

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



**PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) SKOJARZONY
Z CHEMIOTERAPIĄ W I LINII LECZENIA
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA O TYPIE
NIEPŁASKONABŁONKOWYM**



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in 1L Metastatic Non-Squamous NSCLC* [1] opracowanej na zlecenie firmy MSD.

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: 20 grudnia 2018

W dniu 25 lipca 2019 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.34.2019.JM.3 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

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

[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

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel.....	13
1.2. Problem zdrowotny	15
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Komparatory.....	19
1.4.1. Cisplatyna	20
1.4.2. Karboplatyna.....	21
1.4.3. Pemetreksed.....	22
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	23
2. METODYKA	25
2.1. Technika analityczna.....	25
2.2. Struktura modelu.....	26
2.3. Populacja docelowa	28
2.4. Porównywane interwencje	29
2.5. Perspektywa analizy	29
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	29
2.7. Efekty zdrowotne.....	30
2.8. Koszty.....	30
2.9. 	31
2.10. Dyskontowanie.....	31
2.11. Korekta połowy cyklu	31
2.12. Próg opłacalności.....	31
2.13. Analiza wrażliwości	32
2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej.....	33
3. DANE ŹRÓDŁOWE	35
3.1. Charakterystyka populacji.....	35
3.2. Efektywność interwencji	35
3.2.1. Przeżycie wolne od progresji	36
3.2.2. Przeżycie całkowite.....	47

3.2.3.	Czas trwania leczenia (ToT)	67
3.3.	Zdarzenia niepożądane.....	79
3.4.	Kolejne linie leczenia.....	79
3.5.	Użyteczności stanów zdrowia	82
3.5.1.	Przegląd systematyczny literatury.....	82
3.5.2.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej	82
3.5.3.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości	83
3.6.	Dawkowanie leków.....	84
3.7.	Koszty.....	86
3.7.1.	Koszty leków	86
3.7.2.	Koszty podania	94
3.7.3.	Koszt kwalifikacji do leczenia	96
3.7.4.	Koszty monitorowania terapii i progresji choroby	97
3.7.5.	Koszty kolejnej linii leczenia.....	98
3.7.6.	Koszty opieki terminalnej	100
3.7.7.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	101
3.8.	Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	105
4.	WYNIKI	110
4.1.	Populacja ogólna.....	110
4.1.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	110
4.1.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	111
4.1.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	115
4.2.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PP	121
4.2.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	121
4.2.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	121
4.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	125
4.3.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR	130
4.3.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	130
4.3.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	131
4.3.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	137
4.4.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%	142
4.4.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	142
4.4.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	143
4.4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	148
4.5.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	153
4.5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych	153

4.5.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	153
4.5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	157
4.6.	Podsumowanie wyników	162
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	165
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości.....	165
5.2.	Wyniki.....	167
5.2.1.	Populacja ogólna	167
5.2.2.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PP	172
5.2.3.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR	176
5.2.4.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%	181
5.2.5.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	185
5.3.	Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	189
6.	WALIDACJA.....	190
6.1.	Walidacja wewnętrzna	190
6.2.	Walidacja konwergencji.....	190
6.3.	Walidacja zewnętrzna	192
7.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI	193
8.	OGRANICZENIA.....	197
9.	DYSKUSJA	199
10.	BIBLIOGRAFIA	202
11.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	206
12.	ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	215
ANEKS A.	218
A.1.	Strategie wyszukiwania.....	218
A.1.1.	Analizy ekonomiczne	218
A.1.2.	Użyteczności.....	220
A.2.	Odnalezione analizy ekonomiczne	223

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (<i>Akaike information criterion</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Kryterium informacyjne Bayesowskie (<i>Bayesian information criterion</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
DCT	Docetaksel
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GEM	Gemcytabina
HR	Hazard względny

(Hazard Ratio)

HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>(Incremental Cost-Effectiveness Ratio)</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>(Incremental Cost-Utility Ratio)</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>(National Institute for Health and Care Excellence)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite <i>(Overall survival)</i>
PAC	Paklitaksel <i>(Paclitaxel)</i>
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 <i>(Programmed death protein 1 ligand)</i>
PD-L1 TPS	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 <i>(PD-L1 tumour proportion score)</i>
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) <i>(Progression-free survival)</i>
PMX	Pemetreksed <i>(Pemetrexed)</i>
PP	Chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem
P-CTH	Schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-Adjusted Life Years)</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
SEER	<i>U.S. Surveillance Epidemiology and End Results</i>
ToT	Czas trwania leczenia <i>(Time on Treatment)</i>
WIN	Winorelbina

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksesem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównania:

- pembrolizumabu (PEMBR) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny (PP) z pemetreksesem i pochodną platyny
- pembrolizumabu (PEMBR) skojarzonego z pemetreksesem i pochodną platyny (PP) z pembrolizumabem w monoterapii.

Przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (porównanie PEMBR + PP vs PP) oraz w subpopulacjach:

- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (porównanie PEMBR + PP vs PP i PEMBR + PP vs PEMBR),
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (porównanie PEMBR + PP vs PP),
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ (porównanie PEMBR + PP vs PP).

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim

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 PEMBR + PP z PP oraz z PEMBR. Efektywność uwzględnionych interwencji oparto na wynikach badania klinicznego KN189 oraz porównania pośredniego na podstawie wyników badań KN189 i KN024. W oryginalnym modelu NDRP obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane surowe z badań KN189 i KN024 i takie postępowanie przyjęto również w niniejszej analizie.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu NDRP dostarczonego przez Zamawiającego. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN189. 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 AE.

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

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

■ Wyniki

[Redacted content]

[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 content]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetrekselem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetrekselem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, spełniający następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,

- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie nieplaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W analizie przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej, a także w podziale na subpopulacje:

- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$,
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$.

Interwencja

Pembrolizumab skojarzony z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzony z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, tj. PEMBR + PP: pembrolizumab (PEMBR) w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem (PP), a następnie schemat PEMBR + P obejmujący PEMBR w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z pemetreksedem.

Komparatory

W populacji niezależnie od statusu ekspresji PD-L1:

- Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.

W subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:

- Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.
- PEMBR w monoterapii.

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Rak płuca (ang. *lung cancer*; ICD-10: C34) to złośliwy nowotwór płuc wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości [2].

Ze względu na wyraźne różnice w cechach histologicznych, NDRP dzieli się na następujące typy:

- niepłaskonabłonkowy:
 - gruczolakorak,
 - rak wielkokomórkowy,
 - inne rzadkie nowotwory płuc,
- oraz typ płaskonabłonkowy [2].

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z NDRP o typie niepłaskonabłonkowym (NDRP-NP) [2].

