

ANALIZA EKONOMICZNA

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy* [1] opracowanej na zlecenie firmy MSD.

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 22 czerwca 2017 r.

Projekt zaktualizowano: 2 sierpnia 2017

W dniu 26 października 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy, dostosowanie pliku obliczeniowego do warunków polskich

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

koordynacja prac, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory	15
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	16
2. METODYKA	18
2.1. Technika analityczna	18
2.2. Struktura modelu	19
2.3. Populacja docelowa	21
2.4. Porównywane interwencje	21
2.5. Perspektywa analizy	22
2.6. Horyzont czasowy analizy	22
2.7. Efekty zdrowotne	23
2.8. Użyteczności stanów zdrowia	23
2.9. Pomiar kosztów	23
2.10. [REDAKTOWANE]	24
2.11. Dyskontowanie	24
2.12. Korekta połowy cyklu	25
2.13. Próg opłacalności	25
2.14. Analiza wrażliwości	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	28
3.1. Charakterystyka populacji	28
3.1.1. Średnia masa ciała	28
3.1.2. Średnia powierzchnia ciała	29
3.2. Efektywność interwencji	30
3.2.1. Modelowanie krzywych PFS dla PEMBR i DCT	30
3.2.2. Modelowanie krzywych OS dla PEMBR i DCT	32
3.2.3. Modelowanie krzywych OS i PFS dla porównania PEMBR vs PMX	34

3.3.	Czas trwania leczenia	35
3.4.	Dawkowanie leków.....	37
3.4.1.	Druga linia leczenia.....	37
3.4.2.	Kolejne linie leczenia.....	38
3.4.3.	Dawka z uwzględnieniem wstaje	42
3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	43
3.6.	Użyteczności stanów zdrowia	45
3.6.1.	Jakość życia zależna od wystąpienia progresji choroby	46
3.6.2.	Jakość życia zależna od czasu do zgonu	49
3.6.3.	Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	49
3.7.	Koszty.....	51
3.7.1.	Koszty leków	51
3.7.2.	Koszty podania leku	55
3.7.3.	Koszty kwalifikacji do leczenia	56
3.7.4.	Koszty monitorowania i progresji choroby.....	59
3.7.5.	Koszty leków dodatkowych	61
3.7.6.	Koszty kolejnych linii leczenia	62
3.7.7.	Koszty opieki terminalnej	66
3.7.8.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	67
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	71
4.1.	Założenia modelu.....	71
4.2.	Zasada działania	73
4.3.	Opcje modelu	73
5.	WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	76
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	76
5.2.	Wyniki analizy podstawowej	76
	■ [Redacted]	76
	■ [Redacted]	79
	■ [Redacted]	81
	■ [Redacted]	83
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	85
	■ [Redacted]	85
	■ [Redacted]	91
	■ [Redacted]	97
	■ [Redacted]	104
6.	JEDNOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	112

6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	112
6.2.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości	114
	█ ██	114
	█ ██	117
	█ ██	121
	█ ██	125
7.	WALIDACJA.....	129
7.1.	Walidacja wewnętrzna	129
7.2.	Walidacja konwergencji.....	129
7.3.	Walidacja zewnętrzna	131
8.	PODSUMOWANIE	134
9.	WNIOSKI	136
10.	OGRANICZENIA.....	137
11.	DYSKUSJA	140
12.	BIBLIOGRAFIA	142
13.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	146
14.	SPIS TABEL I RYSUNKÓW	149
ANEKS A.	152
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	152
A.1.1.	Analizy ekonomiczne	152
A.1.2.	Użyteczności stanów zdrowia	153
A.2.	Koszty leków uwzględnionych w analizie.....	159
A.3.	Parametry modelu	162
A.4.	Walidacja wewnętrzna	166
A.5.	Odnalezione analizy ekonomiczne	172

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>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>Consumer Price Index</i>)
CUA	Analizy kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</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>)
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>)

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
KN010	Badanie KEYNOTE-010
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>)
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>)
■	■
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab, PEMBR) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi, stosowanego w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównania PEMBR z DCT oraz PMX. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy*, 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 docetakselem i pemetreksedem. Efektywność uwzględnionych interwencji oparto na wynikach badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [REDACTED]. W szczególności efekty zdrowotne pembrolizumabu i docetakselu określono na podstawie wyników badania KEYNOTE-010, badania rejestracyjnego pembrolizumabu stosowanego w NDRP. W oryginalnym modelu NDRP obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane surowe z badania KN010 i takie postępowanie przyjęto również w niniejszej analizie. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z pemetreksedem. W konsekwencji modelowanie przeprowadzono w oparciu o wyniki porównania pośredniego tych interwencji przeprowadzonego w analizie klinicznej.

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 KN010. 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 dla porównania z pemetreksedem, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje, wyznaczono również współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz cenę progową względem CUR.

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, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich.

■ Wyniki

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

[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 jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, stanowiącą przełom w leczeniu onkologicznym w wielu wskazaniach, 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 rozwinęli progresję po wcześniejszych liniach leczenia z zastosowaniem

standardowej chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1 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 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) 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.

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Interwencja

Pembrolizumab (PEMBR) w dawce 2 mg/kg m.c. podawany w ramach programu lekowego.

Komparatory

- Docetaksel (DCT) w dawce 75 mg/m² p.c.
- Pemetreksed (PMX) w dawce 500 mg/m² p.c.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór, który stanowi 85–90% pierwotnych nowotworów płuc wywodzących się z komórek nabłonkowych (pozostałe ok. 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy). NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości. Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- rak płaskonabłonkowy (25–30% wszystkich przypadków raków płuca),
- gruczolakorak (30–40% wszystkich przypadków raków płuca),
- rak wielkomórkowy (10–15% wszystkich przypadków raków płuca)
- oraz inne rzadkie nowotwory płuc (5%). [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). 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. [2]

Rozpoznanie NDRP rozpoczyna się od zebrania wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniu badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie (RTG) i tomografię klatki piersiowej (TK). Ostatecznego rozpoznania NDRP dokonuje się jednak na podstawie oceny obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza. Wśród możliwych do przeprowadzenia rodzajów biopsji płuca wyróżnia się:

- biopsję przez ścianę klatki piersiowej (w przypadku zmian obwodowych najbardziej odpowiednią jest biopsja transtorakalna pod kontrolą obrazu tomografii komputerowej),
- biopsję endoskopową pod kontrolą ultrasonografu (szczególnie przydatna w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia). [2]

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). [2]

Leczenie chirurgiczne w NDRP stosuje się 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. 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 (stopień sprawności 2 wg skali Zubroda-WHO/ECOG, obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie,

znaczny ubytek masy, współwystępowanie 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 (R-CTH). R-CTH przynosi korzyści odnośnie do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów, ale z drugiej strony prowadzi do zwiększonego ryzyka występowania odczynów popromiennych. [2]

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. [2]

Leczenie zaawansowanego NDRP u chorych z obecnością mutacji EGFR z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jest relatywnie nowym podejściem terapeutycznym. Z kolei u pacjentów z wykrytą rearanżacją genu ALK, aktywność wykazuje kryzotynib, będący doustnym inhibitorem kinazy ALK, jest to jednak lek obecnie nierefundowany w Polsce. [2]

W ostatnim czasie w leczeniu zaawansowanego NDRP (stadium IIIB lub IV) istnieje możliwość zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem pembrolizumabu lub niwolumabu. Oba leki to przeciwciała monoklonalne, które działają poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. W sytuacji bez leczenia receptor PD-1 po połączeniu z ligandem PD-L1 przekazuje sygnał powodujący inhibicję aktywności limfocytów T, w efekcie czego dochodzi do upośledzenia funkcji odpornościowych organizmu. Pembrolizumab poprzez połączenie z PD-1 blokuje sygnał hamujący aktywność limfocytów T i umożliwia ich działanie przeciwnowotworowe. Ze względu na specyfikę działania przeciwciał anty-PD1 ekspresja białka PD-L1 na powierzchni komórek nowotworowych wydaje się być czynnikiem predykcyjnym tego typu leczenia, stąd przed rozpoczęciem terapii niezbędne jest przeprowadzanie testów w kierunku oceny stopnia ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. [2]

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. [2]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS,

tumour proportion score) wynosi co najmniej 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. [2]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. [2]

Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*) i leczeniu brentuksymabem vedotin (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.. [2]

W przypadku pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecana dawka to 2 mg/kg m.c. pembrolizumabu podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. [2]

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) otrzymał w dniu 17 lipca 2015 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Rejestracja we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca miała miejsce dnia 29 lipca 2016 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku, 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 stanowi załącznik do niniejszej analizy. [3]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.4. Komparatory

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 stosowaną,
- najtańszą,

- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Znaczna większość wytycznych (w tym polskie) zaleca, by u pacjentów po niepowodzeniu terapii pierwszej linii (najczęściej chemioterapii zawierającej związku platyny) zastosować docetaksel lub pemetreksed, przy czym stosowanie pemetreksedu powinno być ograniczone do pacjentów, u których nie występuje płaskonabłonkowy typ NDRP. Aktualnie w Polsce refundowane są obie terapie, docetaksel bez ograniczeń we wskazaniu rak płuca (ICD-10 C34), natomiast pemetreksed w ramach programu lekowego w NDRP o określonym typie histologicznym: gruczolakorak, rak wielkomórkowy lub nowotwór z przewagą któregośkolwiek z powyższych typów histologicznych u osób, u których leczenie I linii skutkowało przynajmniej 3-miesięczną odpowiedzią na terapię lub ustabilizowaniem choroby.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [4]. W analizie klinicznej wykazano, iż stosowanie PEMBR, zarówno w porównaniu bezpośrednim z DCT, jak i porównaniu pośrednim z PMX, przyczyniło się do wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów w populacji z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek nowotworu oraz w populacji chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej $\geq 50\%$ komórek nowotworu, a także do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Stosowanie PEMBR w porównaniu z DCT oraz PMX pozwoliło także uzyskać odpowiedź na leczenie u znacznie większego odsetka pacjentów. Co istotne, uzyskane efekty terapeutyczne wskazują na znamienne statystycznie przewagę PEMBR nad DCT oraz PMX, a najkorzystniejsze efekty ze stosowania PEMBR, o największym znaczeniu klinicznym, osiągają pacjenci z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w efektywności analizowanych interwencji, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności. Postępowanie takie pozwala na skumulowanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych technologii w jeden wskaźnik – lata życia skorygowane jakością – którego oszacowanie pozwala na wnioskowanie o opłacalności porównywanych interwencji. Dla porównania z docetaksem, dla którego dostępne było badanie bezpośrednio porównujące z pembrolizumabem, wnioskowanie oparto na inkrementalnym współczynniku kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). W przypadku porównania z pemetreksedem, w którym brak było badań porównawczych

z pembrolizumabem, w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną – docetaksel. Dla tego porównania, w celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [5] oprócz wartości ICUR wyznaczono również współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) oraz cenę progową względem CUR.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania PEMBR z DCT oraz PMX. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny model *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy*, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem CUA 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 skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{PEMBR \text{ vs } \text{komparator}} = \frac{\text{koszt}_{PEMBR} - \text{koszt}_{\text{komparator}}}{QALY_{PEMBR} - QALY_{\text{komparator}}}$$

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR 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 ICUR.

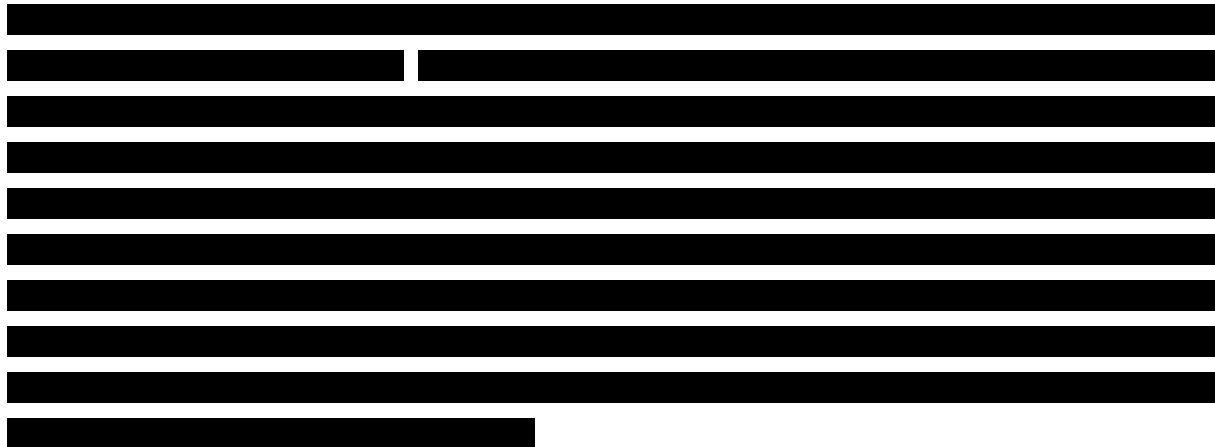
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5] cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości pembrolizumabu nad pemetrekselem. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia o minimalnych wymaganiach, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.



2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji modelu *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy* [1] (nazywanego dalej oryginalnym modelem NDRP) dostarczonego przez Zamawiającego. Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (masy ciała oraz powierzchni ciała pacjenta) oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.6). Zmodyfikowano sposób

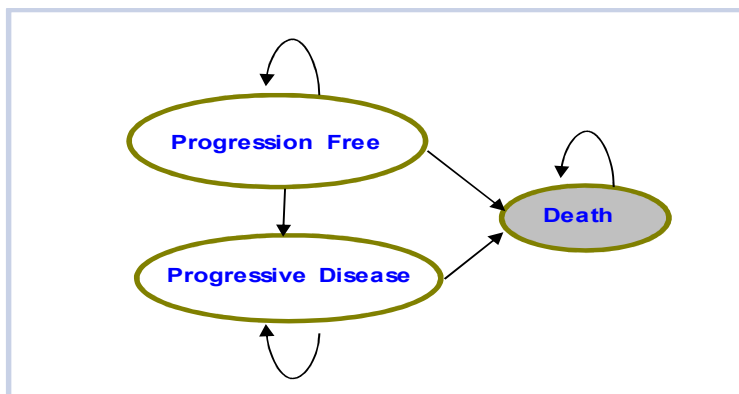
naliczania kosztów terapii stosowanych po wystąpieniu progresji oraz kosztów terminalnych. Ponadto do modelu dodano kalkulator ceny progowej (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [5]). Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Skonstruowany model to model kohortowy z pamięcią, w którym prawdopodobieństwa przejść określone są na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia:

- brak progresji (*progression-free*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się pacjenci rozpoczynający leczenie do momentu wystąpienia progresji lub zgonu,
- progresja choroby (*progressive disease*), zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby,
- zgon.

Strukturę modelu wraz z zasadami przejść pomiędzy stanami przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat modelu



W modelu wyznaczone są wyniki zdrowotne w postaci QALY oraz LY (lata życia, ang. *life-years*). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i docetakselu oraz użyteczności stanów zdrowia modelowane są w oparciu o wyniki badania KN010 [6]. Skuteczność pemetreksedu modelowana jest w oparciu o współczynniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) względem pembrolizumabu oszacowane w przeprowadzonej analizie klinicznej [4]. Bezpieczeństwo pemetreksedu określono w oparciu o porównanie względem docetakselu przeprowadzone w analizie klinicznej.

Szczegółową charakterystykę modelu opisano w rozdziale 3.7.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego (stadium IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

2.4. Porównywane interwencje

Docetaksel

Docetaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji wskazany jest w leczeniu raka piersi, NDRP, raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka żołądka oraz raka głowy i szyi. Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [7–9].

U pacjentów z NDRP po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka wynosi 75 mg/m² p.c. docetakselu w monoterapii, podawana w postaci jednogodzinnej wlewu, raz na trzy tygodnie. O ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu [7–9].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku [10], produkty lecznicze Camitotic®, Docetaxel-Ebewe®, Docetaxel Accord® są dostępne bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.19.

Szczegółową charakterystykę docetakselu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

Pemetreksed

Pemetreksed w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji wskazany jest w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej o raz NDRP. Pemetreksed można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej [11–17].

Zalecana dawka pemetreksedu u pacjentów z NDRP poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka wynosi 500 mg/m² p.c., podawana we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. W celu ograniczenia

objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (kwas foliowy oraz witaminę B₁₂) [11–17].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 roku [10], produkt leczniczy Alimta®, Pemetreksed Adamed®, Pemetrexed Accord®, Pemetrexed Alvogen®, Pemetrexed fresenius Kabi®, Pemetrexed Glenmark® oraz Pemetrexed Sandoz® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Szczegółową charakterystykę pemetreksedu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

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 leku są przyjęte w analizie koszty substancji pomocniczych stosowanych podczas terapii docetakselem i pemetreksedem 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 [7].

Biorąc pod uwagę zapisy przedstawione w piśmie MZ dotyczącym spełnienia minimalnych wymagań, które muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, horyzont czasowy analizy został poddany jednokierunkowej analizie wrażliwości. W scenariuszu HOR_1 przetestowano długość horyzontu czasowego zgodną z czasem trwania badania KN010 [6]. Czas trwania badania ustalono wizualnie w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów oraz o estymowany czas trwania badania zdefiniowany w protokole badania, wynoszący 28 miesięcy.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [4]. 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 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Schematy dawkowania	Proponowany program lekowy (PEMBR) [8], program lekowy leczenia NDRP (PMX) [9], charakterystyka produktu leczniczego (DCT) [7–9]
Efektywność i śmiertelność	Badanie KN010 [6], analiza kliniczna [4]
Użyteczności stanów zdrowia	Badanie KN010 [6], NICE TA192 [10], Nafees 2008 [11], Doyle 2008 [12], Chouaid 2013 [13]
Zdarzenia niepożądane	Analiza kliniczna [4]

2.8. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono przeszukanie systematyczne (patrz rozdz. A.1.2). W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto, za autorami oryginalnego modelu NDRP, na podstawie wyników badania KN010. 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 przyjęto zgodnie z wartościami z oryginalnego modelu NDRP.

2.9. Pomiar kosztów

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 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [10], dane NFZ [14], Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny,
Koszty podania leków	Dane NFZ [26, 27]
Koszty kwalifikacji do leczenia	Dane NFZ [27], Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny
Koszty monitorowania i progresji choroby	Dane NFZ [26–28]
Koszty leków dodatkowych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [10], dane NFZ [14], Medycyna Praktyczna [34]
Koszty kolejnych linii leczenia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [10], Dane NFZ [25–27], Analiza dla Opdivo [15]
Koszty opieki terminalnej	Dane NFZ [16, 17], Analiza dla Opdivo [15]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [10], dane NFZ [28, 32–34]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 [7] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące scenariusze dotyczące stóp dyskontowych:

- 0% dla 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 [7].

2.13. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z 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 w wysokości trzykrotności 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 [18].

Dodatkowo w analizie przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 1 000 000 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, ang. *probabilistic sensitivity analysis*) 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 przeprowadzono 1000 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).

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) 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 współczynników hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; iloraz zmiennych o rozkładzie normalnym przyjmuje rozkład log-normalny;
- 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;
- 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,
- masy i powierzchni ciała,
- czasu leczenia,
- efektywności interwencji,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych (dla porównania PEMBR z PMX),
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie.

Szczegółowy opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

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

3.1.1. Średnia masa ciała

Dane odnośnie średniej masy ciała odnaleziono w następujących źródłach:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące populacji ogólnej Polski [19],
- badanie ankietowe „Waga i nadwaga Polaków” [20], w którym również oszacowana została średnia masa ciała populacji ogólnej Polski,
- analiza ekonomiczna [15] przeprowadzona dla niwolumabu (Opdivo®), w której średnią masę ciała pacjentów stosujących drugą linię leczenia NDRP określono w oparciu o opinię 5 ekspertów z dziedziny onkologii w Polsce; jako jedyne spośród odnalezionych, dane te dotyczą populacji pacjentów z NDRP
- brytyjska analiza ekonomiczna przeprowadzona dla pembrolizumabu u pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia chemioterapii opartej na platynach zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniana w NICE [21].

