
|-----------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| OS_SoC_LogN | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| OS_SoC_LogN | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| OS_SoC_LogN | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| OS_SoC_LogN | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|-----------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | + | + | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 9 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 12 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 13 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 15 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| | [REDACTED] | | | [REDACTED] | | | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| T | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy
 * Cena progowa została przedstawiona w przeliczeniu na 100 mg w celu ułatwienia interpretacji wyników

6.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Scenariusz OS_SoC_LogN, w którym dla krzywej OS w ramieniu SoC przyjęto rozkład log-normalny zmienił wnioskowanie dotyczące ocenianej technologii w porównaniu do scenariusz podstawowego, czyniąc ją zdominowaną.

Najwyższy wzrost wartości ICUR (o niecałe 32% w stosunku do scenariusza podstawowego) zaobserwowano w scenariuszu PMX analizy, w którym analizę przeprowadzono dla subpopulacji z chemioterapią opartą wyłącznie na PMX oraz przyjęto, że koszty leczenia oparte są wyłącznie na schematach z PMX, a punkt odcięcia krzywej OS dla PEMBR następuje w 22. tygodniu, zaś dla SoC w 14., co przełożyło się na spadek ceny progowej opakowania PEMBR o około 5%. [REDACTED]

Wartość minimalną i maksymalną ceny zbytu netto opakowania PEMBR, przy której ICUR jest równy obowiązującemu w Polsce progowi opłacalności, odnotowano odpowiednio dla scenariusza OS_SoC_LogN (dotyczącego przyjęcia rozkładu log-normalnego dla krzywej OS w ramieniu SoC) oraz scenariusza TOT_PEMBR_LT_1a, w którym czas leczenia PEMBR ograniczono do 2 lat.

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania PEMBR z SoC (Tabela 64).

Tabela 64.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | | Wnioskowanie | |
|-----------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| OS_SoC_LogN | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |
| TOT_PEMBR_LT_1a | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 10 | 0.1 | 1000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 | 100000000 |

| Scenariusz | Całkowite – PEMBR | | | Całkowite – SoC | | | Inkrementalne | | | | | | Wnioskowanie | | |
|------------|-------------------|------|--------------|-----------------|------|--------------|---------------|------|--------------|-----------|-------------|------------------------|--------------------------|-----------|-------------|
| | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | LY | QALY | Koszty [PLN] | ICER (LY) | ICUR (QALY) | Cena progowa ICER (LY) | Cena progowa ICUR (QALY) | ICER (LY) | ICUR (QALY) |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Wnioskowanie - zmiana jakościowa wyników względem scenariusza podstawowego analizy

7. WALIDACJA

7.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę Medline (w tym PubMed [52]), Cochrane [53] oraz CRD [54] pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej, w związku z tym nie było możliwości przeprowadzenia walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

8. PODSUMOWANIE

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana średnia długość życia w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 3,18 lat dla PEMBR, 1,34 lat dla SoC. Oszacowana różnica w LY między analizowaną interwencją a SoC wynosi 1,84 (wykazana różnica jest istotna statystycznie). Oszacowana średnia długość życia skorygowana o jakość w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 2,66 dla PEMBR, 1,09 dla SoC. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a SoC wynosi 1,57 (wykazana różnica jest istotna statystycznie).

Podsumowanie oceny ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są zbieżne z wynikami z perspektywy NFZ.

Analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej. Jedynym scenariuszem zmieniającym wnioskowanie analizy jest scenariusz, w którym przyjmowana jest alternatywna krzywa przeżycia całkowitego dla terapii SoC – w rozważanym scenariuszu pembrolizumab jest terapią zdominowaną. Wynika to z kształtu krzywej OS dla SoC, która po 5 latach przecina krzywą OS dla pembrolizumabu. Efekt ten spowodowany jest niepewnością dopasowania krzywych w długim horyzoncie czasowym i jest sprzeczny z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej.

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że pembrolizumab jest terapią bardziej efektywną i droższą od terapii SoC z prawdopodobieństwem 99,9% (w każdej z analizowanych opcji).

9. WNIOSKI

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują na około dwukrotne wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących pembrolizumab zamiast standardowej terapii w pierwszej linii leczenia. Zarówno przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jak i bez jego uwzględnienia, koszt uzyskania dodatkowego QALY kształtuje się na poziomie powyżej trzykrotności PKB na mieszkańca Polski w przypadku stosowania pembrolizumabu w miejsce standardowej terapii.

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.59. - Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Obecnie w Polsce dostępnych jest kilka programów lekowych dotyczących terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Pembrolizumab (Keytruda®) jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, w tym w zaawansowanym raku płuca z ekspresją PD-L1 (powyżej 50%). Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1>50% nie mają obecnie możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

10. OGRANICZENIA

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model *Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab in 1L Metastatic NSCLC that Express High Levels of PD-L1* dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji dla pembrolizumabu i SoC modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych badania KN024, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Zgodnie z protokołem badania KN024 leczenie pembrolizumabem było przerywane po dwóch latach terapii. Około 30% pacjentów było leczonych pembrolizumabem przez cały okres badania KN024. W związku z powyższym efektywność pembrolizumabu (modelowana na podstawie ekstrapolowanych wyników badania KN024) może nie odzwierciedlać rzeczywistej możliwej efektywności tego leku uzyskanej w przypadku stosowania pembrolizumabu przez okres dłuższy niż czas obserwacji w badaniu KN024.
- Czas trwania leczenia pembrolizumabem i SoC modelowany jest zgodnie z danymi dotyczącymi czasu trwania leczenia z badania KN024. W przypadku pembrolizumabu wyniki badania poddane zostały ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu. Zgodnie z protokołem badania, u części pacjentów leczonych pembrolizumabem, u których wystąpiła progresja choroby, kontynuowano leczenie do czasu potwierdzenia progresji.
- W badaniu KN024 część pacjentów stosowała terapię podtrzymującą pemetreksedem. Taki typ terapii nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych i w związku z tym w niniejszej analizie założono brak terapii podtrzymującej u tych pacjentów. Założenie to prowadzi do uwzględnienia wyższej efektywności SoC, niż będzie w rzeczywistości osiągnąta w warunkach polskich.
- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu pembrolizumabu lub SoC. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. W praktyce liczba zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania terapii może być większa od ujętej w modelu.

- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN024. W związku z charakterem badania wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN024 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy. Co więcej, wyniki badania KN024 w zakresie kwestionariusza EQ-5D zostały przeliczone do wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich.
- W przypadku uwzględnienia RSS koszt SoC oszacowano w oparciu o realną wartość refundacji raportowaną w komunikatach DGL. Postępowanie takie może nie ujmować rzeczywistych umów podziału ryzyka zawieranych przez firmy farmaceutyczne z Ministerstwem Zdrowia.
- W analizie u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, naliczane są średnie koszty związane z opieką terminalną. Możliwe, że u części pacjentów nie zachodzi konieczność stosowania dodatkowych procedur medycznych związanych z opieką terminalną.
- W analizie w kosztach kwalifikacji do leczenia uwzględniono jedynie koszty różniące analizowane interwencje. W analizie podstawowej w ramieniu PEMBR uwzględniono jedynie koszty wykonania testu PD-L1. Nie uwzględniono kosztu wykonania badania PET, gdyż najprawdopodobniej będzie ono wykonywane u niewielkiego odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia PEMBR. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym założono wykonywanie badania PET u wszystkich pacjentów kwalifikowanych do rozważanego programu lekowego.
- Koszty monitorowania terapii PEMBR przyjęto jako tożsame z kosztami monitorowania terapii w ramach programu lekowego PMX.
- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej i trzeciej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.

11. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego w ramach programu lekowego stosowanego u dorosłych pacjentów w terapii w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1, ang. *programmed death protein 1 ligand*) w przynajmniej 50% komórek nowotworu (PD-L1 TPS \geq 50%), bez obecności mutacji EGFR oraz bez rearanżacji ALK.

Ocenę opłacalności pembrolizumabu przeprowadzono w porównaniu do terapii obecnie stosowanych w populacji docelowej analizy (SoC, *standard of care*). W skład opieki standardowej wchodzi terapie oparte na związkach platyny (cisplatyna, karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji, tj. pemetreksedem, gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub paklitakselem. Wszystkie wymienione opcje terapeutyczne finansowane są w Polsce ze środków publicznych – pemetreksed w ramach programu lekowego, pozostałe terapie w ramach katalogu chemioterapii.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy zastosowaniu modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego. W modelu zastosowane były dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, obejmujące pacjentów z badania KN024, badania rejestracyjnego pembrolizumabu stosowanego w pierwszej linii NDRP. Efektywność uwzględnionych interwencji uwzględniana jest w postaci krzywych przeżycia całkowitego i krzywych czasu wolnego od progresji choroby. W modelu do ewaluacji tych krzywych wykorzystano dane surowe pacjentów, niezależnie w ramieniu badanym i ramieniu kontrolnym. Uzyskane krzywe Kaplana-Meiera w następnych kroku ekstrapolowano w celu uwzględnienia dłuższego niż uwzględniony w badaniu klinicznym okresu obserwacji. Korzystanie z danych surowych pozwala na dokładne wyestymowanie krzywych przeżycia, wraz z testowaniem założenia proporcjonalności hazardów. Jedynie w przypadku proporcjonalnych hazardów modelowanie bazujące na współczynnikach hazardu względnego prowadziłoby do uzyskania wiarygodnych wyników zdrowotnych oraz różnic w efektywnościach modelowanych interwencji. Modelowanie oparte na współczynnikach hazardu względnego powinno być stosowane jedynie w przypadku spełnienia założenia proporcjonalności hazardów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia testowania spełnienia tego założenia, modelowanie na podstawie hazardów względnego powinno być przeprowadzone jedynie w sytuacji, kiedy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy bazującej bezpośrednio na krzywych dla analizowanych interwencji (na przykład w przypadku przeprowadzenia porównania pośredniego przy braku możliwości dostosowania krzywych).

Podejście ekstrapolacji krzywych za pomocą modeli parametrycznych zostało zastosowane zarówno do oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, jak i do krzywych czasu trwania terapii pembrolizumabem i SoC. W przypadku terapii standardowej po 73 tygodniach modelu żaden

pacjent nie przyjmuje aktywnego leczenia. W przypadku pembrolizumabu zgodnie z protokołem badania KN024 po dwóch latach leczenie było przerywane, niemniej jednak około 30% pacjentów było leczonych przez cały okres badania. W konsekwencji w analizie podstawowej nie wprowadzono ograniczenia czasu trwania terapii pembrolizumabem. Maksymalny czas trwania terapii wynoszący 2 lata, zgodnie z protokołem badania KN024, uwzględniono w scenariuszu jednokierunkowej analizy wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono dokładną analizę ekstrapolowanej krzywej czasu leczenia pembrolizumabem. Uzyskana krzywa, uwzględniana w analizie podstawowej, wskazuje, że nawet po 40 latach nie zostanie osiągnięty zerowy odsetek pacjentów przyjmujących leczenie pembrolizumabem, co w rzeczywistości wydaje się zdecydowanie mało prawdopodobne. Założenie takie będzie miało wpływ na uzyskane koszty całkowite pembrolizumabu szacowane w analizie, niemniej jednak, ze względu na brak innych danych, zostało uwzględnione w analizie podstawowej jako podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu ograniczenia czasu trwania terapii do 5 lat. Wydaje się, że takie założenie pozwoli na oszacowanie bardziej realnych kosztów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne w celu określenia wartości użyteczności. Z uwagi na fakt, iż w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono populacji w pełni zgodnej z populacją docelową, zdecydowano się na wykorzystanie w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w oryginalnym modelu NDRP (uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych). Wartości użyteczności określono na podstawie wyników badania KN024 w zakresie kwestionariusza EQ-5D przeliczonych na wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich. Postępowanie takie pozwala na ujęcie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do populacji, która stosować będzie pembrolizumab po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość pembrolizumabu nad terapią standardową w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy, stosowanie pembrolizumabu u pacjentów z populacji docelowej pozwala na uzyskanie dodatkowo 1,57 QALY, co w zestawieniu z wynikami uzyskanymi w przypadku stosowania SoC (1,09 QALY) wskazuje na ponad dwukrotne wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością.