Rak 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].

Wysokie wskaźniki epidemiologiczne oraz złe rokowanie u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W stadium zaawansowania IIIB lub IV często poza objawami samej choroby, występują dodatkowo choroby współtowarzyszące, a także zdarzenia niepożądane związane z przyjętym leczeniem. Poza pogorszeniem funkcjonowania w aspekcie fizycznym dochodzi do pogorszenia sfery psychicznej i społecznej. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuc często odczuwają izolację społeczną, pogorszony nastrój i problemy emocjonalne [2].

Rak płuca uważany jest za jeden z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w przypadku IV stadium zaawansowania – stan sprawności oraz ubytek masy ciała pacjenta. Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się przerzutowy NDRP, w uogólnionym IV stadium zaawansowania, który jest często trudny do leczenia. Odsetek pacjentów z 1-rocznym i 3-letnim przeżyciem wynosi odpowiednio 23% i 19% dla stadium IVA oraz 10% i 4% dla stadium IVB. Natomiast odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem wynosi <1% dla stadium IVB i 10% dla stadium IVA [2].

Rozpoznanie raka płuca jest poprzedzone zebraniem dokładnego wywiadu od pacjenta w kierunku objawów i oceny czynnego i biernego stopnia narażenia na dym tytoniowy, a także przeprowadzeniem badania przedmiotowego. Następnie wykonuje się badania obrazowe tj. badanie rentgenowskie i tomografię klatki piersiowej. Ostatecznej diagnozy raka płuca dokonuje się jednak na podstawie oceny

obrazu mikroskopowego, do której materiał uzyskuje się poprzez pobranie płwociny lub poprzez wykonanie biopsji guza [2].

Rak płuc jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u mężczyzn i drugim co do częstości u kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer*, IARC), w 2012 roku na świecie odnotowano 1,8 mln zachorowań na raka płuc. Schorzenie to częściej rozpoznawano u mężczyzn niż u kobiet. Liczba zgonów spowodowana rakiem płuc wynosiła natomiast prawie 1,6 mln (Tabela 2). Rak płuc występuje częściej w rozwiniętych regionach świata (Europa, obie Ameryki), a rzadziej w mniej rozwiniętych (Afryka) [2].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku zachorowania na raka płuca stanowiły 17,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (II miejsce za rakiem gruczołu krokowego) oraz 9,5% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet (III miejsce za rakiem piersi oraz rakiem jelita grubego). Rak płuca stanowi najczęstszy nowotwór złośliwy prowadzący do zgonu zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (odpowiednio 29,3% i 17,1% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi) [2].

W 2016 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano ponad 14 tys. zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn oraz prawie 8 tys. przypadków zachorowań wśród kobiet. W tym samym roku odnotowano ponad 16 tys. zgonów spowodowanych rakiem płuca u mężczyzn oraz prawie 8 tys. u kobiet. Natomiast według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) w 2012 roku w Polsce roczna, 3- i 5-letnia chorobowość raka płuca wynosiła odpowiednio 12 tys., 22 tys. i 27 tys. osób [2].

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

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 18) [2].

Mechanizm działania

Pembrolizumab (produkt leczniczy Keytruda®) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD 1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda® wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji

na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza [2].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych [2].

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 $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej [2].

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonablonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej [2].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca 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].

Produkt leczniczy 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 z wedotyną (ang. BV, *brentuximab vedotin*), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną [2].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny [2].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 [2].

Produkt leczniczy Keytruda® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu [2].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [2].

Ocena ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zalecane jest wykonanie badania ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej z zastosowaniem zwalidowanego testu. U pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z wysokim poziomem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej należy rozważyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w leczeniu skojarzonym względem monoterapii pembrolizumabem oraz ocenić korzyści i ryzyko w leczeniu skojarzonym w każdym przypadku indywidualnie [2].

Zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® to 200 mg co 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [2].

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji [2].

Produkt leczniczy Keytruda® musi być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut. Produktu leczniczego Keytruda® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie. W przypadku podawania produktu leczniczego Keytruda® w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, produkt leczniczy Keytruda®, należy podawać jako pierwszy. Należy także zapoznać się z informacjami o produktach leczniczych zawierających pemetreksed i dotyczących chemioterapii opartej na pochodnych platyny [2].

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Keytruda® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 17 lipca 2015 roku [2]. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Keytruda® zostało poszerzone:

- o NDRP w \geq II linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 29 lipca 2016 roku,

- o NDRP w I linii leczenia decyzją Komisji Europejskiej z 27 stycznia 2017 roku,
- o NDRP w terapii skojarzonej z chemioterapią w I linii decyzją Komisji Europejskiej z 6 lipca 2018 roku [2].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku [3], produkt leczniczy Keytruda® jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

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 schemat trójlekowy PEMBR + PP. Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. Kryterium to w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP spełnia standardowa chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem (schemat PP), ponadto w subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu drugim komparatorem obok schematu PP jest monoterapia PEMBR. [2]

Schemat PP jest opcją refundowaną w Polsce oraz preferowaną przez wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w ramach I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK. Co więcej, składowa schematu PP – pemetreksed – jest opcją zarejestrowaną przez EMA do stosowania właśnie w populacji docelowej tj. chorych z NDRP „o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa”. Wybór komparatora uzasadnia także przeprowadzona analiza aktualnej praktyki klinicznej, która wskazała, że pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP najczęściej leczeni są w ramach I linii standardową chemioterapią zawierającą związki platyny oraz pemetreksed (schemat PP – 97%), a inne schematy oparte na związkach platyny nie są tak często stosowane w praktyce klinicznej niepłaskonabłonkowego NDRP. Na podstawie wstępnej analizy doniesień naukowych ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny (schemat PP) jest co najmniej równa (a być może wyższa) niż innych schematów chemioterapii opartych na związkach platyny (schemat P-CTH) stosowanych w I linii raka płuc. Zatem komparatorem jest schemat chemioterapii opartej o związki platyny o potencjalnie największej skuteczności, a założenie to ma charakter konserwatywny.