Średnia masa ciała Polaków wynosi 72,81 kg na podstawie danych GUS oraz około 72 kg na podstawie wyników badania ankietowego. Średnia masa ciała pacjentów z NDRP na podstawie analizy dla leku Keytruda® wynosi 73,1 kg [21] (tabela 64), natomiast w Polsce jest niższa i wynosi około 65 kg (na podstawie analizy Opdivo®). W związku z powyższym w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości odpowiadającej polskim danym o populacji rozważanej w niniejszej analizie. W analizie wrażliwości (Scenariusz PC_1) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu minimalnej i maksymalnej wartości ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. Poniżej (Tabela 3) przedstawiono podsumowanie danych uwzględnionych w analizie.

Tabela 3.
Średnia masa ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość	Źródło danych
Podstawowy	65 kg	Analiza Opdivo® [15]
Scenariusz PC_1a	55 kg	Analiza Opdivo® [15]
Scenariusz PC_1b	73,1 kg	Analiza Keytruda® [21]

Ponadto ze względu na brak danych o błędzie oszacowania masy ciała w analizie leku Opdivo®, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto zmienność zastosowaną w analizie leku Keytruda® [21] (przedział zmienności 71,8 – 74,5 kg) – oszacowana wartość błędu standardowego to około 0,69.

3.1.2. Średnia powierzchnia ciała

Dane odnośnie powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące populacji ogólnej Polski [19],
- badanie Sacco 2010 [22] przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w populacji pacjentów z rakiem płuc,
- analiza ekonomiczna przeprowadzona dla Opdivo® [15]
- brytyjska analiza ekonomiczna przeprowadzona dla pembrolizumabu u pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia chemioterapii opartej na platynach zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniana w NICE [21].

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, na podstawie analizy dla leku Keytruda® wynosi 1,84 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 dotyczącego pacjentów z NDRP w Polsce. W analizie wrażliwości (scenariusz PC_1) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości skrajnych ze wszystkich odnalezionych źródeł danych. 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 m ²	Analiza Opdivo® [15]
Scenariusz PC_1a	1,60 m ²	Analiza Opdivo® [15]
Scenariusz PC_1b	1,86 m ²	GUS [19]

Ponadto ze względu na brak danych o błędzie oszacowania powierzchni ciała w analizie leku Opdivo®, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto zmienność zastosowaną w analizie leku Keytruda® [21] (przedział zmienności 1,82 – 1,85 m²) – oszacowana wartość błędu standardowego to około 0,0077.

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność PEMBR i DCT oparto na danych zawartych w oryginalnym modelu NDRP. Efektywność określona jest przez krzywe PFS (przeżycie wolne od progresji) i OS (przeżycie całkowite). Dane dotyczące przebiegu krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS oszacowane zostały na podstawie danych surowych z badania KN010 przez autorów oryginalnego modelu NDRP [23], niezależnie dla pembrolizumabu i docetakselu.

W celu oszacowania efektów zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (wykraczającym poza czas obserwacji w badaniu KN010) autorzy oryginalnego modelu NDRP przeprowadzili ekstrapolację danych przy zastosowaniu szeregu krzywych parametrycznych. Przeprowadzone obliczenia obejmowały dopasowanie krzywych zgodne z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-normalnym, log-logistycznym i Gompertza. Krzywe zastosowane w analizie podstawowej wybrano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*), bayesowskie kryterium Schwarza (BIC, *Bayesian Information Criterion*) oraz dopasowanie wizualne.

Dla pemetreksedu oszacowanie krzywych PFS i OS przeprowadzono w oparciu o współczynniki hazardu względnego zaczerpnięte z przeprowadzonej analizy klinicznej [4].

3.2.1. Modelowanie krzywych PFS dla PEMBR i DCT

W badaniu klinicznym KN010 pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie dokonano w 9. tygodniu obserwacji, co spowodowało wynikający z protokołu badania nagły spadek wartości PFS pomiędzy 8. a 9. tygodniem terapii. Miało to znaczny negatywny wpływ na jakość dopasowania krzywych parametrycznych w obu ramionach terapii. Z tego powodu dla pierwszych 9 tygodni krzywych PFS użyto bezpośrednich danych z krzywych Kaplana-Meiera, natomiast krzywe parametryczne dopasowano do dalszego okresu obserwacji. Najlepsze dopasowanie do krzywej PFS dla PEMBR uzyskano przy zastosowaniu funkcji Weibulla, natomiast dla DCT przy zastosowaniu funkcji wykładniczej i takie krzywe zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Poniżej (Tabela 5) przedstawiono zestawienie danych odnośnie wartości AIC i BIC wskazujących na dopasowanie zastosowanego modelu do danych empirycznych.

Tabela 5.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – PFS

Model	Pembrolizumab		Docetaksel	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	1336,872	1340,284	1258,895	1262,199
Weibulla	1307,701	1314,524	1260,705	1267,312
Log-normalny	1323,592	1330,416	1315,247	1321,854
Log-logistyczny	1314,59	1321,414	1292,809	1299,416
Gompertza	1317,688	1324,512	1258,656	1265,263

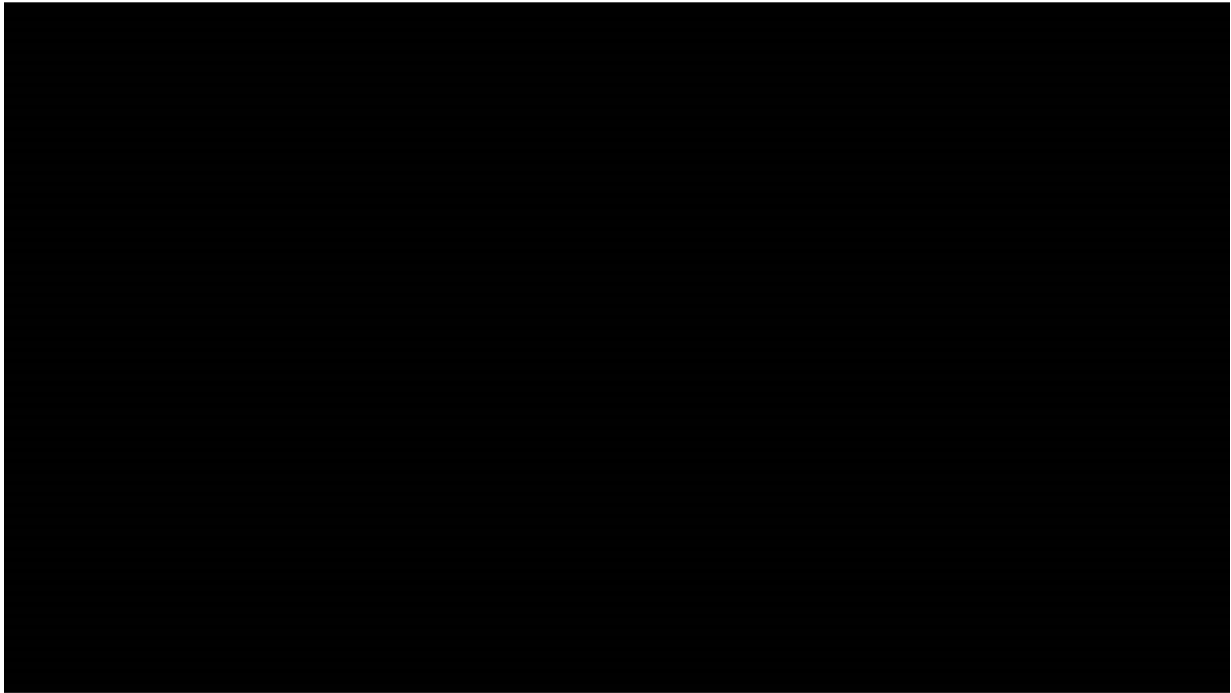
Tabela 6.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – PFS

Model	Pembrolizumab		Docetaksel	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	525,446	528,051	607,560	610,071
Weibulla	512,714	517,925	609,535	614,556
Log-normalny	516,959	522,170	635,576	640,598
Log-logistyczny	514,117	519,327	622,808	627,830
Gompertza	518,165	523,375	609,087	614,109

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu drugiego najlepszego dopasowania do danych. Dla PEMBR uwzględniono rozkład log-logistyczny (scenariusz PFS_PEMBR), zaś dla DCT uwzględniono rozkład Gompertza (scenariusz PFS_DCT).

Krzywe PFS rozważane w analizie przedstawiono na rysunkach poniżej (Rysunek 2, Rysunek 3).

Rysunek 2.
Krzywe PFS dla PEMBR



Rysunek 3.
Krzywe PFS dla DCT



3.2.2. Modelowanie krzywych OS dla PEMBR i DCT

Żadna z parametrycznych funkcji przeżycia nie była w zadowalającym stopniu dopasowana do empirycznych krzywych OS Kaplana-Meiera. W szczególności dla PEMBR dopasowane wartości OS

między 21. a 39. tygodniem obserwacji były niedoszacowane, natomiast w przedziale od 39. a 59. tygodniem przeszacowane w porównaniu do danych empirycznych. W związku z tym, zastosowano podejście dwuetapowe. Dla początkowych 52 tygodni użyto empirycznych danych dla krzywych Kaplana-Meiera, natomiast od 52. tygodnia użyto wartości OS ekstrapolowanych funkcją wykładniczą. Zgodnie z autorami oryginalnego modelu NDRP zaprezentowane podejście jest preferowane przez agencję NICE [24] względem dopasowania krzywych do pełnego horyzontu czasowego.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wykorzystano dane ekstrapolowane funkcją parametryczną na pełnym przedziale czasowym krzywej OS. Biorąc pod uwagę kryteria AIC, BIC oraz ocenę wizualną, najlepsze dopasowanie do krzywej OS dla PEMBR uzyskano funkcją wykładniczą (scenariusz OS_PEMBR), natomiast dla DCT funkcją log-logistyczną (scenariusz OS_DCT).

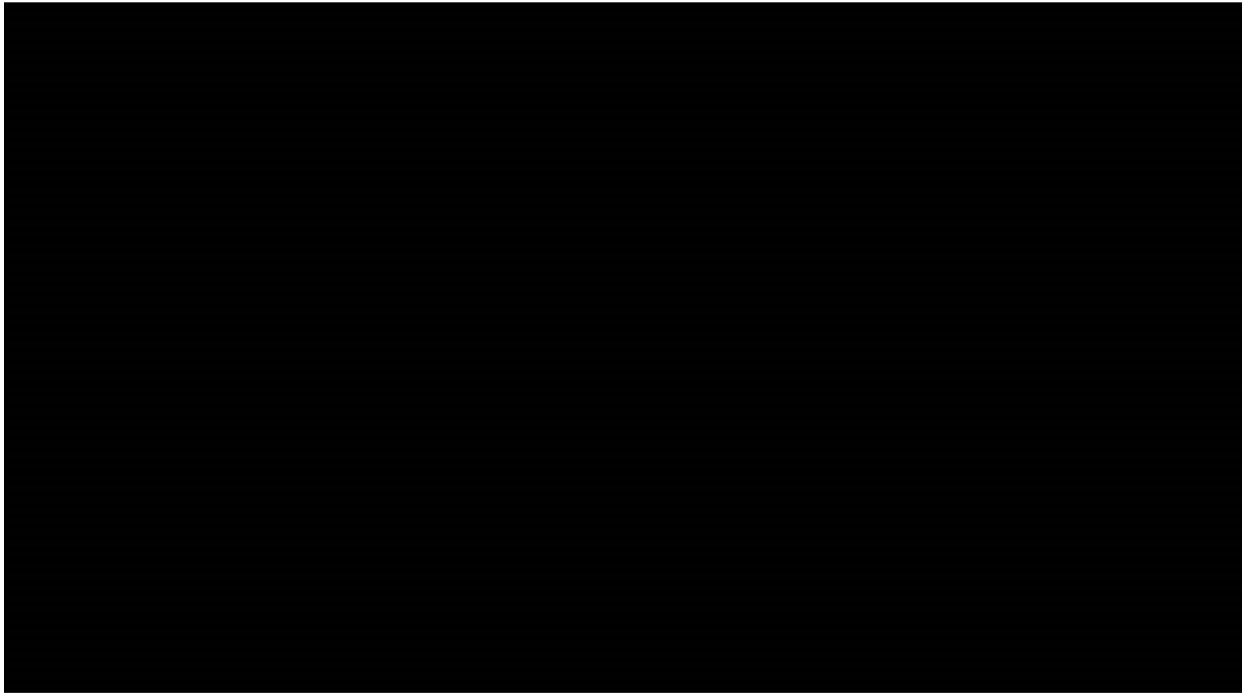
Poniżej (Tabela 7) przedstawiono zestawienie danych odnośnie wartości AIC i BIC wskazujących na dopasowanie zastosowanego modelu do danych empirycznych.

Tabela 7.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – OS

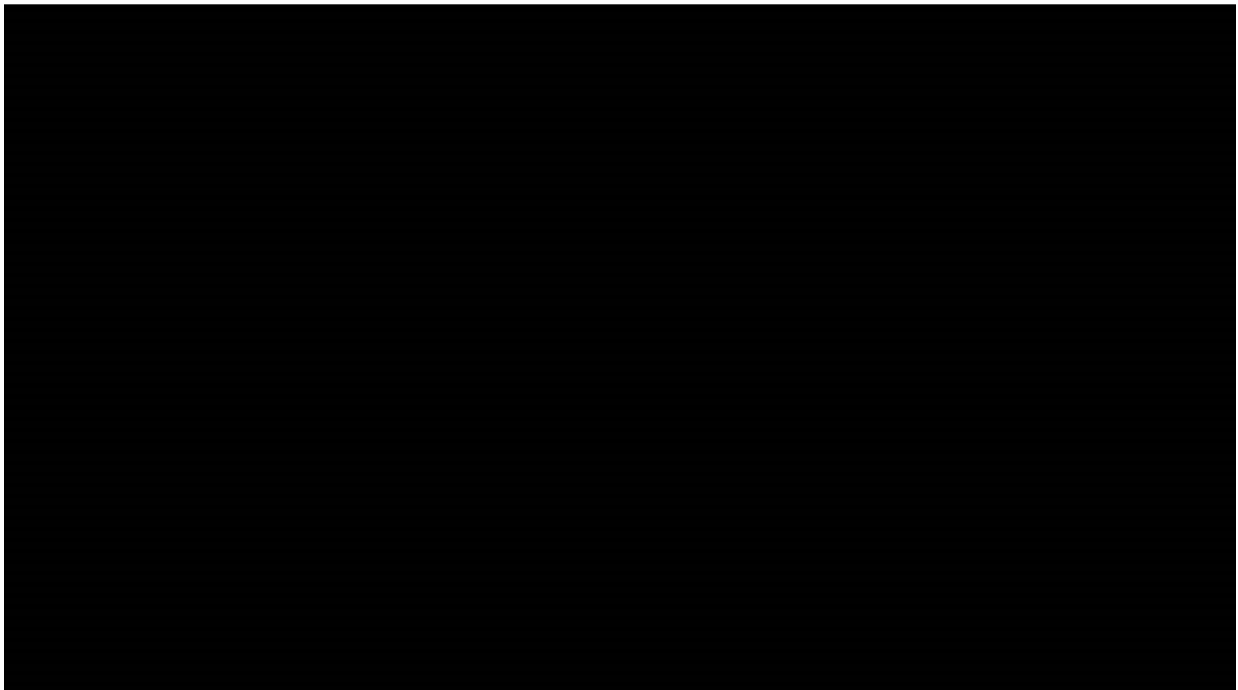
Model	Pembrolizumab		Docetaksel	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	641,942	644,877	863,863	866,887
Weibulla	643,889	649,758	861,782	867,830
Log-normalny	643,343	649,212	858,697	864,745
Log-logistyczny	643,611	649,480	857,483	863,531
Gompertza	643,930	649,799	865,303	871,351

Krzywe OS rozważane w analizie przedstawiono na rysunkach poniżej (Rysunek 4, Rysunek 5).

Rysunek 4.
Krzywe OS dla PEMBR



Rysunek 5.
Krzywe OS dla DCT



3.2.3. Modelowanie krzywych OS i PFS dla porównania PEMBR vs PMX

Efektywność PMX określono w oparciu o przeprowadzone w ramach analizy klinicznej [4] porównanie pośrednie względem PEMBR przez wspólną grupę referencyjną (DCT). W niniejszej analizie współczynniki HR dla OS i PFS odniesiono do oszacowanych krzywych dla PEMBR.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono szereg wariantów porównania pośredniego PEMBR z PMX. W analizie ekonomicznej do obliczeń podstawowych uwzględniono wyniki porównania bazujące na wynikach badania Hanna 2004 [25], które stanowiło badanie rejestracyjne dla PMX. W analizie wrażliwości uwzględniono minimalne i maksymalne wartości HR dla porównania PEMBR z PMX na podstawie wyników wszystkich opcji uwzględnionych w analizie klinicznej (scenariusze HR_OS_PMX_1a, HR_OS_PMX_1b i HR_PFS_PMX_1a).

Ze względu na konstrukcję oryginalnego modelu NDRP, wartości HR uwzględnione w analizie klinicznej (wyznaczone dla porównania PEMBR z PMX) przeliczono na wartości HR dla porównania PMX z PEMBR.

Ze względu na wyniki porównania bezpośredniego PMX z DCT (brak istotnych statystycznie różnic w OS i PFS) w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz OS/PFS_PMX) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu efektywności PMX równej efektywności DCT.

Poniżej (Tabela 8) przedstawiono zestawienie danych dotyczących efektywności PMX.

Tabela 8.
Efektywność PMX – wartości zastosowane w analizie

Scenariusz	OS (PMX vs PEMBR) HR [95%CI]	PFS (PMX vs PEMBR) HR [95%CI]
Analiza podstawowa	1,79 (1,25; 2,56)	1,64 (1,18; 2,27)
HR_OS_PMX_1a	1,96	Jak w analizie podstawowej
HR OS PMX 1b	1,79	
HR PFS PMX 1	Jak w analizie podstawowej	1,67
OS/PFS PMX	Efektywność PMX na podstawie krzywych dla DCT	

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz OS/PFS_DCT) przedstawiono obliczenia dla porównania PEMBR z DCT przeprowadzonego na podstawie uzyskanych w analizie klinicznej współczynników HR. Zastosowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
HR dla porównania DCT z PEMBR

Scenariusz	OS (DCT vs PEMBR)	PFS (DCT vs PEMBR)
OS/PFS_DCT	1,85	1,69

3.3. Czas trwania leczenia

Dla PEMBR i DCT do określenia czasu trwania leczenia zastosowano krzywe ToT (ang. *time on treatment*), zgodnie z podejściem z oryginalnego modelu NDRP. Zgodnie z protokołem badania,

leczenie PEMBR było kontynuowane przez 24 miesiące lub do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, decyzji lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia, wycofania pacjenta z badania lub innych przyczyn. U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby zgodnie z oceną immunologiczną przeprowadzoną przez lekarza, możliwa była kontynuacja leczenia do momentu wykonania testów potwierdzających wystąpienie progresji 4–6 tygodni później.

Analogicznie jak dla krzywych OS i PFS, przeprowadzono ekstrapolację wyników poza czas obserwacji badania KN010. W przypadku krzywej ToT dla DCT nie było konieczności ekstrapolacji wyników za pomocą dopasowanej funkcji parametrycznej, ponieważ wszyscy pacjenci zakończyli leczenie DCT w czasie obserwacji badania KN010. W analizie wykorzystano oryginalne dane ToT czasu trwania leczenia docetakselem (w postaci krzywej Kapłana-Meiera).