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.59. - Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych. Obecnie w Polsce dostępnych jest kilka programów lekowych dotyczących terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Pembrolizumab (Keytruda®) jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym, w tym w zaawansowanym raku płuca z ekspresją PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

12. BIBLIOGRAFIA

1. [REDAKTOWANE]
2. [REDAKTOWANE]
3. [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2017.
3. Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej w Gdańsku. Rak płuca. Dostęp: http://www.torakochirurgia.gda.pl/index-9.html#informacje_podstawowe (7.6.2016).
4. Koszty leczenia raka płuc. Dostęp: http://www.przegląd.amp.edu.pl/uploads/2015/3/205_3_44_2015.pdf (3.8.2016).
5. Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych*.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn M-J, Felip E, Lee J-S, Hellmann MD, i in. (2015) Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 372(21):2018–2028.
7. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf (3.8.2016).
8. ChPL Opdivo (niwolumab). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132099/anx_132099_pl.pdf (3.8.2016).
9. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf (18.7.2016).
10. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, Molina J, Kim J-H, Arvis CD, Ahn M-J, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.
11. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136(5):E359–386.
12. Omori S. Changes in PD-L1 expression in non-small cell lung cancer by immunohistochemical analysis. *J. Clin. Oncol.*
13. Charakterystyka produktu leczniczego - Keytruda. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170127136888/anx_136888_pl.pdf (18.7.2016).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 28 grudnia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133). Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2016/133/> (24.1.2017).
15. Projekt programu lekowego - LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMBROLIZUMABEM.
[REDAKTOWANE]
16. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2017.
17. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (26.9.2016).
18. 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.
19. Program lekowy - B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).
20. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski DM. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf (15.4.2016).

21. Martin Reck. (2016) KEYNOTE-024: Pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ (abstract for LBA8_PR, ESMO Conference in Copenhagen, Denmark). Dostęp: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Pembrolizumab-New-Option-for-First-Line-Treatment-of-Patients-with-Advanced-Lung-Cancer-and-High-PD-L1-Expression> (16.11.2016).
22. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 13(2):289–297.
23. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnem HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) 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. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
24. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2016) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pac J Clin Oncol* n/a–n/a.
25. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do grudnia 2015r.
26. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do października 2016r.
27. Zarządzenie Nr 75/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752016dgl,6519.html> (31.1.2017).
28. Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (31.1.2017).
29. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (31.1.2017).
30. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (31.1.2017).
31. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (31.1.2017).
32. Zarządzenie Nr 60/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-602016dsoz,6500.html>.
33. *Niwolumab (Opdivo®) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Analiza ekonomiczna.* 2015.
34. Indeks Leków MP. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (31.1.2017).
35. Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1162016dsoz,6540.html> (31.1.2017).
36. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, SozańskaSolak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
37. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> (1.2.2017).
38. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (3.11.2016).
39. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (1.2.2017).
40. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. (2010) The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLOS ONE* 5(1):e8933.

41. Min Huang, Ruifeng Xu. (2016) Statistical Analysis Report of PFS, OS and ToT from Pembrolizumab Compared to SoC in 1L PD-L1 Strong Metastatic NSCLC Patients in KN024.
42. Latimer N. (2011) NICE DSU Technical Support Document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Report by the Decision Support Unit. School of Health and Related Research, University of Huddersfield, UK.
43. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
44. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
45. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the Lung cancer management) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.
46. Charakterystyka produktu leczniczego - Docetaxel Accord. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf (31.1.2017).
47. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finchem HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) 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. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
48. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (21.7.2016).
49. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2015&act=86> (5.8.2016).
50. 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). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-662016dgl,6508.html> (6.7.2016).
51. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> (14.7.2016).
52. pubmeddev. PubMed. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (9.8.2016).
53. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/> (3.2.2017).
54. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (3.2.2017).
55. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
56. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. (2013) Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer* 81(2):288–293.
57. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leigh NB. (2010) Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol* 5(12):1953–1957.
58. Khan I, Morris S. (2014) 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. *Health Qual Life Outcomes* 12:163.
59. Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. (2016) Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 14:60.
60. Lal R, Hillerdal GN, Shah RNH, Crosse B, Thompson J, Nicolson M, Vikström A, Potter VA, Visseren-Grul C, Lorenzo M, D'yachkova Y, Bourayou N, Summers YJ. (2015) Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 89(2):154–160.
61. Maric D, Jovanovic D, Nagorni-Obradovic L, Stjepanovic M, Kusic-Tepavcevic D, Pekmezovic T. (2016) Assessment of health-related quality of life in end-stage chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer patients in Serbia. *Palliat Support Care* 14(1):60–68.