Powyższe pozwala wnioskować, że w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP aktualną praktykę stanowi właśnie schemat PP. [2]

Monoterapia PEMBR jest opcją zalecaną przez najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z NDRP w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych. Jest ona refundowana u pacjentów bez obecnej mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK, u których zdiagnozowano raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub NDRP NOS (są to podtypy histologiczne należące do niepłaskonabłonkowego NDRP). Zatem pacjenci z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek mają dostęp nie tylko do chemioterapii, ale też i immunoterapii, które stanowią komparatory dla ocenianej interwencji. [2]

Pozostałe terapie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej nie są komparatorami dla PEMBR + PP ze względu na brak refundacji w Polsce (bewacyzumab, atezolizumab) lub refundację w Polsce w populacji innej niż wnioskowana (niwolumab, nintedanib, leki ukierunkowane na rearanżację ALK oraz leki ukierunkowane na mutację EGFR). [2]

1.4.1. Cisplatyna

Cisplatyna należy do grupy innych leków przeciwnowotworowych, związków platyny (kod ATC: L01XA01). [2]

Cisplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników (III i IV stopień zaawansowania),
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (leczenie paliatywne),
- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc,
- w skojarzeniu z CTH/RTH w leczeniu raka szyjki macicy. [2]

Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. [2]

Dawka cisplatyny uzależniona jest od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego, czy cisplatyna jest stosowana w monoterapii, czy jako składnik CTH skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do pacjentów dorosłych, jak i dzieci. [2]

W monoterapii zalecane są następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4 tygodni,
- 15 do 20 mg/m²/dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tygodni. [2]

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w CTH skojarzonej, dawka cisplatyny musi zostać zmniejszona. Standardowo stosuje się dawkę 20 mg/m² lub większą podawaną raz na 3 do 4 tygodni. [2]

Cisplatyna (produkt leczniczy Cisplatin Teva) otrzymał w dniu 30 lipca 2009 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 21 grudnia 2010 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, cisplatyna (produkty lecznicze Cisplatin Teva, Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.11. [2]

1.4.2. Karboplatyna

Karboplatyna należy do grupy leków przeciwnowotworowych, związków platyny (kod ATC: L01XA02). [2]

Karboplatyna jest przeznaczona/wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - jako lek I rzutu,
 - jako lek II rzutu (u pacjentek, które wcześniej otrzymywały schematy leczenia zawierające cisplatynę lub jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne),
- drobnokomórkowego raka płuca. [2]

Karboplatynę można podawać w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi. [2]

Zalecana dawka karboplatyny u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >60 ml/min) wynosi 400 mg/m² pc. podana w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym od 15 do 60 minut. [2]

W celu dostosowania dawkowania w kolejnych kursach leczenia zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń w trakcie początkowych kursów leczenia karboplatyną. [2]

Karboplatyna (produkt leczniczy Carboplatin-Ebewe) otrzymał w dniu 27 października 1999 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 13 marca 2013 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, karboplatyna (produkty lecznicze Carbomedac,

Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer, Carboplatin Ebewe) jest dostępna bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.6. [2]

1.4.3. Pemetreksed

Pemetreksed należy do grupy leków przeciwnowotworowych, analogów kwasu foliowego (kod ATC: L01BA04). [2]

Wskazania do stosowania dla pemetreksedu obejmują:

- złośliwy międzybłoniak opłucnej
 - pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej,
- niedrobnokomórkowy rak płuca:
 - pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa,
 - pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
 - pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. [2]

Zalecana dawka pemetreksedu (w przypadku skojarzenia z cisplatyną) wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. [2]

Pemetreksed (produkt leczniczy Alimta) otrzymał w dniu 20 września 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 20 września 2009 roku. [2]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku, pemetreksed (produkt leczniczy Pemetreksed Adamed, Pemetrexed Accord, Pemetrexed Alvogen, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed Zentiva) jest dostępny bezpłatnie w zakresie wskazań określonych w załączniku C.49. [2]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane KN189 [4]. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność PEMBR + PP w porównaniu z PP w populacji ogólnej w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,52 [0,43; 0,64],
- przeżycia całkowitego: HR = 0,49 [0,38; 0,64],

gdzie HR to hazard względny (*hazard ratio*).

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności PEMBR + PP w porównaniu z PP, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*) i analizy kosztów-efektywności (CEA, *cost-effectiveness analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Biorąc pod uwagę spostrzeżenia opisane wyżej, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego wykazano, że terapia PEMBR + PP była skuteczniejsza niż PEMBR, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie, jednak – z uwagi na uzyskane niskie wartości średnie współczynnika HR, a w przypadku PFS także położenie górnej granicy 95%-owego przedziału ufności dla współczynnika HR blisko 1 – uznano je za istotne klinicznie. Uzyskane wartości współczynnika HR wynosiły:

- dla przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,65 [0,40; 1,07],
- dla przeżycia całkowitego: HR = 0,75 [0,39; 1,44].

W konsekwencji dla porównania PEMBR + PP vs PP analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie CUA. Wytyczne AOTMiT [5], ani żadne inne powszechnie akceptowane zalecenia opracowywania analiz HTA nie wymagają przeprowadzenia w przypadku braku istotnych statystycznie różnic w efektach klinicznych między porównanymi interwencjami analizy minimalizacji kosztów (CMA, *cost-minimization analysis*), a jedynie dopuszczają taką możliwość. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w

ramach opracowanej analizy wrażliwości analizy ekonomicznej przyjęte założenie testowano, przyjmując, że HR dla PFS, jak i OS wynosi 1 (z uwagi na brak istotności statystycznej różnic między PEMBR+PP a PEMBR w rozważanym zakresie).

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio PEMBR + PP i PP. Nie zidentyfikowano natomiast badań randomizowanych bezpośrednio porównujących PEMBR + PP vs PEMBR. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [7].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności, które zgodnie z wytycznymi AOTMiT stanowią „złoty standard”. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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 [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.5). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

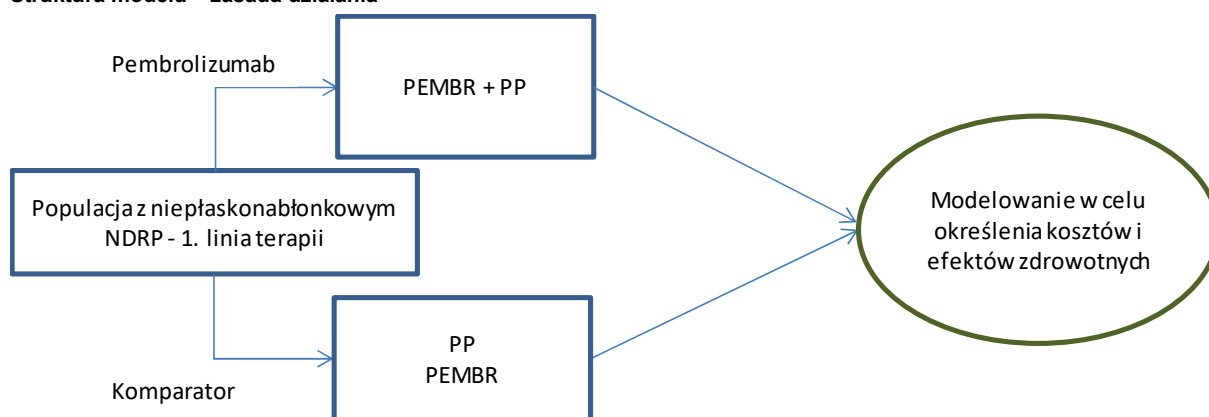
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

W analizie wykorzystano model globalny dostarczony przez Zamawiającego, który został zaadoptowany do warunków polskich w zakresie schematów terapii stosowanych w programach lekowych B.6. i B.63. i kosztów leczenia.