W oryginalnym modelu NDRP czas trwania terapii PEMBR został ograniczony do dwóch lat, zgodnie z protokołem badania KN010. W projekcie programu lekowego dla PEMBR [8] nie ograniczono czasu trwania terapii PEMBR (ograniczenie takie nie jest także określone w charakterystyce produktu leczniczego [26]). W konsekwencji ograniczenie czasu trwania terapii PEMBR nie zostało uwzględnione w analizie podstawowej przeprowadzonej w warunkach polskich.

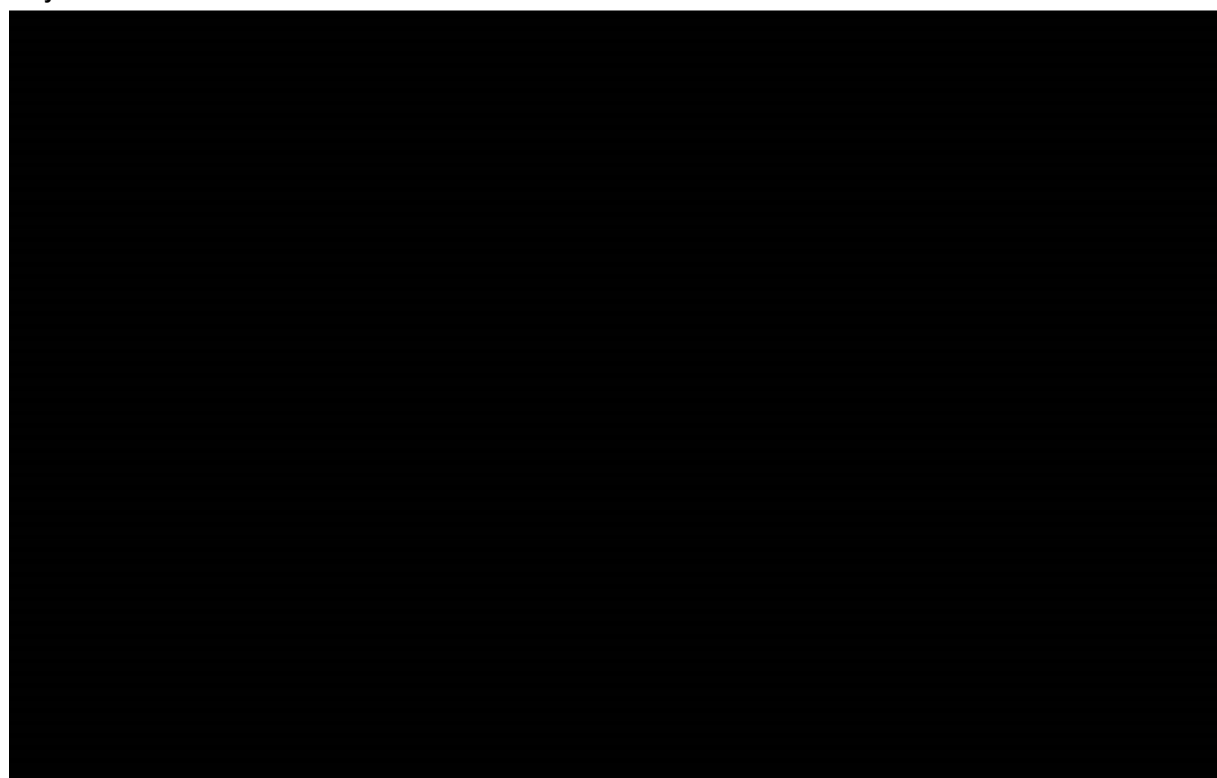
W oryginalnym modelu NDRP w analizie podstawowej krzywą ToT dla PEMBR modelowano za pomocą rozkładu Gompertza, jako najlepiej dopasowaną do danych. Przy uwzględnieniu ograniczeniu czasu trwania terapii do dwóch lat modelowanie za pomocą krzywej Gompertza dawało prawdopodobne przybliżenie czasu trwania terapii. Uzyskana krzywa Gompertza charakteryzuje się szybkim wyłuszczeniem – po 220 tygodniach terapii następuje stabilizacja odsetka pacjentów stosujących leczenie na poziomie ██████. Przyjęcie takiej krzywej oznaczałoby założenie, że przynajmniej ██████ pacjentów przyjmuje terapię PEMBR przez cały czas trwania życia, co jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego. W konsekwencji w analizie dostosowanej do warunków polskich do modelowania czasu trwania terapii PEMBR uwzględniono krzywą Weibulla, pod względem wizualnym dobrze dopasowaną do danych źródłowych i jednocześnie szybciej malejącą do zera. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu założeń podstawowych z oryginalnego modelu NDRP (krzywa Gompertza z ograniczeniem czasu trwania terapii do dwóch lat, scenariusz ToT_1a) oraz przy modelowaniu krzywych ToT dla PEMBR i DCT krzywymi PFS (scenariusz ToT_1b).

Poniżej (Tabela 7) przedstawiono zestawienie danych odnośnie wartości AIC i BIC wskazujących na dopasowanie zastosowanego modelu do danych empirycznych.

Tabela 10.
Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – ToT

Model	Pembrolizumab	
	AIC	BIC
Wykładniczy	857,394	860,329
Weibulla	844,867	850,736
Log-normalny	850,453	856,322
Log-logistyczny	843,646	849,515
Gompertza	843,008	848,876

Rysunek 6.
Krzywe ToT dla PEMBR



Ze względu na brak innych danych dla PMX modelowanie czasu trwania leczenia oparto na krzywych czasu wolnego od progresji choroby.

3.4. Dawkowanie leków

3.4.1. Druga linia leczenia

Schemat dawkowania PEMBR oraz DCT ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji [7–9], natomiast dawkowanie PMX zaczerpnięto z obowiązującego programu lekowego [9]. Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Schematy dawkowania PEMBR, DCT oraz PMX przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Pembrolizumab	2 mg/kg m.c.	1 raz na dobę co 3 tyg.
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tyg.
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tyg.

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 [8, 17]. 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 [9]. 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 12).

Tabela 12.
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)

3.4.2. Kolejne linie leczenia

W analizie uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia po przerwaniu terapii PEMBR, PMX i DCT u pacjentów z progresją choroby. Schematy dawkowania substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Schematy dawkowania substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania	Źródło
Erlotynib	150 mg	1 raz na dobę przez 30 dni	Program lekowy B.6 [9]
Gefitynib	250 mg	1 raz na dobę przez 30 dni	Program lekowy B.6 [9]
Winorelbina	30 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 1 tydzień	analiza ekonomiczna dla Opdivo® [15]
Gemcytabina	1250 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 1 tydzień	analiza ekonomiczna dla Opdivo® [15]
Cisplatyna	75 mg/ m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	analiza ekonomiczna dla Opdivo® [15]
Karboplatyna	300 mg/ m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie	analiza ekonomiczna dla Opdivo® [15]

W analizie stosowanie kolejnych linii leczenia modelowane jest w sposób uproszczony. Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR, DCT i PMX. Średni czas stosowania kolejnych linii terapii wraz z odsetkami pacjentów przyjmujących terapię kolejnej linii określono w oparciu o wyniki badania KN010 w tym zakresie. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz PD) opisywane dane zaczerpnięto z analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla Opdivo® [15]. Poniżej przedstawiono dane zastosowane w analizie wraz z finalnymi wartościami uwzględnionymi w obliczeniach.

Dane z badania KN010

W badaniu KN010 40,12% pacjentów w ramieniu PEMBR i 44,02% pacjentów w ramieniu DCT otrzymało leczenie kolejnej linii. Jako że stosowane terapie mają wpływ na przeżycie całkowite pacjentów, w analizie podstawowej rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie kolejnej linii określono na podstawie danych z badania KN010, opublikowanych w suplementie do badania Herbst 2016 [27]. Niezależnie od stosowanych terapii w kolejnej linii, wszyscy pacjenci po progresji choroby mają naliczane koszty związane z progresją choroby (patrz rozdz. 3.7.4).

W analizie (ze względu na dostępność danych) założone jest modelowanie tylko jednej spośród kolejnych linii terapii. Uwzględniono dane dotyczące 5 najczęściej stosowanych schematów chemioterapii oraz ze względu na znaczące różnice w kosztach leków uwzględniono również refundowane inhibitory EGFR oraz inhibitory ALK (kryzotynib [9]). Inhibitory EGFR refundowane są w ramach programów lekowych B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [9], który obejmuje stosowanie gefitynibu i erlotynibu w pierwszej oraz drugiej linii leczenia oraz programu lekowego B.63 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34) [28]. W analizie uwzględniono leczenie erlotynibem oraz gefitynibem, zakładając możliwość przesunięciach tych terapii na kolejne linie leczenia w przypadku refundacji pemrolizumabu, natomiast nie wzięto pod uwagę afatynibu, gdyż refundowany jest wyłącznie w pierwszej linii leczenia (przed wnioskowaną interwencją).

Udziały włączonych schematów unormowano tak, aby zachować odsetek pacjentów podejmujących terapię. Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości stosowania terapii kolejnych linii (Tabela 14).

Tabela 14.
Terapie kolejnej linii na podstawie badania KN010

Terapia kolejnej linii	Pembrolizumab		Docetaksel	
	N	%	N	%
Docetaksel	82	19,70%	14	4,34%
Pemetreksed	17	4,08%	21	6,51%
Gemcytabina	17	4,08%	29	8,99%
Winorelbina	7	1,68%	19	5,89%
Karboplatyna	16	3,84%	19	5,89%
Inhibitory EGFR (erlotynib, gefitynib)	27	6,49%	36	11,16%
Inhibitory ALK (kryzotynib)	1	0,24%	4	1,24%
Brak terapii	206	59,88%	192	55,98%
Wszystkie opcje łącznie z brakiem terapii	344	100%	343	100%
Średni czas trwania terapii kolejnych linii	██████████			

Z uwagi na fakt, iż średni czas leczenia kolejnych linii na podstawie badania KN010 wynosi ██████████, w analizie uwzględniono, że koszt terapii kolejnych linii naliczany jest przez ████████ cykli po wystąpieniu progresji

Dane z analizy Opdivo®

Poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetków kolejnych linii terapii na podstawie analizy ekonomicznej Opdivo® [15].

Tabela 15.
Terapie kolejnej linii na podstawie analizy ekonomicznej Opdivo

Terapia kolejnej linii	Niwolumab	Docetaksel
Docetaksel	33,33%	0,00%
Pemetreksed	0,00%	0,00%
Gemcytabina	9,09%	9,90%
Winorelbina	10,10%	14,85%
Platyny	1,01%	2,97%
Inhibitory EGFR	0,00%	0,00%
BSC	46,46%	72,28%

Terapia kolejnej linii	Niwolumab	Docetaksel
Średni czas trwania terapii kolejnych linii		134 dni

W analizie ekonomicznej Opdivo® przeprowadzono porównanie niwolumabu z docetakselem i w związku z tym dla takich terapii określone zostało stosowane leczenie kolejnych linii. Dane o rozkładzie terapii w kolejnych linii określono na podstawie ankiety przeprowadzonej w Polsce wśród 5 ekspertów z dziedziny onkologii, a zatem oddają sposób postępowania z pacjentami w warunkach polskich. W związku z tym dane te zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy w jednokierunkowej analizie wrażliwości (scenariusz PD), pomimo faktu, iż rozkład kolejnych linii terapii wpływa w rzeczywistości wpływa nie tylko na koszty, ale i na przeżycie całkowite pacjentów. W obliczeniach dla tego scenariusza założono, że rozkład terapii kolejnych linii dla PEMBR będzie taki sam, jak dla niwolumabu. Dodatkowo, jak w analizie podstawowej, rozkład terapii kolejnych linii po PMX przyjęto na tym samym poziomie, jak dla DCT.

W analizie ekonomicznej Opdivo® dane dotyczące średniego czasu trwania terapii nie były jawne, nie było też wskazane jednoznacznie źródło danych dla tego parametru. Jediną informacją dostępną w tym aspekcie był akronim badania – LENS. Na tej podstawie odnaleziono doniesienia opisujące wzmiankowane badanie pod kątem czasu trwania terapii kolejnych linii. Poszukiwane dane zostały odnalezione w abstrakcie konferencyjnym 3115 LENS (*Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC*) [29]. LENS jest badaniem retrospektywnym, w którym analizowano schematy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania IIIB lub IV w Europie. W badaniu raportowano medianę czasu trwania leczenia pierwszej, drugiej, trzeciej i czwartej linii oraz fazy podtrzymującej leczenie. Na podstawie danych dla drugiej linii leczenia ustalono, że leczenie kolejnych linii trwa średnio 4,4 miesiąca, co daje 134 dni. Na tej podstawie leczenie kolejnych linii naliczane jest przez 20 kolejnych cykli modelu po wystąpieniu progresji.

Podsumowanie

W niniejszej analizie dane dotyczące terapii kolejnych linii zostały uwzględnione jako średnie koszty terapii określone osobno dla poszczególnych interwencji (PEMBR, DCT, PMX). W zależności od scenariusza analizy koszty te naliczane są przez kolejnych ■ lub ■ cykli modelu u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. W każdym cyklu odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, wyznaczono w oparciu o skumulowany odsetek pacjentów z progresją (odejmując odsetek w danym cyklu od odsetka w cyklu poprzednim). Ze względu na brak monotoniczności skumulowanej krzywej przedstawiającej odsetki pacjentów z progresją choroby występowały cykle, w których liczba nowych pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, była ujemna. W takim przypadku założono, że w rozważanym cyklu nie wystąpiły nowe przypadki progresji. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych

linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.

3.4.3. Dawka z uwzględnieniem wastage

Dawkowanie niektórych leków uwzględnionych w analizie jest zależne od powierzchni ciała lub od masy ciała, w tym dawkowanie pembrolizumabu. W analizie podstawowej koszty leków oszacowano w oparciu tylko i wyłącznie o wykorzystaną ilość substancji czynnej. W rzeczywistości pozostała część substancji po odliczeniu dawki może nie zostać wykorzystana. Należy jednak zaznaczyć, że podejście to jest zgodne z zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 66/2016/DGL (par. 15, pkt. 7) [30] mówiącym, że świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Zaś niewykorzystane części substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z powyższym, utracona dawka leku nie stanowi kosztu dla płatnika, a zatem nie powinna być uwzględniana w analizach przeprowadzanych z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach uzupełnienia dodano w analizie wrażliwości wariant, w którym koszty substancji czynnych oszacowane są w oparciu o zużycie całkowitej liczby opakowań (w zaokrągleniu w górę), a więc uwzględniono koszty niezużytej części opakowania, tzw. wastage. Dawki całkowite (z uwzględnieniem niewykorzystanej części opakowania) oszacowano obliczając średnią liczbę zużytych całkowitych opakowań w zależności od rozkładu powierzchni ciała lub rozkładu masy ciała. Dla powierzchni ciała oraz masy ciała w obliczeniach przyjęto rozkład normalny, przy czym zgodnie z założeniami dotyczącymi udziałów opakowań zawierających odpowiednio 50 mg oraz 100 mg pembrolizumabu, przyjęto że opakowania te są stosowane wyłącznie u pacjentów o masie ciała odpowiednio powyżej 50 kg oraz poniżej 50 kg. Ponadto oszacowania te przeprowadzono w oparciu o opakowanie zawierające najmniej substancji czynnej dla danego leku (za wyjątkiem pembrolizumabu). Szczegółowe kalkulacje dostępne są w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym. W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane dawki w poszczególnych wariantach analizy (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie przyjętych dawek z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku oraz z uwzględnieniem

Lek	Dawkowanie	Dawka (bez uwzgl. wastage)	Dawka z uwzgl. wastage (WAST)
Pembrolizumab	2 mg/kg m.c.	130 mg	155,26 mg
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	126 mg	136 mg
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	840 mg	890 mg
Erlotynib	150 mg	150 mg	150 mg
Gefitynib	250 mg	250 mg	250 mg
Winorelbina	30 mg/m ² p.c.	50,4 mg	55 mg
Gemcytabina	1250 mg/m ² p.c.	2100 mg	2 138 mg
Cisplatyna	75 mg/ m ² p.c.	126 mg	131 mg
Karboplatyna	300 mg/ m ² p.c.	504 mg	529 mg

3.5. Zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane wyszczególnione w oryginalnym modelu NDRP, a zatem zdarzenia niepożądane niezależnie od przyczyny wystąpienia stopnia 3–5, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w grupie PEMBR lub DCT. Na podstawie wyników badania KN010 wyodrębniono następujące zdarzenia niepożądane:

- anemia,
- biegunka,
- gorączka neutropeniczna,
- hiperglikemia,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*),
- ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*),
- duszność,
- nudności,
- zmęczenie i osłabienie,
- neutropenia.

Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych dla PEMBR i DCT przyjęto za autorami oryginalnego modelu NDRP.

W przypadku PMX analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [4]. W analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego PEMBR z PMX ze względu na znaczące różnice w sposobie raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie w przypadku zdarzeń niepożądanych, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania w porównaniu PMX z DCT, założono wnioskowanie dla porównania z PEMBR na podstawie porównania PEMBR z DCT; w konsekwencji założono, że takie zdarzenia niepożądane występują równie często przy stosowaniu PMX i DCT – ich częstość występowania określono w oparciu o wyniki badania KN010.

Dla 5 zdarzeń niepożądanych częstość występowania była istotnie statystycznie różna pomiędzy DCT i PMX. 3 spośród tych zdarzeń niepożądanych nie występowały w ramieniu PMX (łysienie/wypadanie włosów, neutropenia z infekcją, uszkodzenie nerek) oraz nie odnaleziono danych dotyczących ich występowania dla PEMBR. W konsekwencji w analizie ekonomicznej nie uwzględniono danych dotyczących występowania tych zdarzeń niepożądanych. Dla pozostałych 2 zdarzeń niepożądanych (gorączka neutropeniczna, neutropenia) przeprowadzono porównanie pośrednie pomimo jego ograniczeń. W porównaniu pośrednim wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania gorączki neutropenicznej i neutropenii w porównaniu PEMBR z PMX. W związku z tym, częstość występowania tych zdarzeń niepożądanych dla PMX określono w oparciu o dane dla

PEMBR z badania KN010. Wyniki analizy porównawczej dla obu zdarzeń niepożądanych przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Wynik porównania PEMBR vs DCT vs PMX częstości występowania gorączki neutropenicznej i neutropenii

Porównywane grupy	RR/RD [95%CI]	Wartość P	Źródło
Gorączka neutropeniczna			
PMX vs DCT	0,15 [0,06; 0,37]	<0,001	Hanna 2004
PEMBR vs DCT	0,05 [0,01; 0,40]	b.d.	KN010
PEMBR vs PMX	0,33 [0,04; 2,61]	n.s.	Porównanie pośrednie
Neutropenia			
PMX vs DCT	0,13 [0,08; 0,22]	<0,001	Hanna 2004
PEMBR vs DCT	0,01 [0,0005; 0,12]	b.d.	KN010
PEMBR vs PMX	0,06 [0,004; 1,002]	n.s.	Porównanie pośrednie

b.d.: brak danych; n.s.: nieznamienne statystycznie

W przypadku zdarzeń niepożądanych, dla których nie raportowano częstości występowania w badaniach dotyczących PMX, w analizie podstawowej konserwatywnie założono brak ich występowania w ramieniu PMX (i uwzględniono ich występowanie w ramieniu PEMBR). W analizie wrażliwości (scenariusz AE_FREQ) przeprowadzono obliczenia przy wykluczeniu takich zdarzeń niepożądanych z analizy.