62. Pickard AS, Neary MP, Cella D. (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70.
63. Sturza J. (2010) A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making* 30(6):685–693.
64. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. (2006) PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY. *Value in Health* 9(6):A298.
65. Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, Miller MC, Weeks JC, Swan JS, McMahon PM. (2015) Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Med Decis Making* 35(3):371–387.
66. Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. (2001) 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. *Pharmacoeconomics* 19(8):855–863.
67. Van den Hout WB, Kramer GWPM, Noordijk EM, Leer J-WH. (2006) Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 98(24):1786–1794.
68. Van Meerbeeck JP, Legrand C, van Klaveren RJ, Giaccone G, EORTC Lung Cancer Group. (2001) Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lancet* 358(9289):1271–1272.
69. Yang S-C, Lai W-W, Su W-C, Wu S-Y, Chen HHW, Wu Y-L, Hung M-C, Wang J-D. (2013) Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. *BMC Cancer* 13:579.

13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Podział kohorty na poszczególne stany modelu..... | 18 |
| Tabela 2. | Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych..... | 21 |
| Tabela 3. | Podsumowanie źródeł danych kosztowych..... | 22 |
| Tabela 4. | Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie..... | 26 |
| Tabela 5. | Krzywe czasu trwania leczenia zastosowane w modelu..... | 27 |
| Tabela 6. | Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji zastosowane w modelu po 9 tygodniu terapii..... | 28 |
| Tabela 7. | Krzywe czasu przeżycia całkowitego zastosowane w modelu..... | 30 |
| Tabela 8. | Analiza w podgrupach – krzywe OS, PFS i ToT..... | 32 |
| Tabela 9. | Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu..... | 32 |
| Tabela 10. | Czas trwania zdarzeń niepożądanych..... | 32 |
| Tabela 11. | Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach..... | 34 |
| Tabela 12. | Liczba dni terapii w kolejnych liniach leczenia..... | 36 |
| Tabela 13. | Dawkowanie leków zastosowane w analizie..... | 36 |
| Tabela 14. | Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie..... | 37 |
| Tabela 15. | Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej..... | 37 |
| Tabela 16. | Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości..... | 38 |
| Tabela 17. | Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości..... | 39 |
| Tabela 18. | Wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ - analiza wrażliwości..... | 39 |
| Tabela 19. | Koszt preparatu Keytruda® (dane Podmiotu Odpowiedzialnego)..... | 40 |
| Tabela 20. | Koszt terapii pembrolizumabem..... | 40 |
| Tabela 21. | Koszty jednostkowe terapii standardowej..... | 40 |
| Tabela 22. | Koszt terapii SoC..... | 44 |
| Tabela 23. | Koszt podania leków w programach lekowych [28]..... | 44 |
| Tabela 24. | Koszt podania SoC (leków z katalogu chemioterapii)..... | 45 |
| Tabela 25. | Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie..... | 45 |
| Tabela 26. | Koszt badania ekspresji PD-L1..... | 46 |
| Tabela 27. | Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)..... | 46 |
| Tabela 28. | Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego – analiza wrażliwości..... | 47 |
| Tabela 29. | Koszty monitorowania – pembrolizumab, pemetreksed..... | 47 |
| Tabela 30. | Koszty monitorowania – SoC..... | 47 |
| Tabela 31. | Koszt monitorowania na podstawie średniej wartości punktowej programów lekowych dotyczących NDRP..... | 48 |
| Tabela 32. | Podsumowanie kosztów monitorowania przyjętych w analizie..... | 48 |
| Tabela 33. | Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji..... | 48 |
| Tabela 34. | Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon..... | 49 |
| Tabela 35. | Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu..... | 49 |
| Tabela 36. | Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12..... | 50 |
| Tabela 37. | Koszty podania leków i monitorowania kolejnych linii leczenia..... | 51 |
| Tabela 38. | Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji..... | 51 |
| Tabela 39. | Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej..... | 52 |
| Tabela 40. | Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wrażliwości – scenariusz PD..... | 52 |
| Tabela 41. | Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii..... | 53 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 42. | Przyjęty w analizie koszt leczenia gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, ogólnego zapalenia płuc oraz duszności..... | 53 |
| Tabela 43. | Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013-2015..... | 53 |
| Tabela 44. | Przyjęty w analizie koszt leczenia neutropenii..... | 53 |
| Tabela 45. | Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie..... | 54 |
| Tabela 46. | Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy..... | 57 |
| Tabela 47. | Wyniki oceny klinicznej..... | 60 |
| Tabela 48. | Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 61 |
| Tabela 49. | Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 62 |
| Tabela 50. | Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 64 |
| Tabela 51. | Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 65 |
| Tabela 52. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 66 |
| Tabela 53. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 68 |
| Tabela 54. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 70 |
| Tabela 55. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 72 |
| Tabela 56. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 74 |
| Tabela 57. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 76 |
| Tabela 58. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – LY – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 78 |
| Tabela 59. | Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – QALY – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 80 |
| Tabela 60. | Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości..... | 82 |
| Tabela 61. | Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 86 |
| Tabela 62. | Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 89 |
| Tabela 63. | Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 92 |
| Tabela 64. | Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 95 |
| Tabela 65. | Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku..... | 113 |
| Tabela 66. | Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji..... | 116 |
| Tabela 67. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji..... | 116 |
| Tabela 68. | Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów..... | 117 |
| Tabela 69. | Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla komparatorów..... | 118 |
| Tabela 70. | Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie MEDLINE..... | 119 |
| Tabela 71. | Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP..... | 119 |
| Tabela 72. | Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP..... | 120 |
| Tabela 73. | Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów..... | 121 |
| Tabela 74. | Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE..... | 121 |
| Tabela 75. | Charakterystyka publikacji włączonych do analizy..... | 123 |