W modelu stosowana jest symulacja kohortowa. Ta sama kohorta pacjentów przypisywana jest leczeniu PEMBR + PP oraz PP lub PEMBR. Na podstawie przypisanych danych wejściowych generowane są wyniki zdrowotne oraz kosztowe, osobno dla populacji stosującej poszczególne interwencje. Zasadę działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu – zasada działania



*) w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50%

W modelu wyróżniono następujące wykluczające się stany zdrowia:

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

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

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

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

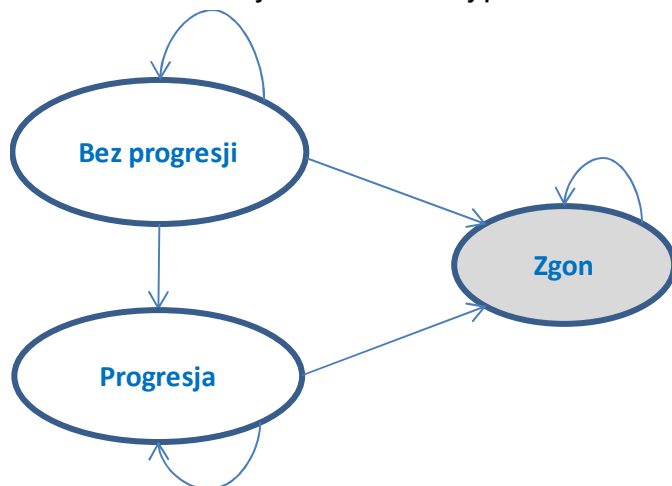
Tabela 1.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

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

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5).

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

Rysunek 2.
Struktura modelu – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie nieplaskonabłonkowym, spełniający następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie nieplaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie PEMBR + PP z następującymi komparatorami:

- W populacji niezależnie od statusu ekspresji PD-L1:
 - Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.
- W subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:
 - Schemat PP – chemioterapia dwulekowa zawierająca związek platyny (cisplatynę lub karboplatynę) w skojarzeniu z pemetreksedem.
 - PEMBR w monoterapii.

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6.

Po przerwaniu terapii pierwszej linii część pacjentów w modelu przechodzi na terapię kolejnych linii. Opis rozpowszechnienia interwencji w kolejnych liniach terapii przedstawiono w rozdziale 3.4.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są przyjęte w analizie koszty premedykacji podczas terapii pemetreksedem (PMX). 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 [5].

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres czasu, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego. Wybrano horyzont pięcioletni, który wydaje się racjonalnym wyważeniem niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia, jednocześnie ujmując okres na tyle długi, aby pozwolić na dobre odzwierciedlenie różnic w przeżyciu możliwych do osiągnięcia poprzez zastosowanie analizowanych interwencji. Biorąc pod uwagę charakter analizowanej jednostki chorobowej, wybór krótszego horyzontu czasowego niż 5-letni uznano za niezasadny.

2.7. Efekty zdrowotne

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

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

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.4 oraz w Aneksie

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszty monitorowania i progresji choroby,
- koszty premedykacji,
- koszty kolejnych linii leczenia,

- koszty opieki terminalnej,
- Koszty leczenia AE.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.10. 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 oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. 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 jakby pacjenci przechodzili 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 [5].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych

kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł. [8]

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 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) a także czasu trwania działań niepożądanych przyjęto rozkład normalny; zmienne te są skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład 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,
- czasu leczenia (krzywe ToT),
- efektywności interwencji (krzywe OS, PFS),
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów uwzględnionych w analizie.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Tabela 2.
Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej

Założenie / parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności Analiza kosztów-efektywności	-
Model ekonomiczny	<i>Partitioned-survival model</i> 3 stany zdrowia, Długość cyklu 1 tydzień	-
Perspektywa analizy	Płatnik publiczny, Płatnik publiczny + pacjent	-
Horyzont czasowy	Dożywotni	5 lat
Dyskontowanie	3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty	0% efekty zdrowotne i koszty
Korekta połowy cyklu	Uwzględniona	-
Próg opłacalności	139 953 zł	-

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie niezbędne było oszacowanie średniej powierzchni ciała pacjentów z populacji docelowej. Dane odnośnie średniej powierzchni ciała przyjęto na podstawie badania KN189 [4] (Tabela 3).

Tabela 3.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie

	Wartość [m ²] (SD)	Źródło danych
Powierzchnia ciała	1,82 (0,22)	KN189 [4]

SD – odchylenie standardowe

3.2. Efektywność interwencji

Parametry dotyczące efektywności analizowanych interwencji oszacowane zostały przez autorów oryginalnego modelu na podstawie danych surowych dotyczących pacjentów z badania KN189 [4]. Uwzględniono dane dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, *time on treatment*), przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*).

Ekstrapolacja danych na potrzeby modelu polegała na dopasowaniu do krzywych Kapłana-Meiera krzywych parametrycznych pozwalających na przeprowadzenie analizy w dłuższym horyzoncie czasowym. Dopasowanie krzywych parametrycznych przeprowadzone zostało zgodnie z wytycznymi *NICE Decision Support Unit (DSU)* [9]. W pierwszej kolejności testowane było założenie proporcjonalności hazardu w celu ustalenia, czy możliwe jest dopasowanie pojedynczego modelu dla obu interwencji, czy niezbędne jest przeprowadzenie osobnej analizy dla badanych ramion. Uwzględniono następujące modele parametryczne:

- Weibulla,
- wykładniczy,
- log-normalny,
- log-logistyczny,
- Gompertza
- uogólniony rozkład gamma.

Przeprowadzono ocenę dopasowania modelu za pomocą kryterium Akaike (AIC), Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) oraz dopasowania wizualnego (porównanie krzywych Kapłana-Meiera

i krzywych parametrycznych). Rozważono również prawdopodobieństwo kliniczne ekstrapolowanych wyników.

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

Krzywe zostały dopasowane dla populacji ogólnej oraz subpopulacji:

- pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$,
- pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$.