Należy podkreślić, że w przypadku zdarzeń niepożądanych dotyczących PEMBR i DCT uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5. Dla PMX w badaniach raportowano zdarzenia niepożądane stopnia 3–4, a zatem rzeczywista częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla PMX może być wyższa niż uwzględniona w niniejszej analizie.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych ramion terapii przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa			Scenariusz AE_FREQ	
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	PMX
Anemia	2,9%	2,3%	2,3%	2,9%	2,3%
Biegunka	0,9%	2,6%	2,6%	0,9%	2,6%
Gorączka neutropeniczna	0,3%	5,5%	0,3%	0,3%	0,3%
Hiperglikemia	1,8%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	4,1%	5,5%	0,0%	0,0%	0,0%
Ogólne zapalenie płuc	2,1%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Duszność	3,8%	2,6%	0,0%	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Analiza podstawowa			Scenariusz AE FREQ	
	PEMBR	DCT	PMX	PEMBR	PMX
Nudności	1,8%	0,6%	0,6%	1,8%	0,6%
Zmęczenie i osłabienie	3,5%	5,5%	5,5%	3,5%	5,5%
Neutropenia	0,0%	20,1%	0,0%	0,0%	0,0%

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu NDRP, w którym wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN010. Wartości spadków użyteczności określono w oparciu o dane opublikowane dotyczące pacjentów z NDRP. Dodatkowo w oryginalnym modelu NDRP umożliwiono przeprowadzenie obliczeń w oparciu o wartości użyteczności zdefiniowane w zależności od czasu pozostałego do zgonu pacjenta (a nie w oparciu o stan zdrowia pacjenta).

W ramach niniejszej analizy w celu określenia wartości użyteczności zastosowanych w obliczeniach przeprowadzono przeszukanie systematyczne (opis przeszukania przedstawiono w rozdz. A.1.2). Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych źródeł danych w analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu użyteczności stanów zdrowia oszacowanych na podstawie wyników badania KN010 (z uwzględnieniem spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych). Podejście takie umożliwia odzwierciedlenie użyteczności stanów zdrowia u pacjentów w zdefiniowanej w analizie populacji docelowej – w żadnej z odnalezionych w ramach przeszukania publikacji definicja badanej populacji nie była w pełni zbieżna z definicją populacji docelowej niniejszej analizy. Dodatkowo, wyniki badania KN010 zostały przeliczone na wartości użyteczności przy zastosowaniu polskich norm, co stanowi dodatkowy argument przemawiający za ich zastosowaniem w analizie podstawowej

Ze względu na fakt, że wartości użyteczności zastosowane w analizie podstawowej pochodzą z badania eksperymentalnego, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których użyteczności stanów zdrowia oszacowano w oparciu o wyniki odnalezionych publikacji. Dodatkowo, za autorami oryginalnego modelu NDRP, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia bazujące na użytecznościach zdefiniowanych w zależności od czasu do zgonu. W każdym przypadku uwzględniono dodatkowo spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono analizę ekonomiczną Huang 2017 [31], w której wartości użyteczności zostały wyznaczone na podstawie danych z badania KN010 (wartości identyczne z dostosowanym modelem przy wyborze taryfy brytyjskiej dla

użyteczności) oraz publikacji Nafees 2008 [11] również odnalezionej w przeglądzie. W związku z powyższym, w dalszej części rozdziału pominięto publikację Huang 2017 [31].

W kolejnych rozdziałach przedstawiono opis danych stosowanych w obliczeniach analizy.

3.6.1. Jakość życia zależna od wystąpienia progresji choroby

Ze względu na liczne zastosowanie w literaturze, w analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia (stan przed progresją i stan po progresji). Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN010. W badaniu KN010 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 [32]. Raport z przeprowadzonych obliczeń stanowi załącznik do niniejszej analizy [33].

W ramach obliczeń wyznaczono wartości użyteczności stanów zdrowia osobno dla pacjentów stosujących pembrolizumab i docetaksel. Początkowe wartości użyteczności w ramieniu pembrolizumabu i docetakselu były zbliżone. Dodatkowo u pacjentów bez progresji wyznaczono różne wartości w zależności od statusu leczenia (stosujący leczenie i niestosujący leczenia). Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

Tabela 19.
Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania KN010, normy polskie

*n = liczba pacjentów, u których raportowany był wynik EQ-5D index
95% CI – 95% przedział ufności

W przypadku pacjentów z progresją oraz bez progresji choroby różnice użyteczności stanów zdrowia pomiędzy pembrolizumabem i docetakselem nie są istotne statystycznie (przedziały ufności zachodzą na siebie) oraz nie są istotne klinicznie. W związku z tym w analizie zastosowano wyniki skumulowane z obu ramion badania. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że ekspozycja na leczenie może mieć wpływ na wartości użyteczności, jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów nieleczonych, wynik ten może nie odzwierciedlać rzeczywistych relacji i w konsekwencji takie rozróżnienie nie zostało uwzględnione w analizie.

W celu oceny wpływu występowania zdarzeń niepożądanych, wśród pacjentów bez progresji choroby przeprowadzono analizę użyteczności uwzględniającą występowanie i brak występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5. Poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 20.
Użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wyniki badania KN010, normy polskie

*n = liczba pacjentów, u których raportowany był wynik EQ-5D index
 95% CI – 95% przedział ufności

Finalnie w analizie uwzględniono użyteczności stanu bez progresji i bez zdarzeń niepożądanych oraz stanu po progresji, których wartości określono w oparciu o wyniki skumulowane z obu ramion badania (PEMBR 2 mg i DCT). Finalne wartości uwzględnione w obliczeniach przedstawiono poniżej (Tabela 21). Do tak wyznaczonych wartości uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych przedstawione w kolejnym rozdziale.

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy

SE – błąd standardowy

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia bez progresji i progresja. Publikacje źródłowe dla wartości alternatywnych odnaleziono w wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego (patrz rozdz. A.1.2). W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 publikacje: Chouaid 2013 [13], Nafees 2008 [11] oraz Lloyd 2005 [34], w których prezentowano użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP, w zależności od wystąpienia lub braku progresji.

W publikacji Chouaid 2013 [13] przedstawiono wyniki międzynarodowego badania realizowanego od kwietnia 2010 do sierpnia 2011 roku, przeprowadzonego na populacji dorosłych pacjentów (≥18. r.ż.) ze zdiagnozowanym wcześniej NDRP w stadium zaawansowania IIIB lub IV. Badani pacjenci otrzymali uprzednio leczenie farmakologiczne w 1., 2., 3., lub 4. linii, bądź najlepsze leczenie wspomagające. Głównym celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP. Wykorzystano w tym celu kwestionariusze EQ-5D oraz EQ-VAS. Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od linii leczenia oraz stanu zdrowia (brak progresji, progresja). Wartości użyteczności prezentowane w publikacji Chouaid 2013 [13] zamieszono w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Użyteczności stanów zdrowia - Chouaid 2013 [13]

Stan zdrowia	Linia leczenia	Średnia	SD	Liczebność
Brak progresji	2L	0,74	0,18	44
	3L, 4L	0,62	0,29	24
Progresja	2L	0,59	0,34	17
	3L, 4L	0,46	0,38	24

SD – odchylenie standardowe

Ze względu na fakt, iż populację docelową analizy stanowią pacjenci po przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym, na potrzeby niniejszej analizy wyznaczono średnie wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu, ważone liczbą pacjentów (Tabela 23).

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu na podstawie Chouaid 2013 [13] (scenariusz U_1a)

Stan zdrowia	Linia leczenia	Średnia
Brak progresji	2L i kolejne	0,698
Progresja		0,514

Jednym z celów badania Nafees 2008 [11] było wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP włączonych do drugiej linii leczenia. Badanie przeprowadzono na populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, użyteczności uzyskano za pomocą metody loterii (SG, ang. *standard gamble*). W tabeli poniżej (Tabela 24) zamieszczono wartości użyteczności wykorzystywane w niniejszej analizie.

Tabela 24.
Użyteczności stanów zdrowia - Nafees 2008 [11] (scenariusz U_1b)

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
Brak progresji	0,653
Progresja	0,473

Definicje stanów w publikacji Nafees 2008 zaczerpnięto z publikacji Lloyd 2005 dotyczącej zaawansowanego NDRP oraz Lloyd 2006 [35] dotyczącej zaawansowanego raka piersi. W publikacjach tych również dokonano pomiaru użyteczności stanów zdrowia. W publikacji Lloyd 2005 [34] użyteczności stanów zdrowia oceniono za pomocą metody loterii oraz wg skali VAS. W publikacji tej zawarto wartości użyteczności m.in. dla stanu odpowiedź na leczenie oraz dla stanu stabilnego u pacjentów stosujących leki doustne, jak również stanu stabilnego u pacjentów stosujących leki dożylnie. Z uwagi na fakt, iż nie raportowano wartości użyteczności stanu odpowiedź na leczenie w podziale na pacjentów stosujących leki doustne i pacjentów stosujących leki dożylnie, nie było możliwe oszacowanie średniej wartości wykorzystywanego w modelu stanu wolnego od progresji (który zawiera odpowiedź na leczenie oraz stan stabilny), co z kolei skutkowało brakiem uwzględnienia publikacji Lloyd 2005 [34] w niniejszej analizie.

Wyniki analizy z uwzględnieniem danych zawartych w przedstawionych publikacjach zaprezentowano w ramach analizy wrażliwości (Tabela 25).

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz AW	Progresja	Brak progresji
Chouaid 2013 - scenariusz U_1a	0,514	0,698
Nafees 2008 - scenariusz U_1b	0,473	0,653

3.6.2. Jakość życia zależna od czasu do zgonu

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz U_2) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości użyteczności oszacowanych w zależności od czasu do zgonu. Odpowiednie oszacowania przeprowadzone zostały przez autorów oryginalnego modelu NDRP na podstawie wyników badania KN010. Czas do zgonu podzielono na następujące przedziały: co najmniej 360 dni, pomiędzy 180 a 360 dni, 90 do 180 dni, 30 do 90 dni oraz poniżej 30 dni. Jakość życia pacjentów została wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D, którego wyniki przekształcono na wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich [32].

W tabeli poniżej (Tabela 26) zamieszczono wartości użyteczności wykorzystywane w analizie wrażliwości (scenariusz U_2).

Tabela 26.
Użyteczności stanu zdrowia zależne od czasu do zgonu – analiza wrażliwości (scenariusz U_2)

SE – błąd standardowy

3.6.3. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie związane są z przejściowym dodatkowym spadkiem użyteczności. Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych określono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego (patrz rozdz. A.1.2). Nie odnaleziono innych niż zastosowane w oryginalnym modelu NDRP źródeł danych dotyczących spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W konsekwencji omawiane wartości przyjęto na poziomie wartości z oryginalnego modelu NDRP.

W przypadku braku danych dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (wzrost poziomu glukozy/hiperglikemia, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym i ogólne zapalenie płuc) wartość spadku użyteczności przyjęto na poziomie największej wartości spośród przyjętych w analizie dla pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 27.
Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Anemia	0,07	0,018	NICE TA192 [10]
Biegunka	0,05	0,016	Nafees 2008 [11]
Gorączka neutropeniczna	0,09	0,016	Nafees 2008 [11]
Wzrost poziomu glukozy/hiperglikemia	0,09	0,016	Założenie
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	0,09	0,016	Założenie
Ogólne zapalenie płuc	0,09	0,016	Założenie
Duszność	0,03	0,012	Nafees 2008 [11]
Nudności	0,05	0,012	Doyle 2008 [12]
Zmęczenie i osłabienie	0,05	0,016	Nafees 2008 [11]
Neutropenia	0,07	0,018	Nafees 2008 [11]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	0,09	0,015	Nafees 2008 [11]

W analizie założono występowanie zdarzeń niepożądanych w momencie rozpoczęcia leczenia. W konsekwencji oszacowane wartości QALY zostały skorygowane poprzez odjęcie wartości spadków użyteczności zważonych częstością występowania zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych terapii, pomnożonych przez średni czas utrzymywania się zdarzeń niepożądanych. Średni czas utrzymywania się zdarzeń niepożądanych wynoszący [REDACTED] dni przyjęto na podstawie wyników badania KN010, jak w oryginalnym modelu NDRP.

Tabela 28.
Czas utrzymywania się zdarzeń niepożądanych

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

Pembrolizumab

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

Obecnie preparat Keytruda® refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1143.0 - Pembrolizumab. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji w kolejnym wskazaniu, grupa limitowa pozostanie taka sama.

Tabela 29.
Koszt preparatu Keytruda®

Tabela 30.
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Opakowanie	Cena za mg substancji	Koszt 3 tygodniowej terapii ^a

a) zależny od masy ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała pacjenta 65 kg

do wyznaczenia kosztów leczenia pembrolizumabu oszacowano udziały opakowań przy założeniu, że opakowanie zawierające 100 mg stosowane będzie wyłącznie przez pacjentów, którzy zużywają nie więcej niż 100 mg leku (równoważnie przez pacjentów o masie ciała nieprzekraczającej 50 kg). Obliczenia wykonano przy założeniu rozkładu normalnego dla masy ciała, przyjmując średnią masę ciała odpowiednią dla danego wariantu analizy (rozdz. 3.1.1) oraz odchylenie standardowe zgodnie z danymi z brytyjskiej analizy dla pembrolizumabu [21]. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, których masa ciała jest poniżej oraz powyżej 50 kg (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej 50 kg

Wariant analizy	Wartość średnia	SE	SD	Odsetek pacjentów o masie ciała ≤ 50 kg
Podstawowy	65 kg			16,86%
Scenariusz PC_1a	55 kg	0,69	15,63 (= 0,69 · √515)	37,45%
Scenariusz PC_1b	73,1 kg			6,97%

Odchylenie standardowe wyznaczono ze wzoru $SE = \frac{SD}{\sqrt{N}}$, gdzie N=515 to liczebność próbki przyjęta na podstawie brytyjskiej analizy dla pembrolizumabu [21] (tabela 81).

W kolejnym kroku wyznaczono średnią masę ciała wśród pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej 50 kg oraz przekraczającej 50 kg wykorzystując następujące formuły:

$$E(W|W \leq 50) = \frac{\int_{-\infty}^{50} xf(x) dx}{P(W \leq 50)} = \mu - \sigma \frac{\phi\left(\frac{50 - \mu}{\sigma}\right)}{\Phi\left(\frac{50 - \mu}{\sigma}\right)},$$

$$E(W|W > 50) = \frac{\int_{50}^{\infty} xf(x) dx}{1 - P(W \leq 50)} = \mu + \sigma \frac{\phi\left(\frac{50 - \mu}{\sigma}\right)}{1 - \Phi\left(\frac{50 - \mu}{\sigma}\right)},$$

gdzie ϕ oraz Φ to odpowiednio gęstość i dystrybuanta standardowego rozkładu normalnego, W oznacza zmienną losową z rozkładu normalnego reprezentującą masę ciała, f jej gęstość, zaś μ oraz σ średnią i odchylenie standardowe. Poniżej przedstawiano wyniki obliczeń (Tabela 32)

Tabela 32.
Średnia masa ciała u pacjentów z masą ciała poniżej oraz powyżej 50 kg

Wariant analizy	Wartość średnia	SD	Średnia masa ciała u pacjentów o masie ciała ≤ 50 kg	Średnia masa ciała u pacjentów o masie ciała > 50 kg
Podstawowy	65 kg		41,66	69,73
Scenariusz PC_1a	55 kg	15,63	39,18	64,47
Scenariusz PC_1b	73,1 kg		43,09	75,35

Powyższe wartości pozwoliły oszacować zużycie pembrolizumabu wśród pacjentów, dla których dawka nie przekracza 100 mg oraz pacjentów przyjmujących dawkę większą niż 100 mg.

Tabela 33.
Średnia dawka pembrolizumabu przypadająca na pacjenta zużywającej poniżej oraz powyżej 100 mg leku

Wariant analizy	Średnie zużycie leku	Średnie zużycie leku u pacjentów z dawką ≤ 100 mg	Średnie zużycie leku u pacjentów z dawką > 100 mg
Podstawowy	130	83,33	139,47
Scenariusz PC_1a	110	78,36	128,95
Scenariusz PC_1b	146,20	86,18	150,70

W ostatnim kroku, uwzględniając prawdopodobieństwo otrzymania dawki poniżej oraz powyżej 100 mg leku (Tabela 31) oraz dane o średnim zużyciu leku w poszczególnych grupach pacjentów (Tabela 33) wyznaczono udziały w zużyciu leku opakowania zawierającego 100 mg pembrolizumabu jako udział dawki przyjmowanej przez pacjentów z dawką poniżej 100 mg w średniej dawce ogółem.

Tabela 34.
Udział w zużyciu pembrolizumabu dla opakowania zawierającego 100 mg substancji czynnej

Wariant analizy	Udział w zużyciu leku dla pacjentów z dawką ≤ 100 mg	Udział w zużyciu leku dla pacjentów z dawką > 100 mg
Podstawowy	10,81%	89,19%
Scenariusz PC_1a	26,68%	73,32%
Scenariusz PC_1b	4,11%	95,89%

Koszty komparatorów

koszty docetakselu i pemetreksedu przyjęto na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. [10]), zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [14]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35)

Tabela 35.
Koszt docetakselu i pemetreksedu

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
1013.0 Docetaxel (w ramach chemioterapii)						
Camitotic	5909990810987	74,84 zł	89108,4	112 322,43 zł		
Camitotic	5909990810994	155,36 zł	347340	312 864,18 zł		
Camitotic	5909990811007	1 548,00 zł	1078028	1 076 200,37 zł		
Docetaxel Accord	5909990994601	272,16 zł	616718,4	384 374,91 zł		
Docetaxel Accord	5909990994557	34,02 zł	158371,6	133 130,83 zł	4,33 zł	
Docetaxel Accord	5909990994564	136,08 zł	879660	741 972,02 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	62,37 zł	159840,4	152 148,63 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	249,48 zł	660595,2	570 668,38 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	498,96 zł	857537,6	635 409,78 zł		
1034.0 Pemetreksed (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Alimta 100 mg	5909990080205	584,01 zł	390540	2 255 190,63 zł		
Alimta 500 mg	5909990009664	2 920,05 zł	1248870	7 206 204,53 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253806	584,01 zł	319706	1 550 754,74 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253820	5 840,10 zł	0	4,91 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253813	2 920,05 zł	1173410	5 319 500,97 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724613	438,01 zł	108864	240 222,25 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724736	4 380,08 zł	14660	25 603,06 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724620	2 190,04 zł	258160	461 085,74 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258573	584,01 zł	0	0,00 zł	5,71 zł	
Pemetrexed Alvogen	5909991258597	2 920,05 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289393	396,90 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289409	2 041,20 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241522	453,60 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241539	2 268,00 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	584,01 zł	129529	376 418,77 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	5 840,10 zł	193720	467 006,65 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	2 920,05 zł	416610	1 212 064,38 zł		

Koszt jednostkowy ponoszony przez płatnika publicznego poszczególnych substancji czynnych oszacowano jako średni koszt ważony wielkością sprzedaży jednostek poszczególnych leków z daną substancją za okres 05.2016 – 04.2017 [14].

Poniżej (Tabela 36) przedstawiono koszty docetakselu i pemetreksedu uwzględnione w analizie.

Tabela 36.
Koszt terapii – docetaksel i pemetreksed

Substancja	Opcja analizy	Średnia cena za mg	Koszt 3 tygodniowej terapii ^a
Docetaksel			
Pemetreksed			

a) zależny od powierzchni ciała pacjenta; w analizie podstawowej przyjęto średnią powierzchnię ciała pacjenta 1,68 m²

3.7.2. Koszty podania leku

PEMBR, DCT oraz PMX podawane są w postaci wlewu dożylnego co 3 tygodnie. W analizie przyjęto, iż zarówno podanie PEMBR, jak 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 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [27].