Spis wykresów

| | |
|--|----|
| Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 66 |
| Wykres 2. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 67 |
| Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 68 |
| Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS..... | 69 |
| Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 70 |
| Wykres 6. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 71 |
| Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 72 |
| Wykres 8. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS..... | 73 |
| Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 74 |
| Wykres 10. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 75 |
| Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 76 |
| Wykres 12. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS..... | 77 |
| Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 78 |
| Wykres 14. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 79 |
| Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu PEMBR z SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 80 |
| Wykres 16. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania PEMBR vs SoC – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS..... | 81 |

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Struktura modelu – zasada działania..... | 17 |
| Rysunek 2. Struktura modelu – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia..... | 18 |
| Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja..... | 117 |
| Rysunek 4. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, komparatory..... | 118 |
| Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP..... | 120 |
| Rysunek 6. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP..... | 122 |

14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 65.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|--|
| § 2. | |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Rozdz. 3 (str. 26) |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1. analizę podstawową | Rozdz. 5 (str. 60) |
| 2. analizę wrażliwości | Rozdz. 6 (str. 82) |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Rozdz. A.3 (str. 123) |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | Rozdz. 5.1 (str. 60) Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Nie dotyczy |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Tabela 4 - Tabela 45 |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 4.1 (str. 55) |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | TAK |
| § 5.3 | |
| W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...) | Nie dotyczy |
| § 5.4 | |
| Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. | Nie dotyczy |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela | |
|--|--|----------------------|
| § 5.5 | | |
| Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach: | 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| | 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| § 5.6 | | |
| Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: | 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | Rozdz. 5.2 (str. 60) |
| | 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) | |
| | 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | |
| § 5.7 | | |
| Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. | Rozdz. 2.11 (str. 22) | |
| § 5.8 | | |
| Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...). | Rozdz. A.1.2 (str. 118) | |
| § 5.9 Analiza wrażliwości zawiera: | | |
| 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań | Tabela 60 | |
| 2. uzasadnienie zakresów zmienności | Tabela 60 | |
| 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | Rozdz. 6.2 (str. 85) | |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | | |
| 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | Rozdz. 5.2 (str. 60) | |
| 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | Rozdz. 5.2 (str. 60) | |
| § 5.11 | | |
| Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej. | Rozdz. 2.6 (str. 20) | |
| § 5.12 | | |
| Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4. | Rozdz. A.1 (str. 116) | |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|--|----------------------------|
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| 1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdz. 12 (str. 106) |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | - |

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie Medline (w tym PubMed) [52], Cochrane [53] oraz CRD [54]. Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowili pacjenci z NDRP (stopień IV) wcześniej nieleczeni (populacja szersza niż wnioskowana), zaś ocenianą interwencją stanowił pembrolizumab. Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategię wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 66, Tabela 67).

Tabela 66.

Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

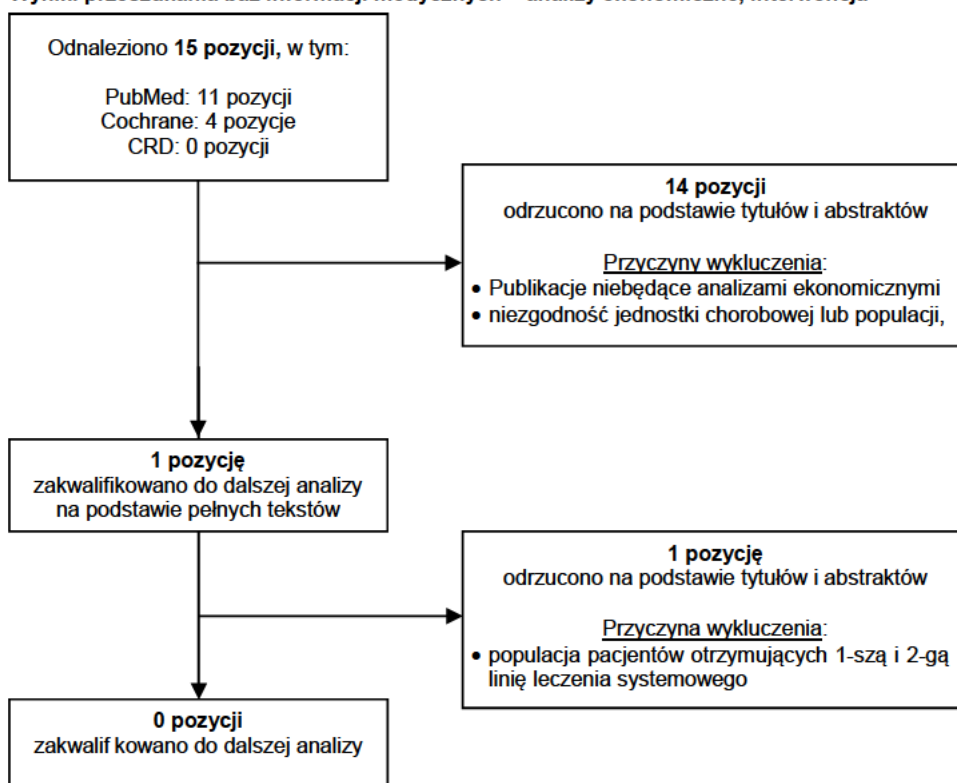
| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – pembrolizumab; • Populacja ze zdiagnozowanym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień IV); • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER. | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z NDRP uprzednio leczonych (2-ga lub kolejne linie); • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące, • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż pembrolizumab; • Jedynie dane dotyczące kosztów. |

Tabela 67.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji

| Lp. | Zapytanie/słowo klucz | PubMed | Cochrane | CRD |
|--|---|-----------|----------|--------|
| #1 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model | 2 615 495 | 125 002 | 31 603 |
| #2 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 138 144 | 11 026 | 1257 |
| #3 | pembrolizumab OR MK3475 OR "MK-3475" | 636 | 89 | 15 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 11 | 4 | 0 |
| Data ostatniego przeszukania: 1 luty 2017 | | | | |