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji

3.2.1.1. Populacja ogólna

W badaniu KN189 pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzana była w 6. tygodniu terapii. Spowodowało to spadek krzywych PFS pomiędzy 6. a 7. tygodniem terapii spowodowany protokołem badania. Spadek ten spowodował trudności w dopasowaniu krzywych parametrycznych w obu ramionach. Dalsza analiza danych dla poszczególnych ramion w badaniu poprzez analizę wyników testu Chow [10, 11] oraz funkcji skumulowanego hazardu wskazuje, że również w kolejnych tygodniach występują znaczące zmiany w nachyleniu krzywych PFS.

W konsekwencji w modelu zastosowano bezpośrednio dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 39 tygodni terapii dla ramienia PEMBR + PP oraz przez pierwsze 21 tygodni terapii dla ramienia PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie. Graniczne punkty zostały określone na podstawie wyników testu Chow wskazujących, że największe zmiany w nachyleniu krzywych następują właśnie w takich okresach. Zastosowane podejście jest zgodne z zalecaniami NICE [12, 13].

Ze względu na brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardów, przeprowadzono osobne modelowanie dla PEMBR + PP i PP.

PEMBR + PP

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących PFS dla PEMBR + PP (Tabela 4).

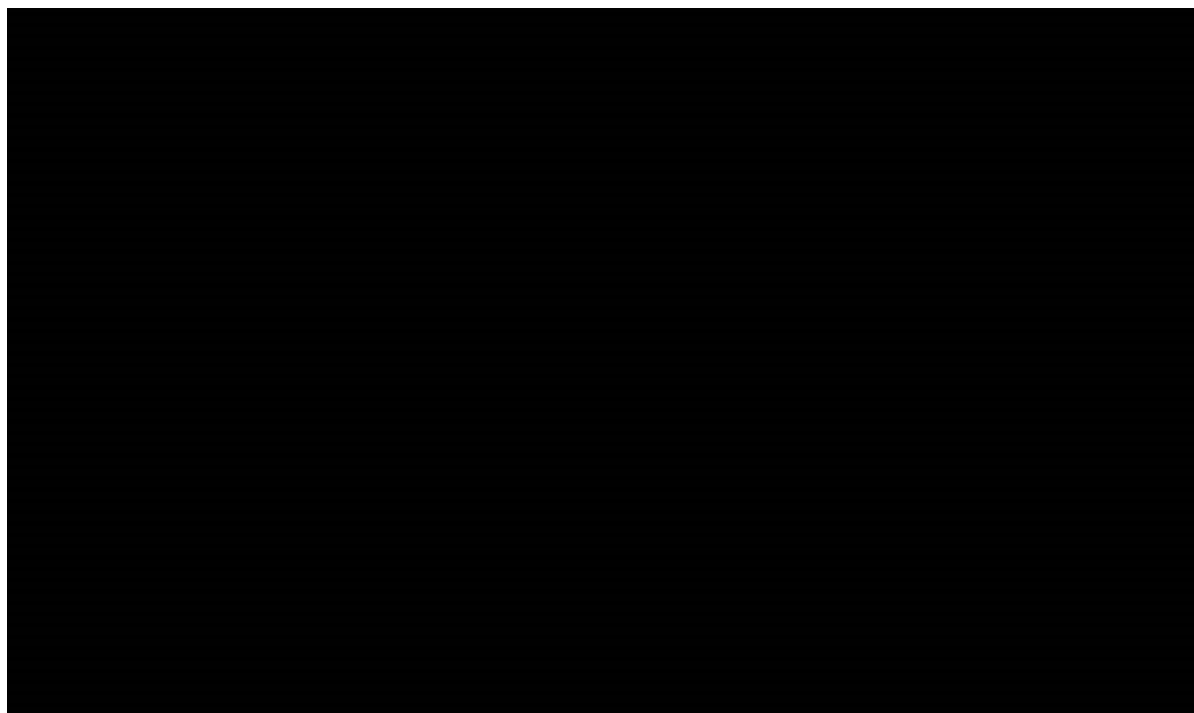
Tabela 4.
Współczynniki AIC i BIC – PFS – populacja ogólna – PEMBR + PP

Krzywa	PEMB + PP	
	AIC	BIC
Wykładnicza	427,0	430,0

Krzywa	PEMB + PP	
	AIC	BIC
Weibulla	421,8	427,8
Log-normalna	421,8	427,8
Log-logistyczna	422,1	428,1
Gompertza	425,2	431,2
Uogólniona Gamma	423,5	432,5

Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywych Weibulla i log-normalnej (jednakowe wartości AIC i BIC). Również wizualna ocena tych krzywych wskazuje, że stanowią one wiarygodną ekstrapolację PFS (Wykres 1). W analizie podstawowej uwzględniono krzywą log-normalną, gdyż w przypadku uwzględnionych w analizie subpopulacji dla tej krzywej uzyskano najniższe wartości AIC i BIC (por. Tabela 6, Tabela 8, Tabela 9). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywą Weibulla.

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – PEMBR + PP



PP

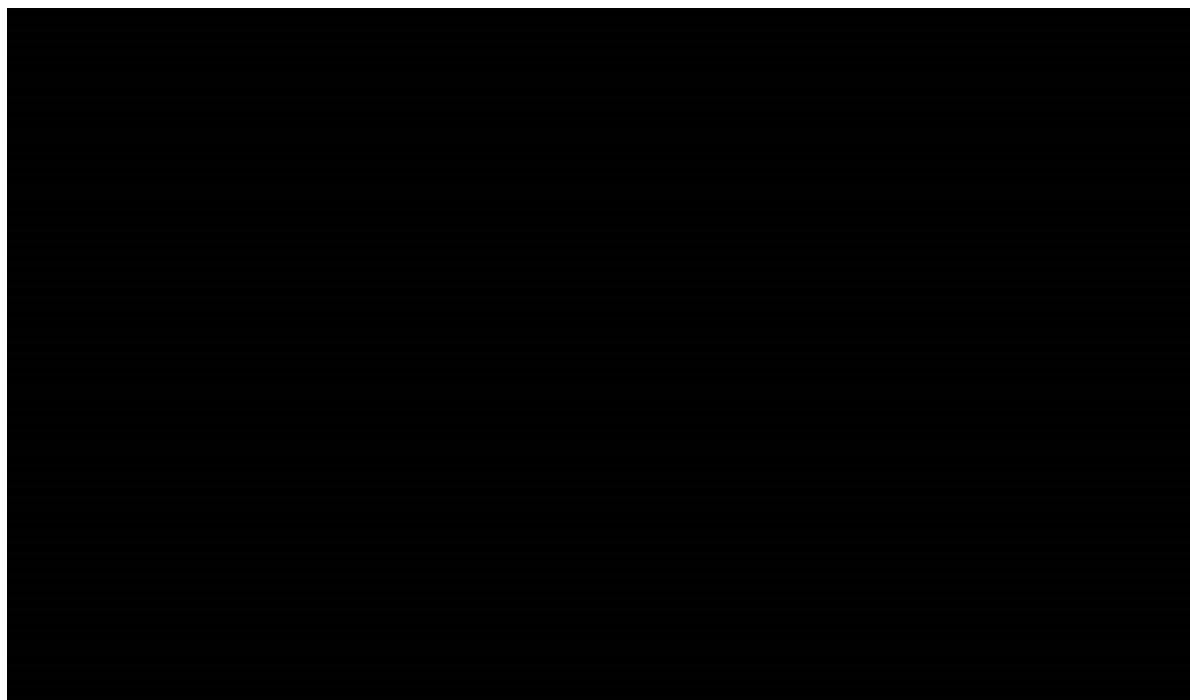
W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących PFS dla PP (Tabela 5).