Tabela 37.
Koszt podania leków w programach lekowych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00 zł	108,16 zł

Koszt podania DCT przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 lipca 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [26]. W analizie podstawowej założono, że podanie DCT 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 DCT odbywa się w ramach świadczenia: porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt podania docetakselu

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	378,56	1,00 zł	378,56 zł
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16	1,00 zł	108,16 zł

W tabeli poniżej zestawiono koszty związane z podaniem analizowanych interwencji uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 39).

Tabela 39.
Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie

Substancja	Wariant analizy	Wartość
PEMBR	Analiza podstawowa	486,72 zł
	Scenariusz ADM	108,16 zł
PMX	Analiza podstawowa	486,72 zł
	Scenariusz ADM	108,16 zł
DCT	Analiza podstawowa	378,56 zł
	Scenariusz ADM	108,16 zł

3.7.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego PL [8] wykonywane są tożsame badania jak podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pemetreksedem w ramach PL [9], zatem nie są to koszty różniące dla poszczególnych terapii. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego programu lekowego jest obecność ekspresji PDL-1 oraz ewentualne wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

Koszt testu na obecność ekspresji PDL-1 został dostarczony przez Zamawiającego. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

W analizie podstawowej uwzględniono koszt wykonania testu na obecność ekspresji PD-L1, którego koszt został dostarczony przez Zamawiającego.

Zgodnie z zarządzeniem nr 57/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 r. [32], istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania). Przyjęto, iż test na obecność ekspresji PD-L1 rozliczany jest w ramach świadczenia: *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Koszt wykonania badań wyniesie 648,96 zł (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt badań na obecność ekspresji PD-L1

Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001 Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96	1 zł	648,96 zł

Procedury dot. badań genetycznych w chorobach nowotworowych znajdują się w katalogu świadczeń do sumowania, konieczne jest zatem naliczenie dodatkowego kosztu hospitalizacji. W analizie przyjęto, że wykonywanie badań genetycznych w NDRP będzie wykonywane w ramach grupy JGP D28 „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej” (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt hospitalizacji

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa	Koszt punktu	Koszt hospitalizacji
D28	5.51.01.0004028	Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	2055	1 zł	2 055,00 zł

a) typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa

Ostatecznie łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność ekspresji PD-L1 został określony na 2 703,96 zł (Tabela 43).

Tabela 43.
Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność ekspresji PD-L1

Kategoria	Koszt
Koszt badań genetycznych	648,96 zł
Koszt hospitalizacji	2 055,00 zł
Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność ekspresji PD-L1	2 703,96 zł

Koszt badania na obecność ekspresji PD-L1 na podstawie Zarządzenia 57/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 26 lipca 2017 [32] uwzględniono w analizie wrażliwości (scenariusz QM_1a)

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 [36], 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 (koszt PET został dodany do kosztu badania na obecność ekspresji PD-L1 oszacowane na podstawie zarządzenia Prezesa NZF). Koszty pozytonowej tomografii komputerowej wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 58/2017/DSOZ z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [52] (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
11.7220.001.12	Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem radiofarmaceutyków z grupy I	2714	1,00 zł	2 714,00 zł

W przypadku wszystkich leków obecnie refundowanych w programach lekowych leczenia NDRP nie ma wydzielonego świadczenia: kwalifikacja do programu. Zawiera się ona zapewne w kosztach diagnostyki. Zatem dodatkowo rozważono wariant w którym koszt kwalifikacji do PL dla PEMBR wynosi 0,00 zł, czyli jest uwzględniany w koszcie monitorowania (scenariusz QM_1b).

W poniższej tabeli zestawiono koszty kwalifikacji do programu lekowego uwzględnione w analizie. ()

Tabela 45.
Koszt kwalifikacji do programu – wartość w analizie

Wariant	Wartość	Uzasadnienie
Wariant podstawowy	██████	Koszt testu na obecność ekspresji PD-L1 otrzymany od Zamawiającego
Wariant dodatkowy (scenariusz QM_1a)	5 417,96 zł	Koszt testu na obecność ekspresji PD-L1 na podstawie wyceny NFZ + koszt PET
Wariant dodatkowy (scenariusz QM_1b)	0,00 zł	Koszt kwalifikacji uwzględniony w koszcie diagnostyki

3.7.4. Koszty monitorowania i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązującego [9] i proponowanego PL [8] 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. Koszt ten oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 53/2017/DGL z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [27] (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty monitorowania – pembrolizumab, pemetreksed

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed)	2489,48	1,00zł	2489,48 zł

W przypadku DCT przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Koszt oszacowano na podstawie Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [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 47).

Tabela 47.
Koszty monitorowania – docetaksel

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1, 00zł	270,4 zł

Ponadto rozważono dwa dodatkowe scenariusze. Scenariusz QM_1a uwzględniający koszt kwalifikacji na podstawie zarządzenia NFZ dotyczącego wyceny kosztów badań genetycznych oraz wyceny PET, w koszcie monitorowania uwzględniono także koszt wykonania pozytonowej tomografii emisyjnej (koszt monitorowania: koszt diagnostyki dla PMX + koszt PET, przy założeniu, że PET wykonywana co 10,5 tyg., zgodnie z projektem PL). Natomiast w scenariuszu QM_1b, w którym koszt kwalifikacji oszacowano na 0,00 zł, koszt monitorowania oszacowano na podstawie wycen świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)*. Przyjęte w analizie wartości zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt diagnostyki w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)	3232,36	1,00zł	3232,36 zł

Tabela 49.
Koszt monitorowania PEMBR – wartość w analizie

Wariant	Koszt świadczenia	Uzasadnienie
Wariant podstawowy	2489,48 zł	Koszt na podstawie wyceny diagnostyki dla pemetreksadu
Wariant dodatkowy (scenariusz QM_1a)	15 976,8 zł	Koszt na podstawie wyceny diagnostyki dla pemetreksadu + koszt PET co 10,5 tyg
Wariant dodatkowy (scenariusz QM_1b)	3 232,4 zł	Koszt na podstawie wyceny diagnostyki dla gefitynibu, erlotynibu, kryzotynibu

Tabela 50.
Koszt monitorowania PMX i DCT – wartość w analizie

Parametr	Wartość
Koszt monitorowania dla PMX	2489,48 zł
Koszt monitorowania dla DCT	270,40 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 [53]. 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 2017 roku ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [17]. (Tabela 38).

Tabela 51.
Koszt świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy
Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym	14.5160.026.04	75,77 zł	530,38 zł

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

W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości (scenariusz PD) szacowano wyniki przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z analizy Opdivo [15]. W tym przypadku nie uwzględniono oszacowanego w niniejszej analizie kosztu przebywania pacjenta w stanie po progresji – wykorzystano dane kosztowe z analizy Opdivo [15]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej ()

Tabela 52.
Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby- wartość w analizie

Wariant	Wartość / tydzień	Uzasadnienie
Wariant podstawowy	530,38 zł	Na podstawie kosztu: świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym
Wariant dodatkowy (scenariusz PD)	0,00 zł	Na podstawie analizy Opdivo [35]

3.7.5. Koszty leków dodatkowych

Zarówno w przypadku terapii DCT, jak 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 3.4.1). 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 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 05.2016-04.2017 [14]. (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.
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 µg	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

Uwzględniono opakowania leku, dla których we wskazaniach do stosowania zawarto zapis: „nowotwory złośliwe – premedykacja”

Tabela 54.
Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Sprzedaż [mg] 04.2016-03.2017	Koszt NFZ/mg	Koszt pacjenta/mg
PABI-DEXAMETHASON	500 µg	10	5909990170418	275 750,00	0,59 zł	0,51 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20	5909990170517	13 611 481,00		

Uwzględniono opakowania leku, dla których we wskazaniach do stosowania zawarto zapis: „nowotwory złośliwe – premedykacja”

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 ampulek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 55).

Tabela 55.
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

3.7.6. Koszty kolejnych linii leczenia

W analizie uwzględniono możliwość kontynuacji leczenia po przerwaniu terapii PEMBR, PMX i DCT u pacjentów z progresją choroby. Na koszty kolejnych linii leczenia składają się koszty leków, ich podania oraz koszty monitorowania leczenia. W analizie koszty kolejnych linii leczenia naliczane są

w każdym cyklu modelu u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby przez określony średni czas trwania terapii kolejnych linii.

Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 56).

Tabela 56.
Średni ważony wielkością sprzedaży koszt za jednostkę leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
1085.0 Erlotinib (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Tarceva	5909990334278	5 745,60 zł	632 610,00	1 020 718,62 zł		
Tarceva	5909990334285	8 618,40 zł	5 516 370,00	8 850 216,19 zł	1,92 zł	
Tarceva	5909990334261	1 436,40 zł	100 500,00	161 438,63 zł		
1087.0 Gefitynibum (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Iressa	5909990717231	9 185,40 zł	6995475,00	8 126 645,52 zł	1,22 zł	
1151.0 Kryzotynib (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Xalkori	5909991004507	21 855,28 zł	689 550,00	448 551,47 zł		
Xalkori	5909991004484	27 319,10 zł	24 000,00	16 194,00 zł	1,82 zł	
1042.1 Vinorelbinum inj (w ramach chemioterapii)						
Navelbine	5909990173617	555,66 zł	100094	265 199,28 zł		
Navelbine	5909990173624	2 778,30 zł	567060	1 325 063,04 zł		
Navirel	5909990573325	555,66 zł	36555	101 465,88 zł		
Navirel	5909990573349	1 360,80 zł	496830	1 001 440,16 zł	4,72 zł	
Neocitec	5909990668052	277,83 zł	418847,5	896 854,58 zł		
Neocitec	5909990668045	55,57 zł	72967,8	182 344,59 zł		
1005.0 Carboplatinum (w ramach chemioterapii)						
Carbomedac	5909990816187	183,71 zł	4 312 158,00	1 066 022,99 zł		
Carbomedac	5909990816170	107,16 zł	2 448 990,00	566 781,40 zł		
Carbomedac	5909990816194	273,29 zł	575 630,00	138 825,51 zł		
Carbomedac	5909990816156	19,28 zł	30 789,50	9 496,63 zł		
Carbomedac	5909990816163	42,53 zł	217 245,00	55 937,98 zł		
Carboplatin Accord	5909990776740	113,40 zł	8 504 743,50	1 810 571,34 zł		
Carboplatin Accord	5909990776726	13,61 zł	324 378,50	81 206,54 zł		
Carboplatin Accord	5909990851058	138,35 zł	6 583 116,00	1 361 215,76 zł		
Carboplatin Accord	5909990776733	45,36 zł	1 837 654,50	417 665,91 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450039	147,42 zł	26 851,50	6 407,01 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
Carboplatin - Ebewe	5909990662753	197,32 zł	0,00	0,00 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662760	283,50 zł	0,00	0,00 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450022	48,76 zł	0,00	0,00 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477418	26,08 zł	132 159,00	35 395,46 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477425	44,01 zł	854 425,50	200 718,58 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477432	107,40 zł	5 599 579,50	1 199 710,61 zł		
1008.0 Cisplatinum (w ramach chemioterapii)						
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	9,48 zł	125 131,60	105 722,94 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	44,23 zł	1 366 916,00	771 011,64 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	79,38 zł	2 555 177,00	1 243 711,04 zł		
Cisplatin Teva	5909990722600	9,07 zł	148 425,40	88 506,46 zł		
Cisplatin Teva	5909990722631	34,02 zł	571 658,50	210 673,76 zł		
Cisplatin Teva	5909990722648	68,04 zł	803 668,00	309 423,27 zł	0,75 zł	
Cisplatinum Accord	5909990838752	18,14 zł	12 506,25	7 356,59 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838745	6,80 zł	106 310,30	63 377,57 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838769	36,29 zł	1 312 714,00	542 427,41 zł		
Cisplatinum Accord	5909990894772	68,04 zł	2 838 984,00	1 122 187,21 zł		
1020.0 Gemcitabinum (w ramach chemioterapii)						
GEMCIT	5909990775200	19,28 zł	45 030,00	2 138,54 zł		
GEMCIT	5909990775224	70,88 zł	86 944,00	2 462,82 zł		
GEMCIT	5909990818143	130,41 zł	58 860,00	3 789,98 zł		
Gemcitabine Accord	5909990976096	124,74 zł	3 011 115,00	132 452,92 zł		
Gemcitabine Actavis	5909990932597	102,06 zł	7 389 540,00	420 921,10 zł	0,10 zł	
Gemcitabine Actavis	5909990932603	204,12 zł	7 905 180,00	459 985,45 zł		
Gemcitabine Actavis	5909990932580	20,41 zł	355 216,00	28 761,01 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976089	88,45 zł	24 841 310,00	1 151 882,76 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976072	18,71 zł	2 616 628,00	175 003,77 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 05.2016-04.2017	Kwota refundacji 05.2016-04.2017	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	
Gemcitabinum Accord	5909990976102	176,90 zł	17 518 040,00	755 734,87 zł		
Gemsol	5909990871032	113,40 zł	15 853 000,00	722 047,15 zł		
Gemsol	5909990870998	28,35 zł	2 369 094,00	166 651,51 zł		
Gemsol	5909990871049	226,80 zł	30 820 220,00	1 387 880,97 zł		

W analizie przyjęto, że podanie docetakselu, platyn (cisplatyna, karboplatyna), gemcytabiny oraz winorelbiny odbywa się w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A* [26]. Podanie pemetreksedu oraz erlotynibu i gefitynibu (inhibitory EGFR) związane jest z wykonaniem programu lekowego [27], przy czym ze względu na postać leku, przyjęto że pemetreksed (płyn do wstrzykiwań) podawany jest w ramach hospitalizacji jednego dnia. Inhibitory EGFR mają postać tabletek i zgodnie z zapisem obowiązującego PL cykl leczenia trwa 30 dni. Zatem założono, że pacjent przychodzi po receptę raz na 30 dni. Do wyznaczenia kosztu przyjęto wycenę świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* [27]. Monitorowanie leczenia pemetreksedem i inhibitorami EGFR rozliczane jest w ramach programu lekowego, zaś leczenie pozostałymi lekami w ramach świadczenia: *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* [26, 27].

Tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszty podania leków i monitorowania kolejnych linii leczenia

Terapia kolejnej linii	Tygodniowy koszt podania leku	Tygodniowy koszt monitorowania
Docetaksel	126,19 zł	31,09 zł
Kryzotynib	24,87 zł	61,95 zł
Pemetreksed	162,24 zł	47,72 zł
Gemcytabina	378,56 zł	31,09 zł
Winorelbina	378,56 zł	31,09 zł
Platyny	126,19 zł	31,09 zł
Inhibitory EGFR	24,87 zł	61,95 zł

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.4.2) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR, DCT i PMX.

Na potrzeby analizy wrażliwości koszty leczenia kolejnych linii przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla produktu Opdivo® (niwolumab) – scenariusz PD [15]. Z analizy dla Opdivo

zaczepnięto także czas naliczania tych kosztów, częstość stosowania leków w kolejnych liniach oraz koszty BSC (por. rozdz. 3.4.2). Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 58)

Tabela 58.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja	Analiza podstawowa		Scenariusz PD	
Pembrolizumab				
Docetaksel				
Pemetreksed				

Koszty z perspektywy NFZ

3.7.7. 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 na podstawie Zarządzenia nr 116/2016/DOSZ [54]. Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia w 2017 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 59).

Tabela 59.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt trzymiesięczny
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000075	322,51 zł	2 257,55 zł	29 448,98 zł

Do analizy wrażliwości przyjęto koszt opieki terminalnej na podstawie analizy dla Opdivo® (niwolumab) [15], 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 60)

Tabela 60.
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

3.7.8. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemia,
- biegunka,
- gorączka neutropeniczna,
- hiperglikemia,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*),
- ogólne zapalenie płuc (*pneumonitis*),
- duszność,
- nudności,
- zmęczenie i osłabienie,
- neutropenia.

Koszty leczenia anemii, gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym (*pneumonia*), ogólnego zapalenia płuc (*pneumonitis*) oraz duszności zostały zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2016 rok [36]. W przypadku hiperglikemii oraz zmęczenia i osłabienia skorzystano z wyceny świadczeń specjalistycznych w zakresie onkologii [58][59][62]. Koszty związane z występowaniem pozostałych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [55].

Anemia

Koszt leczenia anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2017 rok [36]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia anemii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17197	517,84 zł
Koszt	-	2 137,80 zł

Gorączka neutropeniczna

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2017 rok [36]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej wyniósł 1 481,54 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	460	2 101,25 zł
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	2007	1 339,50 zł
Koszt	-	1 481,54 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 leczenia zdarzenia niepożądanego przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP za 2017 rok [36]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
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	1 741,67 zł
Ogólne zapalenie płuc	D18 – Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 451,66 zł
Duszność	D37 – Inne choroby układu oddechowego	1 819,14 zł

Duszność

Koszt leczenia duszności przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2017 rok [36]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2017 roku. Oszacowany w ten sposób średni koszt leczenia duszności wyniósł 1 974,39 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	4186	2 315,59 zł
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	8514	1 806,63 zł

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Koszt	-	1 974,39 zł

Hiperglikemia, zmęczenie i osłabienie

W przypadku leczenia hiperglikemii oraz zmęczenia i osłabienia przyjęto, iż pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 62/2017/DSOZ [28] (Tabela 65).

Tabela 65.
Przyjęty w analizie koszt leczenia hiperglikemii oraz zmęczenia i osłabienia

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
Hiperglikemia	W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,00 zł	65,00 zł
Zmęczenie i osłabienie	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00zł	33,00 zł

Biegunka, nudności i neutropenia

Koszty leczenia biegunki, nudności oraz neutropenii zostały zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 [55], w której zawarto dane oszacowane w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane wartością wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczących zdrowia za lata 2013–2016 [37]. Przyjęte wartości wskaźnika CPI (Tabela 66), wartości zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012 oraz wartości skorygowane użyte w modelu (Tabela 67) zostały przedstawione poniżej.

Tabela 66.
Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013-2016

Wskaźnik	2013	2014	2015	2016
CPI	101,8	100,2	101,9	99,2

Tabela 67.
Przyjęty w analizie koszt leczenia biegunki, nudności oraz neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość skorygowana przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	2 948,95 zł
Nudności	2 860,00 zł	2 948,95 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	5 950,78 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 68) zestawiono przyjęte w analizie koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Tabela 68.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenia niepożądane	Koszt
Anemia	2 137,80 zł
Biegunka	2 948,95 zł
Gorączka neutropeniczna	1 481,54 zł
Hiperglikemia	65,00 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (<i>pneumonia</i>)	1 741,67 zł
Ogólne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	4 451,66 zł
Duszność	1 974,39 zł
Nudności	2 948,95 zł
Zmęczenie i osłabienie	33,00 zł
Neutropenia	5 950,78 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia modelu

Model zbudowano w oparciu o założenia przedstawione poniżej.

- Analizę przeprowadzono w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model *Cost Effectiveness Model of Pembrolizumab in PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy*.
- 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 charakterystykę produktu leczniczego DCT.
- Skuteczność pembrolizumabu i docetakselu określono na podstawie danych surowych z badania KN010 [27] (za autorami oryginalnego modelu NDRP).
- Skuteczność pemetreksedu wyznaczono na podstawie wartości hazardu względnego względem pembrolizumabu określonych w przeprowadzonej analizie klinicznej [4].
- Prawdopodobieństwa przejść w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Dokonano ekstrapolacji wyników badania KN010 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 docetakselu określono w oparciu o wyniki badania KN010. W przypadku porównania z pemetreksedem w analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego – przedstawiono wyniki porównania PMX z DCT. W przypadku braku istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla porównania PMX z DCT, do obliczeń w ramieniu PMX uwzględniono wartości raportowane dla DCT z badania KN010. W przypadku występowania istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, pomimo ograniczeń takiego podejścia, przeprowadzono porównanie pośrednie. Wynik porównania pośredniego wykazał brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMX i PEMBR. W konsekwencji do obliczeń w ramieniu PMX uwzględniono wartości raportowane dla PEMBR z badania KN010.