Rysunek 3.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Odnalezionych zostało 15 niepowtarzających się publikacji, z których 14 odrzucono na etapie analizy abstraktów (Rysunek 3). Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano jedną publikację, ale nie została uwzględniona w analizie ze względu na fakt, iż populację stanowili pacjenci otrzymujących pierwszą i drugą linię leczenia systemowego. W związku z powyższym przeprowadzono kolejne przeszukanie, w celu znalezienia publikacji dotyczących efektywności kosztowej komparatorów, przy czym wyszukiwanie przeprowadzono dla populacji z zaawansowanym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu (populacja wnioskowana). Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategię wyszukiwania zamieszczono poniżej (Tabela 68, Tabela 69).

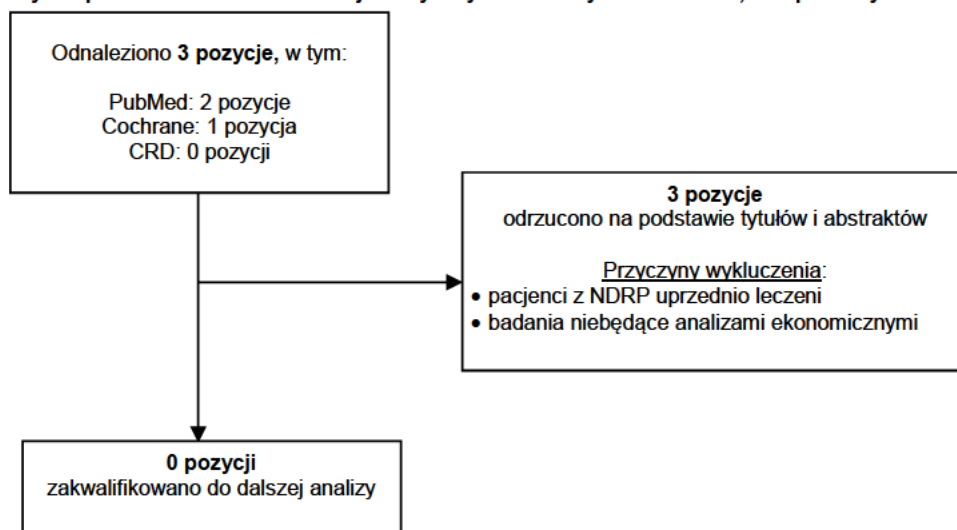
Tabela 68.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – pemetreksed, docetaksel, paklitaksel, gemcytabina, winorelbina, cisplatyna, karboplatyna; • Populacja ze zdiagnozowanym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień IV) z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu; • Populacja rasy kaukaskiej zamieszkująca Europę, Amerykę Północną lub Australię; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych, ICER. | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z NDRP uprzednio leczonych (2-ga lub kolejne linie); • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące, • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż komparatory pembrolizumabu; • Jedynie dane dotyczące kosztów. |

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla komparatorów

| Lp. | Zapytanie/słowo klucz | PubMed | Cochrane | CRD |
|---------------------------------------|---|-----------|----------|--------|
| #1 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model | 2 615 495 | 125 002 | 31 603 |
| #2 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 138 144 | 11 026 | 1257 |
| #3 | PDL-L1 strongly positive OR PD-L1 strongly positive | 40 281 | 3 | 0 |
| #4 | pemetrexed OR docetaxel OR paclitaxel OR gemcitabine OR vinorelbine OR cisplatin OR carboplatin | 110 706 | 17 400 | 991 |
| #5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 2 | 1 | 0 |
| Data przeszukania: 1 luty 2017 | | | | |

Rysunek 4.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, komparatory



W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje, jednakże po analizie abstraktów obie zostały odrzucone. Do analizy nie włączono żadnych analiz ekonomicznych.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [52]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 30 stycznia 2017 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 70.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w bazie MEDLINE

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Wynik |
|---|--|---------|
| #1 | NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm" | 135 143 |
| #2 | eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30" | 32 759 |
| #3 | #1 AND #2 | 570 |
| Data ostatniego przeszukania: 30 stycznia 2017 | | |

Tabela 71.
Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

| Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych ze zdiagnozowanym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień IIIB/IV); • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>; • Ocena jakości życia na skalach generycznych lub specyficznych dla chorób nowotworowych, • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące; • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu. |

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 570 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie abstraktów przeprowadzono wybór w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów przyjęto 14 publikacji. Dodatkowo włączono 3 publikacje odnalezione w ramach referencji do publikacji uwzględnionych wcześniej w analizie na poziomie pełnych tekstów. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 17 badań odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania (Rysunek 5). Finalnie odrzucono 16 badań (Tabela 73), zaś w analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 badania, którego wyniki opisano w rozdziale 3.7.2. Szczegółową charakterystykę publikacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP

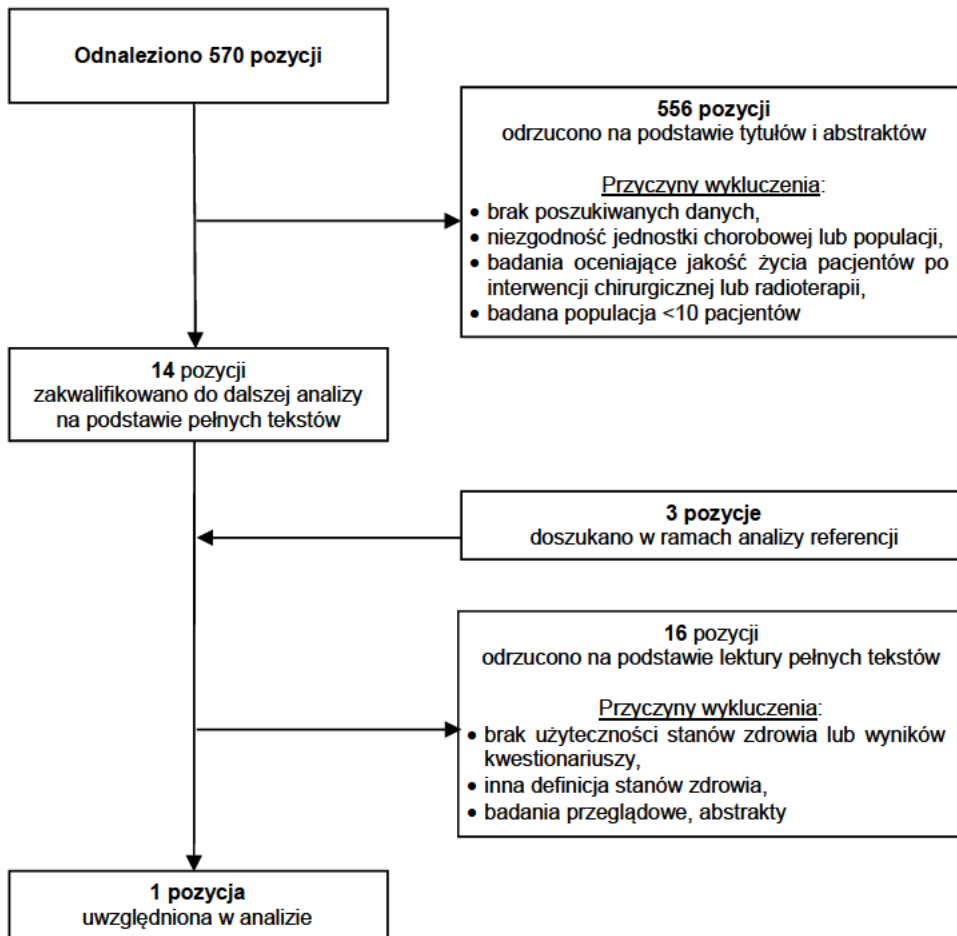


Tabela 72.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

| Publikacja | Metoda pomiaru użyteczności | Charakterystyka badania | Wyniki* |
|-------------------|-----------------------------|---|---|
| Chouaid 2013 [47] | EQ-5D. EQ-VAS | <p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP</p> <p>Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu</p> <p>Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥ 18lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG</p> <p>Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Canada, Australia, Turcja)</p> | <p>Wszyscy pacjenci (N = 255) średnia: 0,66 (SD=0,29); pierwsza linia PF (n = 111) średnia: 0,71 (SD=0,24); pierwsza linia PD (n = 26) średnia: 0,67 (SD=0,2); druga linia PF (n = 44) średnia: 0,74 (SD=0,18); druga linia PD (n = 17) średnia: 0,59 (SD=0,34); trzecia/czwarta linia PF (n = 24) średnia: 0,62 (SD=0,29); trzecia/czwarta linia PD (n = 21) średnia: 0,46 (SD=0,38); Ogółem: PF (n = 182) średnia: 0,70 (SD=0,25); PD (n = 64) średnia: 0,58 (SD=0,32)</p> |

*Wyniki tylko dla skali EQ-5D

Tabela 73.
Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów

| Publikacja | Powód odrzucenia |
|-------------------------|--|
| Doyle 2008 [55] | Inna definicja stanów zdrowia: <i>brak stanu progresja choroby</i> |
| Iyer 2013 [56] | Inna definicja stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności dla średniego stanu zdrowia oraz wartość użyteczności w dniu badania</i> |
| Jang 2010 [57] | Inna definicja stanów zdrowia: <i>użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby</i> |
| Khan 2014 [58] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i> |
| Khan 2016 [59] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i> |
| Lal 2015 [60] | Brak poszukiwanych danych |
| Maric 2016 [61] | Wyniki kwestionariusza SF-36 |
| Nafees 2016 [24] | Niska wiarygodność danych: <i>wartość użyteczności dla stanu progresja równa 0,095</i> |
| Pickard 2007 [62] | Brak poszukiwanych danych |
| Sturza 2010 [63] | Artykuł przeglądowy |
| Tabberer 2007 [64] | Abstrakt |
| Tramontano 2015 [65] | Brak poszukiwanych danych |
| Trippoli 2001 [66] | Wyniki kwestionariuszy SF-36, EuroQOL-S.C. oraz EuroQOL-VAS |
| van den Hout 2006 [67] | Analiza ekonomiczna porównująca dwa rodzaje radioterapii |
| van Meerbeeck 2001 [68] | Brak poszukiwanych danych |
| Yang 2013 [69] | Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>użyteczność w zależności od czasu</i> |

A.1.3. Rozpowszechnienie terapii

W celu odnalezienia danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w I i kolejnych liniach leczenia chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed [52]). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 11 listopada 2016. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 70).

Tabela 74.
Strategia wyszukiwania publikacji o rozpowszechnieniu terapii w bazie MEDLINE

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Wynik |
|------|---|-----------|
| #1 | lung OR lungs | 787 759 |
| #2 | cancer OR cancers OR carcinoma OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR neoplasm OR neoplasms | 3 802 460 |
| #3 | #1 AND #2 | 309 862 |
| #4 | "Lung Neoplasms"[Mesh] | 193 949 |
| #5 | #3 OR #4 | 317 278 |

| L.p. | Zapytanie / słowo klucz | Wynik |
|--|---|---------|
| #6 | "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR NSCLC OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] | 53 245 |
| #7 | #5 OR #6 | 317 669 |
| #8 | "first line" OR "1st line" OR "1 line" OR "I line" | 57 593 |
| #9 | (stage OR degree OR level) AND (IIIB OR IV OR IIIB/IV OR IIIB-IV) | 83 411 |
| #10 | #5 AND #9 | 7 470 |
| #11 | #10 AND #8 | 726 |
| Data ostatniego przeszukania: 11 listopada 2016 | | |

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE, po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów, do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 9 prac (Rysunek 5). Finalnie w analizie uwzględniono 3 publikacje. Ich szczegółowa charakterystyka znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 75).