Tabela 5.
Współczynniki AIC i BIC – PFS – populacja ogólna – PP

Krzywa	PP	
	AIC	BIC
Wykładnicza	577,7	580,3
Weibulla	568,8	574,1
Log-normalna	579,2	584,5
Log-logistyczna	575,6	580,9
Gompertza	577,5	582,8
Uogólniona Gamma	568,3	576,3

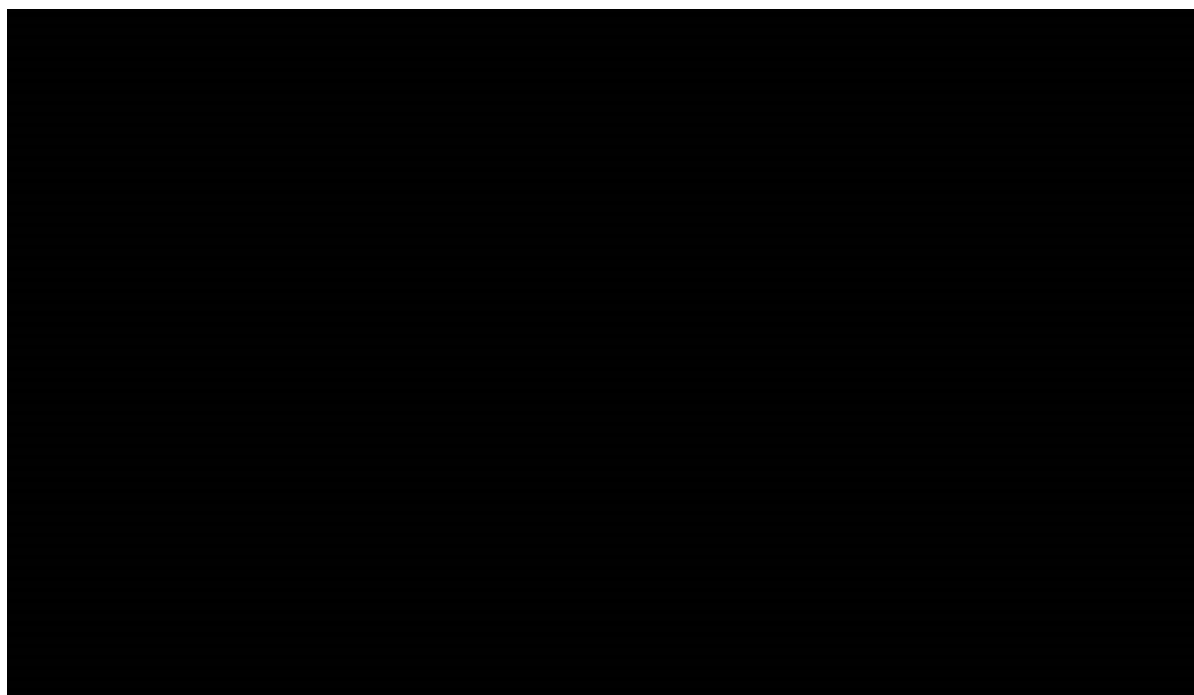
Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej Weibulla, a następnie dla krzywej uogólnionej gamma. Również wizualna ocena tych krzywych wskazuje, że stanowią one wiarygodną ekstrapolację PFS. W analizie podstawowej uwzględniono krzywą Weibulla ze względu na najlepsze dopasowanie, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono krzywą uogólnioną gamma.

Wykres 2.
Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – PP



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 3).

Wykres 3.
Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – analiza podstawowa



3.2.1.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Wyniki testu Chow wskazują, że dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ zasadne jest przyjęcie takich samych jak dla populacji ogólnej granicznych punktów, dla których zaprzestano modelowania z wykorzystaniem krzywych Kaplana-Meiera i rozpoczęto modelowanie w oparciu o krzywe parametryczne (tj. 39 tygodni dla PEMB + PP i 21 tygodni dla PP).

Ponadto uwzględniono ten sam typ krzywych dla ekstrapolacji PFS jak w populacji ogólnej, tj. krzywą log-normalną dla PEMBR + PP i krzywą Weibulla dla PP. Założenie takie jest uzasadnione, ponieważ:

1. Pomimo, że wartości współczynników AIC i BIC nie były najniższe dla krzywej Weibulla dla PP, to różnice między współczynnikami dla poszczególnych krzywych były niewielkie (Tabela 6). Wizualna ocena wskazuje, że krzywe log-normalna dla PEMBR + PP i Weibulla dla PP stanowią klinicznie wiarygodne ekstrapolacje dla PFS (Wykres 4, Wykres 5).