- 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 KN010, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono wartości odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym (patrz rozdz. A.1.2); dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono obliczenia oparte na użytecznościach stanu zdrowia uzależnionych od czasu do zgonu.
- 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 terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na pacjenta u każdego pacjenta, u którego wystąpiła progresja choroby. W ramach tej kategorii kosztów uwzględniono średnie koszty leków stosowanych w kolejnych liniach, koszty podania i monitorowania. Koszty naliczane są przy uwzględnieniu średniego czasu trwania terapii kolejnych linii.
- W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których w danym cyklu modelu wystąpiła progresja choroby. Powyższy odsetek oszacowano na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych cyklach modelu. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. 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 (kod: 14.5160.026.04).
- 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 (kod: 5.15.00.0000075).
- [REDACTED]

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu o długości cyklu równej 1 tygodniowi, w którym wyróżniono następujące stany:

- brak progresji – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- po progresji – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby,
- zgon.

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji”. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część przechodzi do stanu „po progresji” lub do stanu „zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie „po progresji” mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

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 69).

Tabela 69.
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. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.6).

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 70).

Tabela 70.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Ustawienia i parametry	
Cover Sheet	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, założeń modelu oraz podsumowanie wyników analizy.
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	Zbiorcze 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.
KN010 Main	Wyniki badania klinicznego KEYNOTE 010.
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.
Doc TOT	Arkusz pomocniczy krzywej ToT w ramieniu docetakselu.
Doc PFS	Arkusz pomocniczy krzywej PFS w ramieniu docetakselu.
Doc OS	Arkusz pomocniczy krzywej OS w ramieniu docetakselu.
NMA PFS (ConHR)	Arkusz pomocniczy krzywych PFS – wyniki metaanalizy.
NMA OS (ConHR)	Arkusz pomocniczy rozkładu OS – wyniki metaanalizy.
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 14 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:



- *Model Perspective* – umożliwia wybranie perspektywy analizy.
- *Patient Population* – umożliwia wybranie populacji docelowej na podstawie poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu.
- *Comparators* – umożliwia wybranie komparatora dla pembrolizumabu.
- *Dosage of Pembrolizumab* – umożliwia wybranie dawki PEMBR stosowanej w chemioterapii.
- *Half-cycle correction* – umożliwia wybranie opcji korekty połowy cyklu.
- *Source of ToT inputs* – umożliwia wybranie dla PEMBR i DCT krzywych opisujących przebieg podania leku.
- *Source of PFS and OS inputs* – umożliwia wybranie dla DCT i PMX krzywych opisujących przebieg OS i PFS.
- *Alternative models of long-term OS for Year 5+* – umożliwia dla PEMBR i DCT 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 KN010 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR i DCT funkcji parametrycznych aproksymujących krzywe PFS.
- *Choice of Parametric Function of Over Survival (OS) Curve Fitted to KN010 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR i DCT sposobu aproksymacji krzywych OS.
- *Choice of Parametric Function of Time on Treatment (ToT) Curve Fitted to KN010 Data* – umożliwia wybór dla PEMBR funkcji parametrycznej aproksymującej krzywą ToT.
- *Alternative models of PFS* – umożliwia dla PEMBR aproksymację krzywej PFS za pomocą przebiegu krzywej czas trwania leczenia.
- *Choice of pemetrexed data* – umożliwia dla PMX wybór wariantów analizy wrażliwości dla obliczania krzywych OS, PFS oraz uwzględniania zdarzeń niepożądanych.

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.

Arkusz *Utility Inputs* umożliwia wybór danych dotyczących użyteczności.

W rozdziale 5.3.1 przedstawiono listę rozważanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z opisem obsługi pliku obliczeniowego dla każdego scenariusza.

5. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5.2. Wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted 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 text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 84). W obrębie każdego scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 84.
Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Zmiany parametru (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja	Porównanie
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Model Inputs	Komórki D14, D15	DCT, PMX
HOR_1	Horyzont czasowy analizy (20 lat)	28 miesięcy	Model Inputs	Time horizon of the model	DCT, PMX
PC_1a	Średnia masa ciała (65 kg)	55 kg 1,6 m ²	Model Inputs	Patient characteristics	DCT, PMX
PC_1b	Średnia powierzchnia ciała (1,68 m ²)	72,81 kg 1,86 m ²			
ToT_1a	Czas trwania leczenia (na podstawie krzywych ToT, dla PEMBR parametryzacja Weibulla)	Na podstawie krzywych ToT (dla PEMBR parametryzacja Weibulla) z ograniczeniem dla PEMBR max 2 lata	Regimen Inputs	Opcje poniżej plus czas trwania terapii wiersz 35 na arkuszu Regimen Inputs	DCT, PMX
ToT_1b		Na podstawie krzywych PFS	Model Settings	Source of ToT inputs, Choice of Parametric Function of Time on Treatment (ToT) Curve Fitted to KN010 Data	
OS/PFS_DCT	OS i PFS dla DCT (krzywa parametryczna na podstawie danych z badania KN010)	Na podstawie współczynników HR względem PEMBR	Model Settings	Source of PFS and OS inputs	DCT
OS/PFS_PMX	OS i PFS dla PMX (na podstawie HR względem PEMBR)	OS i PFS jak dla DCT	Model Settings	Source of PFS and OS inputs	PMX
OS_PEMBR	OS PEMBR (KM dla 52 tyg., dalej rozkład wykładniczy)	Rozkład wykładniczy	Model Settings	Choice of Parametric Function of Over Survival (OS) Curve Fitted to KN010 Data	DCT, PMX
OS_DCT	OS dla DCT (KM dla 52 tyg., dalej rozkład wykładniczy)	Rozkład log-logistyczny	Model Settings	Choice of Parametric Function of Over Survival (OS) Curve Fitted to KN010 Data	DCT

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Arkusz	Opcja	Porównanie
PFS_PEMBR	PFS dla PEMBR (rozkład Weibulla)	Rozkład log-logistyczny	Model Settings	Choice of Parametric Function of Progression-free Survival (PFS) Curve Fitted to KN010 Data	DCT, PMX
PFS_DCT	PFS dla DCT (rozkład wykładniczy)	Rozkład Gompertza	Model Settings	Choice of Parametric Function of Progression-free Survival (PFS) Curve Fitted to KN010 Data	DCT
HR_OS_PMX_1a	HR dla OS PMX (wartość średnia)	Minimum	Model Settings	Choice of pemetrexed data	PMX
HR_OS_PMX_1b		Maksimum			
HR_PFS_PMX	HR dla PFS PMX (wartość średnia)	Minimum	Model Settings	Choice of pemetrexed data	PMX
AE_FREQ	Częstość występowania działań niepożądanych (w przypadku braku danych dla PMX zakładane 0%)	W przypadku braku danych dla PMX brak modelowania danego AE)	Model Settings	Choice of pemetrexed data	PMX
U_1a	Użyteczności stanów zdrowia (na podstawie KN010, taryfy polskie)	Na podstawie Chouaid 2013	Utility Inputs	Scenario analysis	DCT, PMX
U_1b		Na podstawie Nafees 2008			
U_2		Użyteczności uzależnione od czasu do zgonu			
QM_1a	Koszty kwalifikacji i monitorowania PEMBR (kwalifikacja tylko PD-L1, monitorowanie jak PMX)	Kwalifikacja PD-L1+PET, monitorowanie jak PMX + PET	Model Inputs	Qualification costs – pembrolizumab Weekly disease management cost: therapy monitoring	DCT, PMX
QM_1b		Kwalifikacja 0, monitorowanie – na podstawie programu lekowego dot. NDRP			
ADM	Koszty podania (wycena hospitalizacji)	Wycena ambulatorium	Model Inputs	Regimen related costs – administration costs	DCT, PMX
PD	Koszty związane z progresją choroby i opieką terminalną (obliczenia własne)	Na podstawie analizy Opdivo	Model Inputs	Data source for progression costs	DCT, PMX
WAST	Koszty leków oszacowane przy uwzględnieniu wyłącznie wykorzystanej części	Koszty leków oszacowane przy dodatkowym uwzględnieniu niewykorzystanej części fiołki	Model Settings	Vial Sharing and Drug Wastage Assumption	DCT, PMX

6.2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

T																					
T																					
T																					
T																					
T																					

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

T																	
+																	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

T																	
+																	

T	K					K					K					K	
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	

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]

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]

T	K					L					B								W			
	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
K	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
K	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
K	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
L	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
L	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
L	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L
B	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L	B	W	M	K	L

T																					
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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.

Oczekiwane i uzyskiwane zmiany wyników analizy po wprowadzeniu zmian poszczególnych parametrów znajdują się w aneksie (rozdz. A.3). Zaprezentowane wyniki uzyskano po wprowadzeniu wszystkich poprawek wykrytych w procesie walidacji wewnętrznej.

7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy. Schemat wyszukiwania publikacji zamieszczono w rozdziale A.1.1. Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale A.4.

Z 15 odnalezionych publikacji w niniejszym rozdziale uwzględniono 2. Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano analizy, w których prezentacja wyników pozwalała na przeprowadzenie porównania. Do analizy konwergencji włączono publikacje Huang 2017 [31] oraz Aguiar 2017 [56].

W publikacji Huang 2017 [31] będącej analizą kosztów-efektywności zaprezentowano wyniki dla pembrolizumabu w porównaniu z docetakselem stosowanymi w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, po niepowodzeniu terapii systemowej. W analizie Huang 2017 [31] skonstruowano model PSM z trzema wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia (stan bez progresji, stan z progresją i śmierć). Analizę Huang 2017 [31] przeprowadzono w 20-letnim horyzoncie czasowym. Z dużym prawdopodobieństwem można przypuszczać, że wyniki zaprezentowane w publikacji Huang 2017 [31] oparto na modelu, który został dostosowany w ramach niniejszej analizy. W celu przeprowadzenia walidacji zastosowano w modelu założenia oraz wartości, które opisano w analizie Huang 2017 [31]:

- stopy dyskontowe na poziomie 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- częstość działań niepożądanych,
- wybór użyteczności na podstawie brytyjskich taryf,
- korygowanie przeżycia całkowitego pembrolizumabu i docetakselu po 5 latach współczynnikiem HR na podstawie danych z bazy SEER.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki otrzymane przy zastosowaniu danych oraz założeń wymienionych powyżej (Tabela 93).

Tabela 93.
Wyniki modelu Huang 2017 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Huang 2017			
	Pembrolizumab	Docetaksel		
QALY	1,71	0,76		
LY	1,07	2,25		

W analizie Aguiar 2017 [56] populację docelową stanowili pacjenci 2-giej linii leczenia NDRP z wykorzystaniem nivolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu z uwzględnieniem lub brakiem uwzględnienia testu na ekspresję PD-L1. Celem analizy było porównanie kosztów oraz efektywności wymienionych interwencji z docetakselem. Na potrzeby niniejszej analizy z publikacji Aguiar 2017 [56] wybrano wyniki porównujące zastosowanie pembrolizumabu z docetakselem u pacjentów z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu. Analizę Aguiar 2017 [56] przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo użyteczności w publikacji Aguiar 2017 [56] wyniosły dla przeżycia bez progresji i przeżycia z progresją odpowiednio: 0,65 i 0,43. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki otrzymane przy zastosowaniu danych oraz założeń wykorzystanych w publikacji Aguiar 2017 [56] (Tabela 94).

Tabela 94.
Wyniki modelu Aguiar 2017 – walidacja konwergencji

Parametr	Wyniki Aguiar 2017	
Różnica QALY (Pembrolizumab vs Docetaksel)	0,409	

[REDACTED]

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano (w sposób niesystematyczny) bazę PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 4 badania, których wyniki zestawiono z wynikami analizy. We wszystkich badaniach uwzględnionych w walidacji zewnętrznej raportowanymi punktami końcowymi były mediany OS i PFS oraz roczny wskaźnik przeżycia. W niniejszej analizie wyznaczono takie same wielkości, a następnie porównano wyniki.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8. PODSUMOWANIE

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

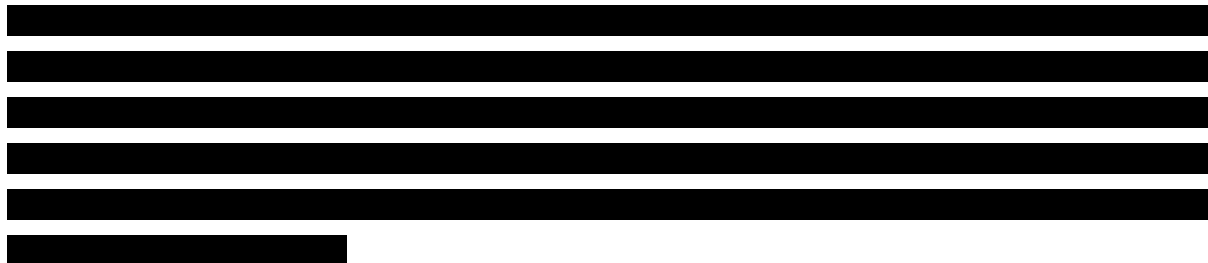
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. WNIOSKI



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 rozwinęli progresję po wcześniejszych liniach leczenia z zastosowaniem standardowej chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1 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 PD-L1 Positive Advanced NSCLC with Disease Progression On or After Platinum-containing Chemotherapy* dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej [4]. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji dla pembrolizumabu i docetakselu modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych badania KN010, niezależnie dla obu analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Zgodnie z protokołem badania KN010 leczenie pembrolizumabem było przerywane po dwóch latach terapii. Ponad 20% pacjentów badanych leczonych było pembrolizumabem przez cały okres badania KN010. W związku z powyższym efektywność pembrolizumabu (modelowana na podstawie ekstrapolowanych wyników badania KN010) może nie odzwierciedlać rzeczywistej możliwej efektywności tego leku uzyskanej w przypadku stosowania pembrolizumabu przez okres dłuższy niż dwa lata.
- Czas trwania leczenia pembrolizumabem i docetaksem modelowany jest zgodnie z danymi dotyczącymi czasu trwania leczenia z badania KN010. 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 badaniem obrazowym.
- Efektywność pemetreksedu modelowana jest na podstawie wyznaczonych w analizie klinicznej współczynników HR odniesionych do krzywych OS i PFS pembrolizumabu. Postępowanie takie może prowadzić do zniekształcenia wyników ze względu na możliwy brak spełnienia założenia o proporcjonalności hazardów dla pembrolizumabu i pemetreksedu.
- W analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego bezpieczeństwa pembrolizumabu i pemetreksedu ze względu na znaczne różnice w sposobie raportowania danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W niniejszej analizie, pomimo ograniczeń związanych z takim podejściem, dla wybranych zdarzeń niepożądanych przeprowadzono porównanie pośrednie.

- W przypadku zdarzeń niepożądanych dotyczących PEMBR i DCT uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3–5. Dla PMX raportowano zdarzenia niepożądane stopnia 3–4, a zatem rzeczywista częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla PMX może być wyższa niż uwzględniona w niniejszej analizie.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN010. W związku z charakterem badania (eksperymentalne) wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN010 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy. Co więcej, wyniki badania KN010 w zakresie kwestionariusza EQ-5D zostały przeliczone do wartości użyteczności przy zastosowaniu norm polskich.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Koszty kolejnych linii terapii naliczane są w postaci średnich kosztów na pacjenta u każdego pacjenta, u którego wystąpiła progresja choroby. W celu naliczenia kosztów kolejnych linii terapii niezbędne było określenie odsetka pacjentów, u których w danym cyklu modelu wystąpiła progresja choroby. Powyższy odsetek oszacowano na podstawie różnicy w odsetkach pacjentów w stanie progresja w kolejnych cyklach modelu. W przypadku, gdy wyznaczona różnica odsetków była ujemna, założono brak pacjentów, u których w danym cyklu wystąpiła progresja choroby. Dodatkowo, przy naliczaniu kosztów kolejnych linii terapii nie uwzględniono przerwania naliczania kosztów w przypadku, gdy u pacjenta zgon nastąpił przed upływem średniego czasu trwania terapii kolejnych linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
 - 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 leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP), wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej 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®) w porównaniu z docetakselem i pemetrekselem w terapii dorosłych pacjentów po przebytej nieskutecznej przynajmniej jednej linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak płuca był w 2013 roku najczęściej występującym nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz drugim co do częstości nowotworem złośliwym u kobiet. Jest on najgorzej rokującym nowotworem, prowadzi do zgonu w prawie 31% przypadków u mężczyzn i prawie 16% przypadków u kobiet [42]. Mając na uwadze powyższe należy zaznaczyć, iż udostępnienie pacjentom nowych i skutecznych metod leczenia nowotworu płuca powinno być priorytetem polityki zdrowotnej państwa.

W niniejszej analizie modelowano przebieg choroby pacjentów leczonych w ramach chemioterapii (docetaksel), obowiązującego programu lekowego (pemetrexed) oraz proponowanego programu lekowego (pembrolizumab) w oparciu o wyniki analizy klinicznej [4]. W tym celu dokonano adaptacji do warunków polskich modelu kohortowego dostarczonego przez Zamawiającego.

Efektywność PEMBR i DCT zaczerpnięto z oryginalnego modelu NDRP. Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili ekstrapolację wyników badania rejestracyjnego pembrolizumabu (badanie KEYNOTE-010) na podstawie danych surowych, niezależnie dla obu ramion badania. Oszacowania krzywych PFS oraz OS dla PMX przeprowadzono w oparciu o współczynniki hazardu względnego uzyskane w porównaniu pośrednim przez wspólną grupę referencyjną - docetaksel, które zaczerpnięto z analizy klinicznej [4].

Czas trwania leczenia PEMBR i DCT określono na podstawie krzywych ToT, co było zgodne z podejściem zastosowanym w oryginalnym modelu NDRP. Analogicznie jak w przypadku krzywych PFS oraz OS dla PEMBR, dokonano ekstrapolacji wyników poza czas obserwacji badania KN010. W przypadku osób leczonych DCT nie było konieczności ekstrapolowania wyników, z uwagi na fakt, iż wszyscy pacjenci kończyli leczenie w czasie obserwacji badania KN010 (dla pacjentów leczonych DCT przyjęto oryginalne krzywe ToT). Należy zaznaczyć, iż w oryginalnym modelu NDRP czas trwania terapii PEMBR został, zgodnie z protokołem badania KN010, ograniczony do dwóch lat. Nie odnaleziono w ChPL dla PEMBR, jak również w proponowanym programie lekowym zapisów odnoszących się do konieczności ograniczenia czasu trwania terapii, w związku z tym nie uwzględniono tego założenia w niniejszej analizie. Skutkowało to koniecznością zmiany sposobu modelowania krzywej ToT dla PEMBR, którą w oryginalnym modelu NDRP modelowano za pomocą rozkładu Gompertza (takie podejście, w przypadku ograniczenia terapii do dwóch lat, dawało

prawdopodobne przybliżenie czasu trwania terapii). Krzywa Gomperta charakteryzuje się szybkim wypłaszczeniem, a więc wykorzystanie jej w modelowaniu dla czasu dłuższego niż dwa lata skutkowałoby przyjęciem założenia, iż ponad 20% pacjentów przyjmuje terapię PEMBR przez cały czas trwania życia, co przy uwzględnieniu specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego jest mało prawdopodobne. W konsekwencji, w analizie dostosowanej do warunków polskich, do modelowania czasu trwania terapii PEMBR uwzględniono krzywą Weibulla, pod względem wizualnym dobrze dopasowaną do danych źródłowych i jednocześnie szybciej malejącą do zera. W przypadku PMX, z uwagi na brak alternatywnych danych, do modelowania czasu trwania leczenia wykorzystano krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji.