Rysunek 6.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP

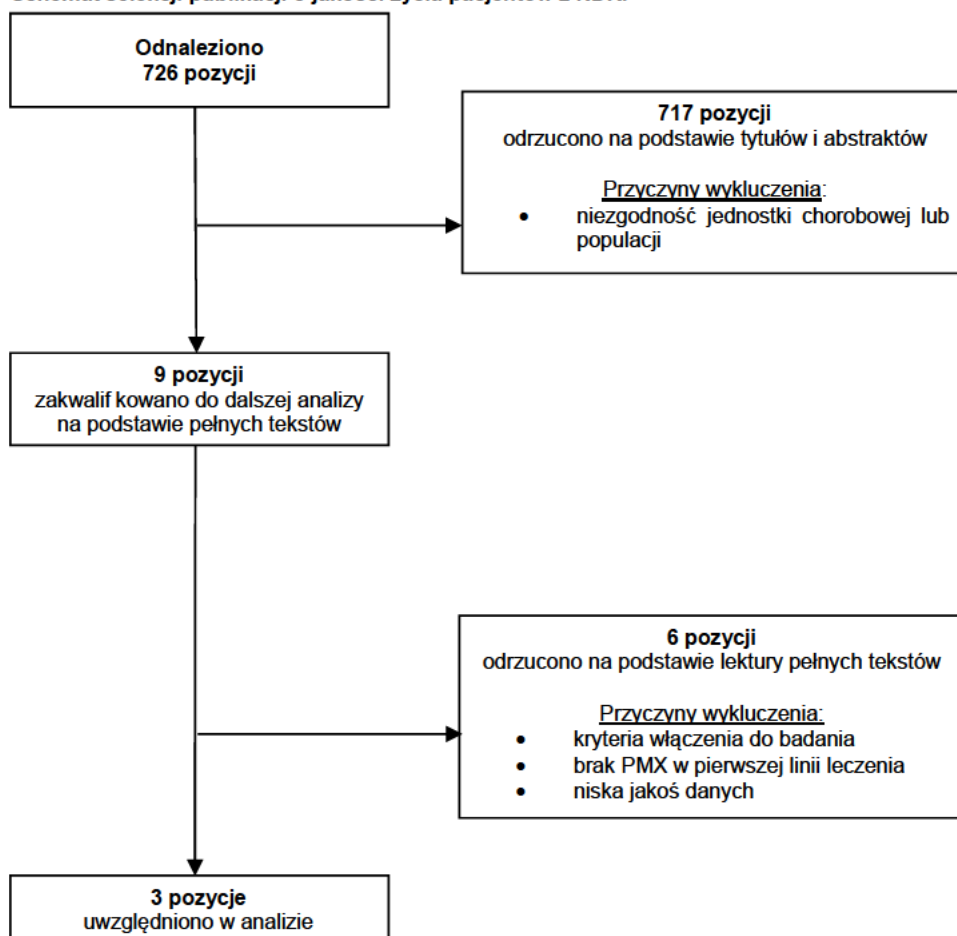


Tabela 75.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy

| Publikacja | Badanie | Kraj | Rodzaj leczenia | Linia leczenia | Użyteczność |
|---------------|----------|---------------------------------------|--|---------------------------|---|
| Barni 2015 | RIGHTH-3 | Włochy | chemioterapia łączona, monoterapia, terapia celowana | I linia leczenia | podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany |
| Schnabel 2012 | FRAME | międzynarodowe (Europa, w tym Polska) | chemioterapia dwulekowa oparta na platynie | I linia leczenia | rozpowszechnienie CTH w I linii leczenia |
| Gridelli 2011 | SUN | Włochy | chemioterapia łączona, monoterapia | I, II, III linia leczenia | rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach leczenia |

W toku przeszukania odnaleziono jedną publikację, w której raportowano rozpowszechnienie schematów chemioterapii opartych na platynach w pierwszej linii leczenia NDRP w Polsce (publikacja Schnabel 2012 [43]). W publikacji opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich. jako że w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [44] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku). w publikacji tej raportowano częstości stosowania schematów terapii zawierających docetaksel i paklitaksel w I linii leczenia z uwzględnieniem podziału na IIIB oraz IV stadium zaawansowania choroby. Nie ma przesłanek pozwalających stwierdzić, że istnieją różnice w rozpowszechnieniu ww. schematów pomiędzy leczeniem pacjentów z IIIB oraz IV stadium zaawansowania nowotworu, w związku z czym, w celu zwiększenia wiarygodności danych, do obliczeń przyjęto sumaryczne dane dotyczące rozpowszechnienia w obu stadiach choroby. Wyznaczone odsetki częstości stosowania schematów zawierających docetaksel i paklitaksel odniesiono do rozpowszechnienia leczenia zawierającego taksany z publikacji Schnabel 2012 [43].

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [45], jedyne źródła danych dotyczącego rozpowszechnienia terapii w II oraz III linii leczenia NDRP.

A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów modelu wraz z ich zakresami zmienności przedstawiono w pliku obliczeniowym analizy na zakładce *Parameters*.

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odpowiadającej rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej zgodnej z populacją rozważaną w niniejszej analizie ekonomicznej.