Tabela 6.
Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

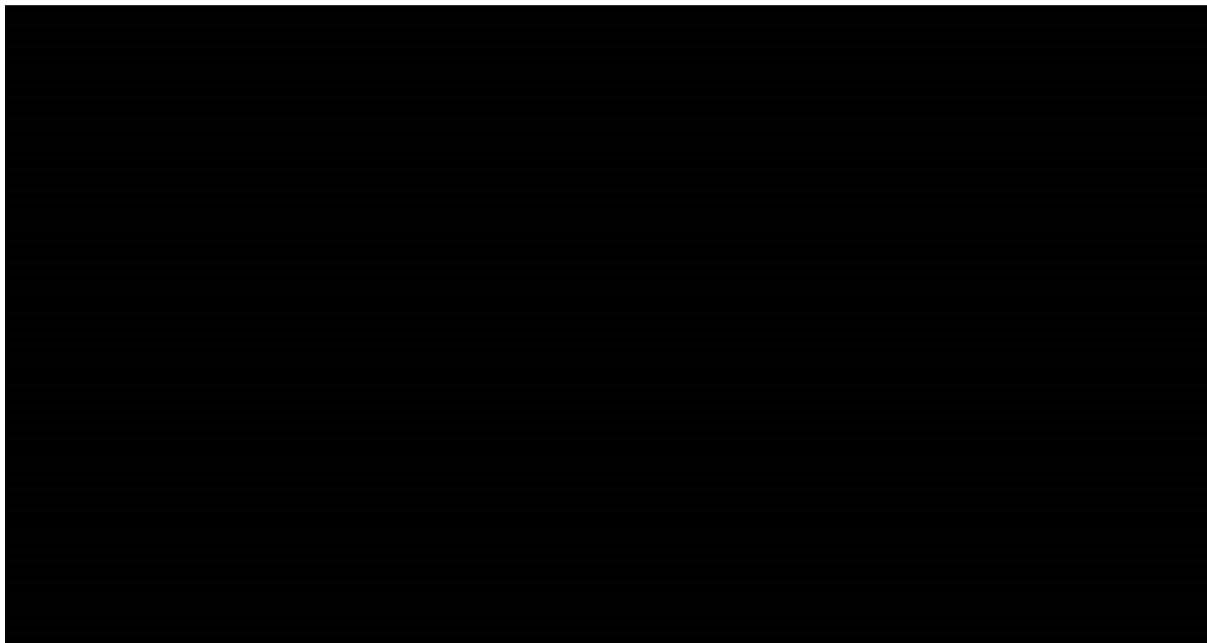
	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	166,2	168,3	179,6	181,1
Weibulla	162,2	166,4	179,2	182,2
Log-normalna	161,4	165,6	181,7	184,6
Log-logistyczna	162,3	166,4	179,6	182,5

	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gompertza	166,0	170,2	179,0	182,0
Uogólniona Gamma	163,1	169,4	181,2	185,7

Wykres 4.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP



Wykres 5.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP



2. W przypadku przyjęcia alternatywnych założeń w zakresie wyboru krzywych dla PFS dla subpopulacji uwzględnionych w modelu, uzyskiwano niespójności między subpopulacjami i populacją ogólną.

W modelu zastosowano bezpośrednie dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 39 tygodni terapii dla ramienia PEMBR + PP oraz przez pierwsze 21 tygodni terapii dla ramienia PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie.

Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR

Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu. Porównanie pośrednie przeprowadzone zostało na podstawie wyników badań KN189 [4] i KN024 [14] (szczegółowe informacje dotyczące wyników tych badań zaprezentowano w analizie klinicznej [15]). Uwzględniono wyniki dla indywidualnych pacjentów i przeprowadzono porównanie z dostosowaniem populacji metodą Buchera z uwzględnieniem metody *Inverse Probability of Treatment Weighting*.

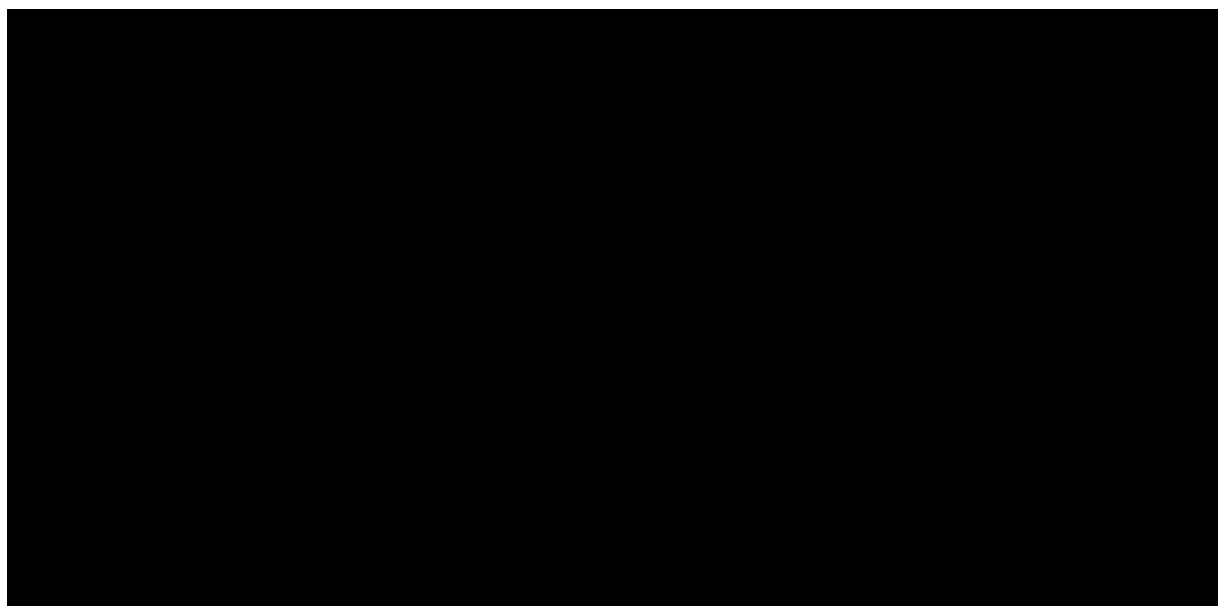
Poniżej zaprezentowano wyniki porównania pośredniego (Tabela 7).

Tabela 7.
Współczynnik HR dla PFS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR

	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
HR	0,38 [0,26; 0,57]	0,55 [0,38; 0,81]	0,69 [0,40; 1,19]

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 6).

Wykres 6.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – analiza podstawowa