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 KN010 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.

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 rozwinęli progresję po wcześniejszych liniach leczenia z zastosowaniem standardowej chemioterapii. Należy zaznaczyć, iż osoby z ekspresją PD-L1 nie mają obecnie możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

12. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]
3. Projekt programu lekowego - LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA PEMBROLIZUMABEM.
4. [REDACTED]
5. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (15.6.2016).
6. 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, Castro G de, 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.
7. AOTM. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
8. Projekt programu lekowego - Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34).
9. Program lekowy - B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (6.7.2016).
10. NICE TA192 - Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta192> (12.8.2016).
11. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
12. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
13. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finfern 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.
14. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (21.7.2016).
15. (2015) Niwolumab (Opdivo) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf (19.7.2016).
16. Zarządzenie Nr 54/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-542016dsoz,6493.html> (12.7.2016).
17. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (12.7.2016).
18. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013. 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-2011-2013-na-pozomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html> (12.4.2016).
19. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (26.7.2017).
20. DIETY - WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf. Dostęp: http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf (19.7.2016).

21. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428/documents/committee-papers> (26.7.2017).
22. 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.
23. [REDACTED]
24. 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 Heffield, UK.
25. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Pawel J von, Gatzemeier U, Tsao TCY, Pless M, Muller T, Lim H-L, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar null, i in. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 22(9):1589–1597.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Keytruda. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003820/human_med_001886.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (31.7.2017).
27. 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, Castro G de, 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 - Supplementary appendix. *The Lancet* 387(10027):1540–1550.
28. Program lekowy - B.63 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34). Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (6.7.2016).
29. Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, Verleger K, Wilke T, Gueron B. (2015) 3115 Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. *European Journal of Cancer* 51:S641.
30. 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).
31. Huang M, Lou Y, Pellissier J, Burke T, Liu FX, Xu R, Velcheti V. (2017) Cost-effectiveness of pembrolizumab versus docetaxel for the treatment of previously treated PD-L1 positive advanced NSCLC patients in the United States. *Journal of Medical Economics* 20(2):140–150.
32. 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.
33. Pem MH. (2016) Statistical Analysis Report of EQ-5D Health Utilities for Pre-treated Advanced NSCLC Patients in KN010.
34. Lloyd A, Hanswijck de Jonge P van, Doyle S, Walker M, Farina C. (2005) Development and elicitation of health state utilities in metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) in the UK. Dostęp: <https://smdm.confex.com/smdm/2005ca/techprogram/P2165.HTM> (12.7.2016).
35. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. (2006) Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 95(6):683–690.
36. Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (31.7.2017).
37. Główny Urząd Statystyczny. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/> (31.7.2017).
38. Pennella E, Obasaju CK, Pohl G, Peltz G, Girvan AC, Winfree KB, Martinez B, Marciniak M, Walker MS, Stepanski E, Schwartzberg LS, Adjei A. (2013) Prospective observational comparison of clinical outcomes between african-american and caucasian patients receiving second-line treatment with pemetrexed for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 14(6):726–735.
39. Nadler E, Forsyth M, Satram-Hoang S, Reyes C. (2012) Costs and clinical outcomes among patients with second-line non-small cell lung cancer in the outpatient community setting. *J Thorac Oncol* 7(1):212–218.
40. Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K, Soldatenkova V, Visseren-Grul C, Zanotti G, Taipale K, Moro-Sibilot D. (2012) Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin* 28(8):1253–1262.
41. Bearz A, Garassino I, Cavina R, Favaretto A, Boccalon M, Talamini R, Berretta M, Spazzapan S, Simonelli C, Santoro A, Tirelli U. (2008) Pemetrexed single agent in previously treated non-small cell lung cancer: a multi-institutional observational study. *Lung Cancer* 60(2):240–245.
42. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (12.8.2016).
43. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (28.6.2016).


44. Al-Batran S-E, Hozaeel W, Tauchert FK, Hofheinz R-D, Hinke A, Windemuth-Kieselbach C, Hübner A, Burmester M, Koenigsmann M, Wiegand J, Zur Hausen G, Linsse B, Kuhl R, Pauligk C, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). (2015) The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann. Oncol.* 26(6):1244–1248.
45. Aubin M, Vézina L, Verreault R, Fillion L, Hudon E, Lehmann F, Leduc Y, Bergeron R, Reinhartz D, Morin D. (2011) Family physician involvement in cancer care and lung cancer patient emotional distress and quality of life. *Support Care Cancer* 19(11):1719–1727.
46. Baczevska B, Kamińska M, Ciszewski T, Kubiowski T, Makara-Studzińska M, Sygit K, Sygit M, Zubilewicz J, Pietrzak K. (2014) Quality of life and occurrence of depression under chemotherapy in patients suffering from lung carcinoma. *Ann Agric Environ Med* 21(4):783–789.
47. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9(11):1625–1633.
48. Braun DP, Gupta D, Staren ED. (2011) Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 11:353.
49. Chen L, Antras L, Duh MS, Neary M, O'Brien MER. (2008) Symptom assessment in relapsed small cell lung cancer: cross-validation of the patient symptom assessment in lung cancer instrument. *J Thorac Oncol* 3(10):1137–1145.
50. Damm K, Roeske N, Jacob C. (2013) Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Econ Rev* 3(1):15.
51. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, Quinten C, Ringash J, King MT, Schmucker von Koch J, Gotay C, Greimel E, Flechtner H, Weis J, Reeve BB, Smit EF, Taphoorn MJB, Bottomley A. (2014) Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br. J. Cancer* 110(10):2427–2433.
52. Fiteni F, Anota A, Westeel V, Bonnetain F. (2016) Methodology of health-related quality of life analysis in phase III advanced non-small-cell lung cancer clinical trials: a critical review. *BMC Cancer* 16:122.
53. Gelibter A, Ceribelli A, Pollera CF, Milella M, Moscetti L, Sperduti I, Cognetti F. (2005) Impact of gefitinib ('Iressa') treatment on the quality of life of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 131(12):783–788.
54. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. (2014) Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ Open* 4(10):e005762.
55. Grutters JPC, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, Ruyscher D de, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. (2010) Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax* 65(10):903–907.
56. Hurry M, Zhou Z-Y, Zhang J, Zhang C, Fan L, Rebeira M, Xie J. (2016) Cost-effectiveness of ceritinib in patients previously treated with crizotinib in anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) non-small cell lung cancer in Canada. *J Med Econ* 1–9.
57. 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.
58. Jang RW, Le Maître A, Ding K, Winton T, Bezjak A, Seymour L, Shepherd FA, Leigh NB. (2009) Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10 trial. *J. Clin. Oncol.* 27(26):4268–4273.
59. 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.
60. Kenzik KM, Martin MY, Fouad MN, Pisu M. (2015) Health-related quality of life in lung cancer survivors: Latent class and latent transition analysis. *Cancer* 121(9):1520–1528.
61. Koller M, Warncke S, Hjermstad MJ, Arraras J, Pompili C, Harle A, Johnson CD, Chie W-C, Schulz C, Zeman F, Meerbeeck JP van, Kuliš D, Bottomley A, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group, EORTC Lung Cancer Group. (2015) Use of the lung cancer-specific Quality of Life Questionnaire EORTC QLQ-LC13 in clinical trials: A systematic review of the literature 20 years after its development. *Cancer* 121(24):4300–4323.
62. Leppert W, Turska A, Majkowicz M, Dziegielewska S, Pankiewicz P, Mess E. (2012) Quality of life in patients with advanced lung cancer treated at home and at a palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 29(5):379–387.
63. Lithoxopoulou H, Zarogoulidis K, Bostantzopoulou S, Eleftheriadou E, Zarogoulidis P, Huang H, Porpodis K, Kioumis I, Tsiouda T, Yarmus L, Kontakiotis T. (2014) Monitoring changes in quality of life in patients with lung cancer by using specialised questionnaires: implications for clinical practice. *Support Care Cancer* 22(8):2177–2183.

64. Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, McLachlan S-A, Campbell DA. (2006) Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. *Lung Cancer* 53(2):217–229.
65. Maric D, Jovanovic D, Golubicic I, Dimic S, Pekmezovic T. (2010) Health-related quality of life in lung cancer patients in Serbia: correlation with socio-economic and clinical parameters. *Eur J Cancer Care (Engl)* 19(5):594–602.
66. 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.
67. Novello S, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Pawel J von, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M, i in. (2015) Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer* 51(3):317–326.
68. Nowicki A, Farbicka P, Krajnik M. (2015) Dejection and self-assessment of quality of life in patients with lung cancer subjected to palliative care. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(6):491–495.
69. Sturza J. (2010) A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making* 30(6):685–693.
70. 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.
71. 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.
72. Hout WB van den, 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.
73. Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, Hilbe W, Holzner B. (2013) Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. *Br. J. Cancer* 109(9):2301–2308.
74. Zarogoulidou V, Panagopoulou E, Papakosta D, Petridis D, Porpodis K, Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Arvanitidou M. (2015) Estimating the direct and indirect costs of lung cancer: a prospective analysis in a Greek University Pulmonary Department. *J Thorac Dis* 7(Suppl 1):S12-19.

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 99.

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. 28)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 76)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3, 6 (str. 85, 112)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 152)
§ 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.76) Rozdz. 5.2 (str. 76)
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. 76)
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. 76)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 3 – Tabela 69
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str.71)
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
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>10. 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</p> <hr/> <p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <hr/> <p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>
§ 5.7	
<p>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.</p>	<p>Rozdz. 2.11 (str. 24)</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. A.1.2 (str. 153)</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Tabela 84</p>
<p>14. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Tabela 84</p>
<p>15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	<p>Rozdz. 6.2 (str.114)</p>
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	<p>Rozdziały 5.2.1, 5.2.2, 5.3.1, 5.3.2, 6.2.1, 6.2.2 (str. 76, 79, 85, 91, 114, 117)</p>
<p>17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Rozdziały 5.2.3, 5.2.4, 5.3.3, 5.3.4, 6.2.3, 6.2.4 (str. 81, 83, 97, 104, 121, 125)</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6 (str. 22)</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1, A.1.2 (str. 152, 153)</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 12 (str. 142)
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-

14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	23
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	24
Tabela 3.	Średnia masa ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie	28
Tabela 4.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartości uwzględnione w analizie	29
Tabela 5.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – PFS.....	31
Tabela 6.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – PFS.....	31
Tabela 7.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – OS	33
Tabela 8.	Efektywność PMX – wartości zastosowane w analizie	35
Tabela 9.	HR dla porównania DCT z PEMBR	35
Tabela 10.	Dopasowanie krzywych parametrycznych do danych empirycznych – ToT	37
Tabela 11.	Schematy dawkowania PEMBR, DCT oraz PMX przyjęte w analizie.....	38
Tabela 12.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	38
Tabela 13.	Schematy dawkowania substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęte w analizie	39
Tabela 14.	Terapie kolejnej linii na podstawie badania KN010	40
Tabela 15.	Terapie kolejnej linii na podstawie analizy ekonomicznej Opdivo.....	40
Tabela 16.	Zestawienie przyjętych dawek z uwzględnieniem niewykorzystanej części leku oraz z uwzględnieniem	42
Tabela 17.	Wynik porównania PEMBR vs DCT vs PMX częstości występowania gorączki neutropenicznej i neutropenii	44
Tabela 18.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie.....	44
Tabela 19.	Użyteczności stanów zdrowia – wyniki badania KN010, normy polskie	46
Tabela 20.	Użyteczności stanów zdrowia związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – wyniki badania KN010, normy polskie.....	47
Tabela 21.	Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy	47
Tabela 22.	Użyteczności stanów zdrowia - Chouaid 2013 [13]	48
Tabela 23.	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu na podstawie Chouaid 2013 [13] (scenariusz U_1a).....	48
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia - Nafees 2008 [11] (scenariusz U_1b)	48
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie scenariuszy analizy wrażliwości.....	49
Tabela 26.	Użyteczności stanu zdrowia zależne od czasu do zgonu – analiza wrażliwości (scenariusz U_2)	49
Tabela 27.	Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych	50
Tabela 28.	Czas utrzymywania się zdarzeń niepożądanych	50
Tabela 29.	Koszt preparatu Keytruda®.....	51
Tabela 30.	Koszt terapii pembrolizumabem	51
Tabela 31.	Odsetek pacjentów o masie ciała mniejszej lub równej 50 kg	52
Tabela 32.	Średnia masa ciała u pacjentów z masą ciała poniżej oraz powyżej 50 kg	52
Tabela 33.	Średnia dawka pembrolizumabu przypadająca na pacjenta zużywającej poniżej oraz powyżej 100 mg leku.....	53
Tabela 34.	Udział w zużyciu pembrolizumabu dla opakowania zawierającego 100 mg substancji czynnej.....	53
Tabela 35.	Koszt docetakselu i pemetreksedu.....	54
Tabela 36.	Koszt terapii – docetaxel i pemetreksed	55
Tabela 37.	Koszt podania leków w programach lekowych	55
Tabela 38.	Koszt podania docetakselu.....	56
Tabela 39.	Koszt podania analizowanych interwencji – wartości uwzględnione w analizie	56
	57

Tabela 41.	Koszt badań na obecność ekspresji PD-L1	57
Tabela 42.	Koszt hospitalizacji	57
Tabela 43.	Łączny koszt wykonania badań genetycznych na obecność ekspresji PD-L1	58
Tabela 44.	Koszt pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).....	58
Tabela 45.	Koszt kwalifikacji do programu – wartość w analizie	59
Tabela 46.	Koszty monitorowania – pembrolizumab, pemetrekseid	59
Tabela 47.	Koszty monitorowania – docetaksel	59
Tabela 48.	Koszt diagnostyki w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotylinb)	60
Tabela 49.	Koszt monitorowania PEMBR – wartość w analizie	60
Tabela 50.	Koszt monitorowania PMX i DCT – wartość w analizie	60
Tabela 51.	Koszt Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-lecznicznym	61
Tabela 52.	Koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby- wartość w analizie	61
Tabela 53.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon	61
Tabela 54.	Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu	62
Tabela 55.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12	62
Tabela 56.	Średni ważony wielkością sprzedaży koszt za jednostkę leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	63
Tabela 57.	Koszty podania leków i monitorowania kolejnych linii leczenia.....	65
Tabela 58.	Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji	66
Tabela 59.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej	66
Tabela 60.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wrażliwości – scenariusz PD	67
Tabela 61.	Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii	67
Tabela 62.	Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii	68
Tabela 63.	Przyjęty w analizie koszt leczenia gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, ogólnego zapalenia płuc oraz duszności	68
Tabela 64.	Przyjęty w analizie koszt leczenia anemii	68
Tabela 65.	Przyjęty w analizie koszt leczenia hiperglikemii oraz zmęczenia i osłabienia.....	69
Tabela 66.	Wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2013-2016	69
Tabela 67.	Przyjęty w analizie koszt leczenia biegunki, nudności oraz neutropenii	69
Tabela 68.	Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie	70
Tabela 69.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu.....	73
Tabela 70.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	74
	76
	78
	80
	82
	84
	87
	90
	93
	96
	99
	103
	106
	110

Tabela 84. Zestawienie scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	112
.....	114
.....	116
.....	118
.....	119
.....	121
.....	123
.....	125
.....	127
Tabela 93. Wyniki modelu Huang 2017 – walidacja konwergencji	130
Tabela 94. Wyniki modelu Aguiar 2017 – walidacja konwergencji	131
.....	131
.....	132
.....	132
.....	133
Tabela 99. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	146
Tabela 100. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	152
Tabela 101. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed.....	152
Tabela 102. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Libary.....	153
Tabela 103. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	154
Tabela 104. Strategia wyszukiwania użyteczności	154
Tabela 105. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia	156
Tabela 106. Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia	158
Tabela 107. Ceny docetakselu i pemetreksedu	159
Tabela 108. Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia	160
Tabela 109. Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu w opcji domyślnej analizy	162
Tabela 110. Walidacja wewnętrzna.....	166
Tabela 111. Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych	172

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu	20
Rysunek 2. Krzywe PFS dla PEMBR	32
Rysunek 3. Krzywe PFS dla DCT.....	32
Rysunek 4. Krzywe OS dla PEMBR	34
Rysunek 5. Krzywe OS dla DCT	34
Rysunek 6. Krzywe ToT dla PEMBR.....	37
Rysunek 7. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	153
Rysunek 8. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia.....	155

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 PubMed (w tym Medline) [43]) oraz w bazie Cochrane Library [63]. Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowili pacjenci z NDRP (stopień IIIB lub IV) po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym, zaś ocenianą interwencję stanowił pembrolizumab. Kryteria włączenia/wykluczenia oraz strategię wyszukiwania zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 100, Tabela 101,).

Tabela 100.
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 IIIB/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 nie poddanych uprzednio chemioterapii (1-sza linia); • Populacja chorych z NDRP otrzymująca leczenie podtrzymujące, • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Interwencja inna niż pembrolizumab; • Jedynie dane dotyczące kosztów.

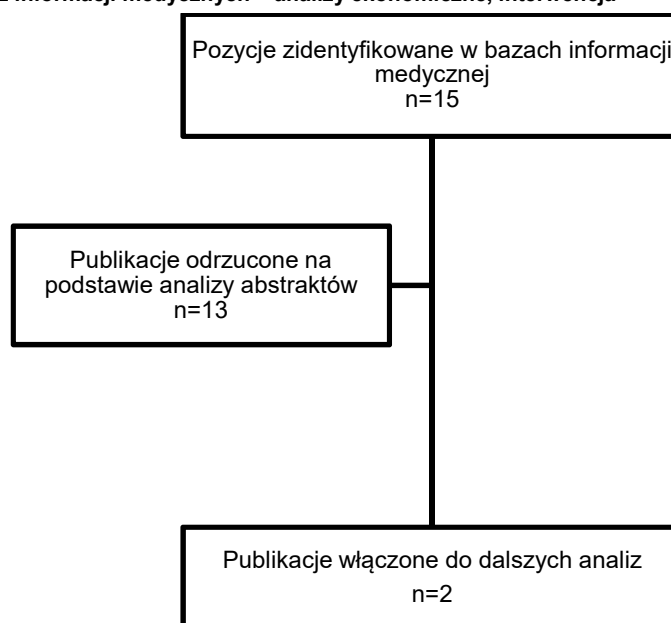
Tabela 101.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Pubmed

L.p.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#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	2 700 725
#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"	143 062
#3	pembrolizumab OR MK3475 OR "MK-3475"	916
#4	#1 AND #2 AND #3	15
Data przeszukania: 19 lipca 2017		

Tabela 102.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library

L.p.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#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	132 032
#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"	12 130
#3	pembrolizumab OR MK3475 OR "MK-3475"	266
#4	#1 AND #2 AND #3	9
#5	#4 Filters: Economic Evaluations	0
Data przeszukania: 20 lipca 2017		

Rysunek 7.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Odnalezione zostały 15 publikacji, na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy włączono dwie publikacje (Rysunek 7).

Charakterystykę odnalezionych analiz ekonomicznych zamieszczono w rozdziale A.4.

A.1.2. Użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (PubMed, w tym Medline [43]) oraz zasobów Internetu. Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowili pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stopień IIIB lub IV) po nieskutecznym wcześniejszym przynajmniej jednym systemowym leczeniu farmakologicznym

oraz oceniona została jakość życia pacjentów. W ramach wyszukiwania akceptowano również analizy ekonomiczne, w których podane zostały źródła pochodzenia użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 103, Tabela 104).

Tabela 103.
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 nie poddanych uprzednio chemioterapii (1-sza linia); • 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.

Tabela 104.
Strategia wyszukiwania użyteczności

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"	143 062
#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"	34 888
#3	#1 AND #2	602
Data przeszukania: 18 lipca 2017		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 602 publikacje spełniające kryteria podane powyżej. Po analizie abstraktów i tytułów odrzucono 567 publikacji. Spośród 35 pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 3 publikacje (Rysunek 8). Charakterystykę publikacji włączonych do analizy zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 105).

Rysunek 8.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia

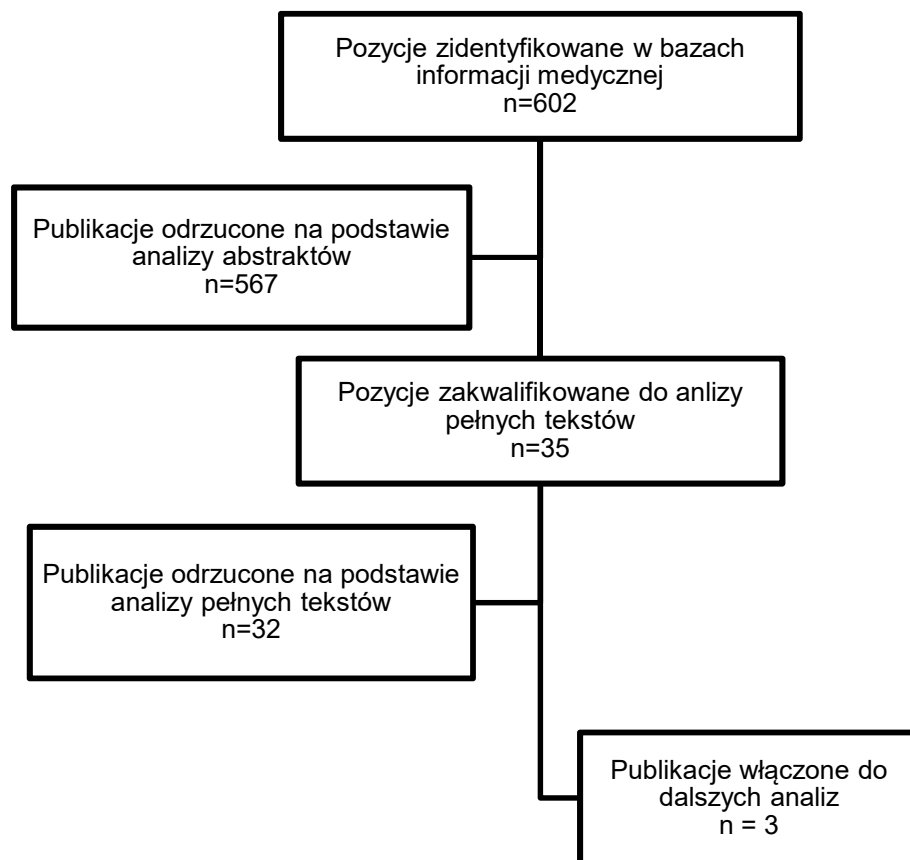


Tabela 105.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki
Chouaid 2013 [13] międzynarodowe	Pacjenci ≥18. r. ż. ze zdiagnozowanym NDRP (stopień IIIB/IV), ECOG 0-2, otrzymujący 1-szą, 2-gą lub 3-cią/4-tą farmakoterapię, bądź najlepsze leczenie podtrzymujące	EQ-5D	<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>
Nafees 2008 [11] Wielka Brytania	Populacja ogólna Wielkiej Brytanii	Standard gamble	<p>Progresja 0,473 Odpowiedź na leczenie 0,673 Odpowiedź na leczenie + biegunka 0,626 Odpowiedź na leczenie + zmęczenie 0,599 Odpowiedź na leczenie + gorączka neutropeniczna 0,582 Odpowiedź na leczenie + utrata włosów 0,628 Odpowiedź na leczenie + nudności/wymioty 0,624 Odpowiedź na leczenie + neutropenia 0,583 Odpowiedź na leczenie + wysypka 0,640 Brak progresji 0,653 Brak progresji + zmęczenie 0,580 Brak progresji + gorączka neutropeniczna 0,563 Brak progresji + utrata włosów 0,608 Brak progresji + nudności/wymioty 0,605 Brak progresji + neutropenia 0,563 Brak progresji + biegunka 0,606 Brak progresji + wysypka 0,621</p>

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki
<p>Huang 2017 międzynarodowe</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworu</p>	<p>EQ-5D</p>	<p>Brak progresji 0,761 Brak progresji bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia >3: 0,770 Progresja 0,687 Gorączka neutropeniczna: średnia 0,09 (SD=0,016) Zapalenie lub infekcja płuc: średnia 0,09 (SD=0,016) Zmęczenie lub osłabienie: średnia 0,07 (SD=0,018) Neutropenia lub obniżenie poziomu neutrofilów: średnia 0,09 (SD=0,015) Czas do zgonu (dni): ≥360: średnia 0,807 [180,360): średnia 0,728 [90,180): średnia 0,688 [30,90): średnia 0,602 <30: średnia 0,396</p>

PF – brak progresji, PD - progresja

A.2. Koszty leków uwzględnionych w analizie

Tabela 107.
Ceny docetakselu i pemetreksedu

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
1013.0 Docetaxel (w ramach chemioterapii)						
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	71,28 zł	74,84 zł	74,84 zł
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	1 474,29 zł	1 548,00 zł	1 548,00 zł
Camitotic	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
Docetaxel Accord	20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	295,92 zł	310,72 zł	310,72 zł
Docetaxel - Ebewe	160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	475,20 zł	498,96 zł	498,96 zł
Docetaxel - Ebewe	80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	237,60 zł	249,48 zł	249,48 zł
Docetaxel - Ebewe	20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	59,40 zł	62,37 zł	62,37 zł
Docetaxel Kabi	20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł
Docetaxel Kabi	180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	332,91 zł	349,56 zł	349,56 zł
Docetaxel Kabi	160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	295,92 zł	310,72 zł	310,72 zł
Docetaxel Kabi	120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	221,94 zł	233,04 zł	233,04 zł
Docetaxel Kabi	80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	147,96 zł	155,36 zł	155,36 zł
1034.0 Pemetreksed (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Alimta 100 mg	100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080205	764,10 zł	802,31 zł	584,01 zł
Alimta 500 mg	500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	3 822,12 zł	4 013,23 zł	2 920,05 zł
Pemetreksed Adamed	1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5 616,00 zł	5 896,80 zł	5 840,10 zł
Pemetreksed Adamed	500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2 808,00 zł	2 948,40 zł	2 920,05 zł
Pemetreksed Adamed	100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60 zł	589,68 zł	584,01 zł
Pemetrexed Accord	100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15 zł	438,01 zł	438,01 zł
Pemetrexed Accord	1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4 171,50 zł	4 380,08 zł	4 380,08 zł
Pemetrexed Accord	500 mg	1 fiol.	5055565724620	2 085,75 zł	2 190,04 zł	2 190,04 zł
Pemetrexed Sandoz	500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2 781,00 zł	2 920,05 zł	2 920,05 zł
Pemetrexed Sandoz	1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5 562,00 zł	5 840,10 zł	5 840,10 zł
Pemetrexed Sandoz	100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20 zł	584,01 zł	584,01 zł

Tabela 108.
Ceny leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
1085.0 Erlotinib (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Tarceva	25 mg	30 tabl.	5909990334261	1 965,60 zł	2 063,88 zł	1 436,40 zł
Tarceva	100 mg	30 tabl.	5909990334278	6 588,00 zł	6 917,40 zł	5 745,60 zł
Tarceva	150 mg	30 tabl.	5909990334285	8 208,00 zł	8 618,40 zł	8 618,40 zł
1087.0 Gefitynibum (w ramach PL B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca)						
Iressa	250 mg	30 tabl.	5909990717231	8 748,00 zł	9 185,40 zł	9 185,40 zł
1005.0 Carboplatinum (w ramach chemioterapii)						
Navelbine	10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	529,20 zł	555,66 zł	555,66 zł
Navelbine	10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624	2 646,00 zł	2 778,30 zł	2 778,30 zł
Navirel	10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	648,00 zł	680,40 zł	567,00 zł
Navirel	10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349	1 296,00 zł	1 360,80 zł	1 360,80 zł
Neocitec	10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	5909990668052	270,00 zł	283,50 zł	283,50 zł
Neocitec	10 mg/ml	1 fiol.po 1ml	5909990668045	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł
1005.0 Carboplatinum (w ramach chemioterapii)						
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50 zł	42,53 zł	42,53 zł
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28 zł	273,29 zł	273,29 zł
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96 zł	183,71 zł	183,71 zł
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06 zł	107,16 zł	107,16 zł
Carbomedac	10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36 zł	19,28 zł	19,28 zł
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	12,96 zł	13,61 zł	13,61 zł
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20 zł	45,36 zł	45,36 zł
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00 zł	113,40 zł	113,40 zł
Carboplatin Accord	10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	131,76 zł	138,35 zł	138,35 zł
Carboplatin - Ebewe	450 mg	1 fiol. a 45 ml	5909990450039	140,40 zł	147,42 zł	147,42 zł
Carboplatin - Ebewe	1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990662760	270,00 zł	283,50 zł	283,50 zł
Carboplatin - Ebewe	150 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990450022	46,44 zł	48,76 zł	48,76 zł
Carboplatin - Ebewe	600 mg	1 fiol. a 60 ml	5909990662753	187,92 zł	197,32 zł	197,32 zł
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418	24,84 zł	26,08 zł	26,08 zł
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432	102,29 zł	107,40 zł	107,40 zł
Carboplatin Pfizer	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425	41,91 zł	44,01 zł	44,01 zł
1008.0 Cisplatinum (w ramach chemioterapii)						
Cisplatin-Ebewe	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60 zł	79,38 zł	79,38 zł
Cisplatin-Ebewe	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	42,12 zł	44,23 zł	44,23 zł
Cisplatin-Ebewe	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	9,03 zł	9,48 zł	9,48 zł
Cisplatin Teva	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	8,64 zł	9,07 zł	9,07 zł

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Cisplatin Teva	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	32,40 zł	34,02 zł	34,02 zł
Cisplatin Teva	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	64,80 zł	68,04 zł	68,04 zł
Cisplatinum Accord	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56 zł	36,29 zł	36,29 zł
Cisplatinum Accord	1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	17,28 zł	18,14 zł	18,14 zł
Cisplatinum Accord	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48 zł	6,80 zł	6,80 zł
Cisplatinum Accord	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80 zł	68,04 zł	68,04 zł
1020.0 Gemcitabinum (w ramach chemioterapii)						
GEMCIT	38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	67,50 zł	70,88 zł	70,88 zł
GEMCIT	38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	124,20 zł	130,41 zł	130,41 zł
GEMCIT	38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	18,36 zł	19,28 zł	19,28 zł
Gemcitabine Accord	100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	118,80 zł	124,74 zł	124,74 zł
Gemcitabine Actavis	40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44 zł	20,41 zł	20,41 zł
Gemcitabine Actavis	40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40 zł	204,12 zł	204,12 zł
Gemcitabine Actavis	40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20 zł	102,06 zł	102,06 zł
Gemcitabinum Accord	100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	84,24 zł	88,45 zł	88,45 zł
Gemcitabinum Accord	100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	17,82 zł	18,71 zł	18,71 zł
Gemcitabinum Accord	100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	168,48 zł	176,90 zł	176,90 zł
Gemsol	1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	108,00 zł	113,40 zł	113,40 zł
Gemsol	200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	27,00 zł	28,35 zł	22,68 zł
Gemsol	2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	216,00 zł	226,80 zł	226,80 zł

A.3. Parametry modelu

Tabela 109.
Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu w opcji domyślnej analizy

Parametr	Średnia	N	SE	Rozkład	Param1	Param2	Opis
Informacje ogólne							
Model cycle length (weeks)	1						Długość cyklu
Model time horizon (years)	20						Horizont czasowy analizy (w latach)
Discount rate: Costs	5%						Stopa dyskontowa dla kosztów
Discount rate: Health Outcomes	3,5%						Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
Average patient weight (kg)	65,0		0,69	Normalny			Średnia masa ciała
Average patient body surface area (m2)	1,7		0,0077	Normalny			Średnia powierzchnia ciała
Proportion patients at stage IV	91,3%	1033	0,9%	Beta	942,216	89,784	Odsetek pacjentów w stadium IV
Proportion patients at stage IIIB	8,7%						Odsetek pacjentów w stadium IIIB
Użyteczności							
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████
████████████████████	██	█	██	█	████	████	████████████████████

Parametr	Średnia	N	SE	Rozkład	Param1	Param2	Opis
Spadek użyteczności związany z występowaniem działań niepożądanych							
Anemia	0,070	100	0,018	Beta	13,9948148	185,9311111	Spadek użyteczności związany z anemią
Diarrhoea	0,050	100	0,016	Beta	9,22734375	175,3195313	Spadek użyteczności związany z biegunką
Febrile neutropenia	0,090	100	0,016	Beta	28,7029688	290,2189063	Spadek użyteczności związany z gorączką neutropeniczną
Pneumonia	0,090	100	0,016	Beta	28,7029688	290,2189063	Spadek użyteczności związany z zapaleniem płuc o podłożu infekcyjnym
Pneumonitis	0,090	100	0,016	Beta	28,7029688	290,2189063	Spadek użyteczności związany z ogólnym zapaleniem płuc
Dyspnoea	0,050	100	0,012	Beta	16,4430556	312,4180556	Spadek użyteczności związany z dusznością
Nausea/Vomiting	0,050	100	0,016	Beta	9,22734375	175,3195313	Spadek użyteczności związany z nudnościami / wymiotami
Fatigue	0,070	100	0,018	Beta	13,9948148	185,9311111	Spadek użyteczności związany ze zmęczeniem / osłabieniem
Neutropenia	0,090	100	0,015	Beta	32,67	330,33	Spadek użyteczności związany z neutropenią
Duration of Grade 3+ AEs				Normalny			Czas utrzymywania się działań niepożądanych
Koszty związane z leczeniem							
docetaxel price per 1 mg vial			0,170	Log-normalny			Cena DCT za 1 mg
Pemetrexed price per 1 mg			0,899	Log-normalny			Cena PMX za 1 mg
Costs of co-medications - pembrolizumab (per chemotherapy cycle)	0,00 zł		0,000				Koszt leków dodatkowych na cykl chemioterapii - PEMBR
Costs of co-medications - docetaxel (per chemotherapy cycle)	28,43 zł		5,686	Log-normalny			Koszt leków dodatkowych na cykl chemioterapii - DCT

Parametr	Średnia	N	SE	Rozkład	Param1	Param2	Opis
Costs of co-medications - pemetrexed (per chemotherapy cycle)	14,22 zł		2,843	Log-normalny			Koszt leków dodatkowych na cykl chemioterapii - PMX
Extra cost of co-medications in first cycle - pembrolizumab	0,00 zł		0,000				Koszt leków dodatkowych przed 1-szym cyklem - PEMBR
Extra cost of co-medications in first cycle - docetaxel	0,00 zł		0,000				Koszt leków dodatkowych przed 1-szym cyklem - DCT
Extra cost of co-medications in first cycle - pemetrexed	0,00 zł		0,000	Log-normalny			Koszt leków dodatkowych przed 1-szym cyklem - PMX
Administration cost for pembrolizumab	486,72 zł		97,344	Log-normalny			Koszt podania - PEMBR
Administration cost for docetaxel	378,56 zł		75,712	Log-normalny			Koszt podania - DCT
Administration cost for pemetrexed	486,72 zł		97,344	Log-normalny			Koszt podania - PMX
Pozostałe koszty związane z chorobą (koszt na cykl modelu)							
Weekly cost in progression-free state -pembrolizumab	47,72 zł		9,544	Log-normalny			Koszt monitorowania terapii - PEMBR
Weekly cost in progression-free state -docetaxel	31,09 zł		6,219	Log-normalny			Koszt monitorowania terapii - DCT
Weekly cost in progression-free state -pemetrexed	47,72 zł		9,544	Log-normalny			Koszt monitorowania terapii - PMX
Weekly cost in progressive disease state	0,00 zł		0,000	Log-normalny			Koszt związany z progresją choroby
Cost of post-discontinuation regimen -pembrolizumab				Log-normalny			Koszt leków kolejnej linii - PEMBR
Cost of post-discontinuation regimen -docetaxel				Log-normalny			Koszt leków kolejnej linii - DCT
Cost of post-discontinuation regimen - pemetrexed				Log-normalny			Koszt leków kolejnej linii - PMX
Cost of terminal care	723,79 zł		144,758	Log-normalny			Koszt opieki terminalnej
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych							
Average AE cost per patient - pembrolizumab	388,31 zł		77,661	Log-normalny			Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - PEMBR
Average AE cost per patient - docetaxel	1 583,81 zł		316,763	Log-normalny			Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - DCT

Parametr	Średnia	N	SE	Rozkład	Param1	Param2	Opis
Average AE cost per patient - pemetrexed	149,80 zł		29,959	Log-normalny			Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – PMX
Modele przeżycia							
PFS Pembro (week 9+):Weibull -- parameter1	■			Wielowymiarowy normalny			PFS PEMBR – parametry krzywej Weibulla
PFS Pembro (week 9+):Weibull -- parameter2	■			Wielowymiarowy normalny			
PFS Docetaxel (week 9+):Exponential -- parameter1	■			Wielowymiarowy normalny			PFS DCT – parametry krzywej wykładniczej
PFS Docetaxel (week 9+):Exponential -- parameter2	■			Wielowymiarowy normalny			
OS Pembro:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter1	■			Wielowymiarowy normalny			OS PEMBR - parametry krzywej wykładniczej przy uwzględnieniu krzywej składanej
OS Pembro:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter2	■			Wielowymiarowy normalny			
OS Docetaxel:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter1	■			Wielowymiarowy normalny			OS DCT - parametry krzywej wykładniczej przy uwzględnieniu krzywej składanej
OS Docetaxel:KM Curve for first 52 weeks and Exponential onwards -- parameter2	■			Wielowymiarowy normalny			
ToT Pembro:Weibull -- parameter1	■			Wielowymiarowy normalny			ToT PEMBR – parametry krzywej Weibulla
ToT Pembro:Weibull -- parameter2	■			Wielowymiarowy normalny			
Współczynniki HR							
PFS HR of pemetrexed vs. pembrolizumab	1,639			Log-normalny			HR dla PFS dla porównania PMX z PEMBR
OS HR of pemetrexed vs. pembrolizumab	1,786			Log-normalny			HR dla OS dla porównania PMX z PEMBR

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

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

A.5. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 111.
Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Horyzont czasowy, długość cyklu	Dyskontowanie	Wyniki
Aguiar 2017 [56]	Pacjenci z NDRP (II linia)	Model 3 stanowy	Pembrolizumab vs DCT	5 lat	koszty: 10% – 20%	<u>Efekty zdrowotne:</u> <u>PD-L1 ≥1%:</u> <u>Pembrolizumab QALY 0,92; DCT QALY 0,57;</u> <u>ICER 98,421€; Pembrolizumab LYG 1,86; DCT</u> <u>LYG 1,17; Incremental LYG 0,69; Cost per</u> <u>Incremental LYG 49,007€</u> <u>PD-L1≥50%:</u> <u>QALY 0,409; ICER 80,735€/QALY</u>
Huang 2017 [31]	Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu	PSM	Pembrolizumab 2mg/kg vs DCT	20 lat;	koszty, efekty 3%	<u>Efekty zdrowotne:</u> <u>Pembrolizumab QALY 1,71; DCT QALY 0,76;</u> <u>ICER Pembrolizumab vs DCT 135,552€/LYG,</u> <u>168,619€/QALY</u>

a) Przedstawiono tylko wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównanie tylko w drugiej linii leczenia; ALK anaplastyczny chłoniak kinazy; LYS – zaoszczędzone lata życia; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące, CER – certynib, DCT – docetaksel, ERL – erlotynib, GEF – gefitynib, PMX – pemetreksed.