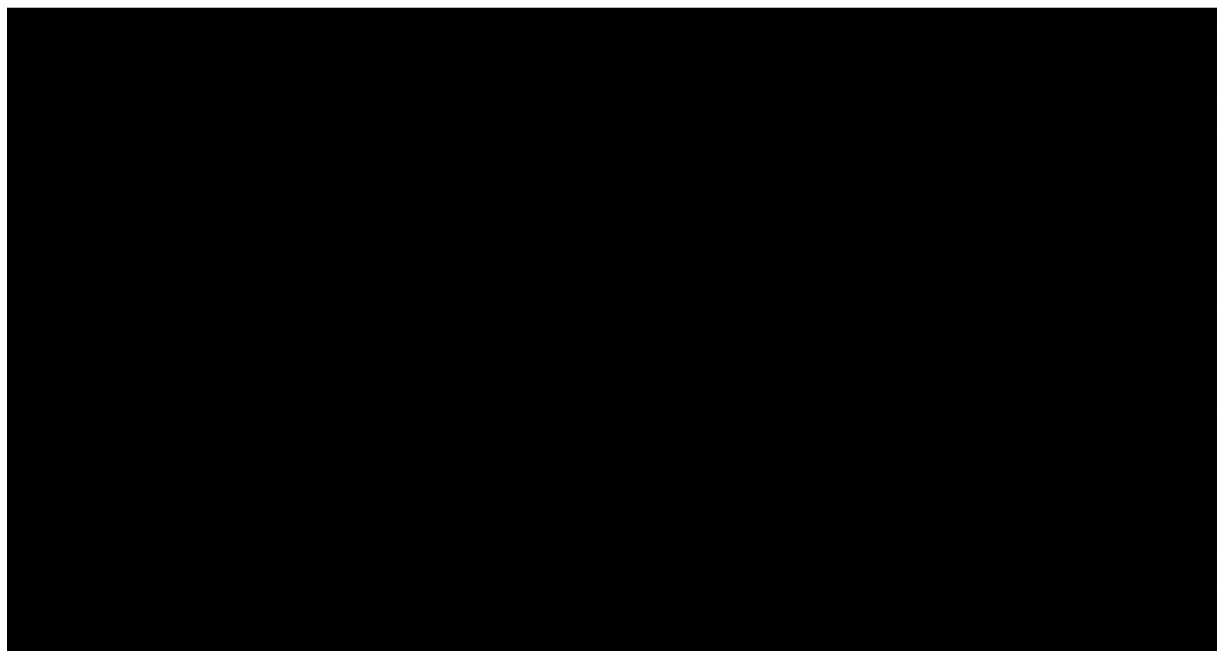
3.2.1.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących PFS w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (Tabela 8), a na wykresach poniżej rozważane krzywe (Wykres 7, Wykres 8).

Tabela 8.
Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	123,0	124,9	161,1	162,5
Weibulla	120,4	124,1	155,5	158,3
Log-normalna	120,3	124,0	157,2	160,0
Log-logistyczna	120,5	124,2	157,2	160,0
Gompertza	123,1	126,8	161,8	164,6
Uogólniona Gamma	122,3	127,8	156,4	160,6

Wykres 7.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP



Wykres 8.

Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP



W analizie przyjęto krzywą log-normalną dla PEMBR + PP i krzywą Weibulla dla PP, tj. ten sam typ krzywych dla ekstrapolacji PFS jak w populacji ogólnej w celu zachowania spójności sposobu modelowania analizowanej zmiennej we wszystkich populacjach. W analizowanej subpopulacji dla tych rodzajów krzywych parametrycznych uzyskano ponadto najniższe wartości AIC i BIC. W modelu zastosowano bezpośrednio dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 39 tygodni terapii dla ramienia PEMBR + PP oraz przez pierwsze 21 tygodni terapii dla ramienia PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie.

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (Wykres 9).

Wykres 9.**Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie****3.2.1.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących PFS w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% (Tabela 9), a na wykresach poniżej rozważane krzywe (Wykres 10, Wykres 11).

Tabela 9.**Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	856,2	859,1	213,2	214,8
Weibulla	847,7	853,4	214,5	217,6
Log-normalna	842,4	848,1	220,7	223,8
Log-logistyczna	842,4	848,1	218,6	221,7
Gompertza	855,2	860,9	214,9	218,1
Uogólniona Gamma	844,0	852,6	211,0	215,7

Wykres 10.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + PP



Wykres 11.
Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PP

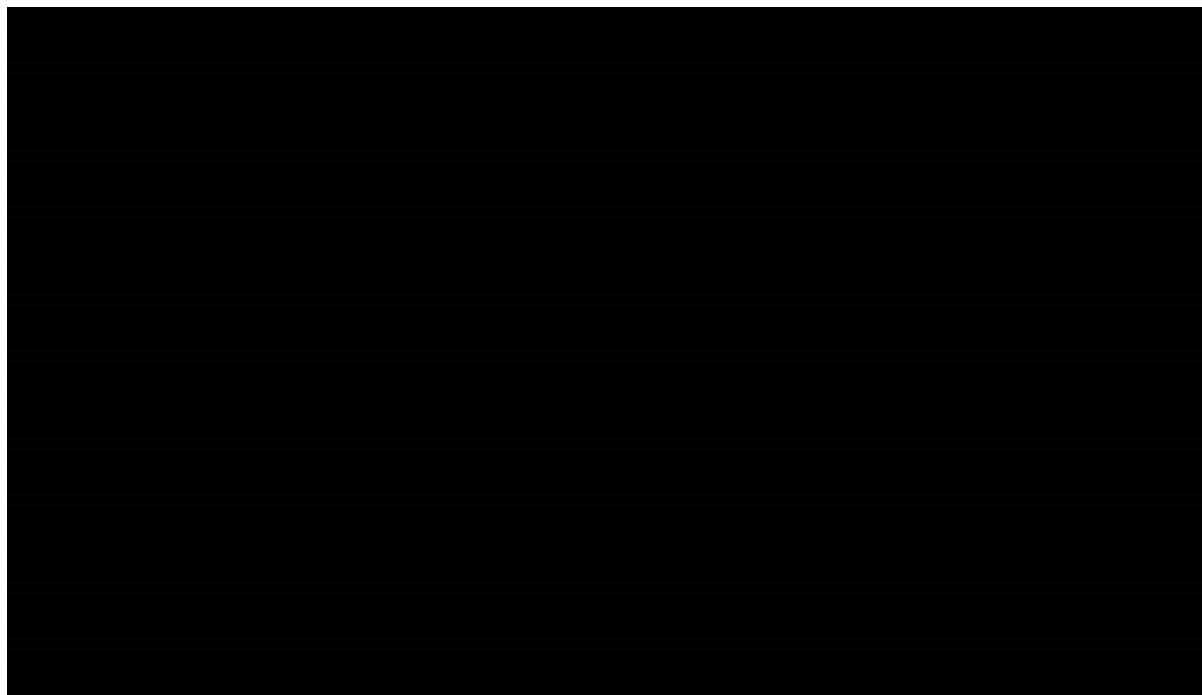


W analizie przyjęto krzywą log-normalną dla PEMBR + PP i krzywą Weibulla dla PP, tj. ten sam typ krzywych dla ekstrapolacji PFS jak w populacji ogólnej w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obydwu populacjach. Pomimo, że wartości współczynników AIC i BIC nie były najniższe dla krzywej Weibulla dla PP, to różnice w przebiegu tej krzywej i krzywej wykładniczej (tj. krzywej z najlepszym dopasowaniem) były niewielkie (Wykres 11). W modelu zastosowano bezpośrednie dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 39 tygodni terapii dla

ramienia PEMBR + PP oraz przez pierwsze 21 tygodni terapii dla ramienia PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe PFS przyjęte w analizie dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% (Wykres 12).

Wykres 12.

Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – dane przyjęte w analizie



3.2.1.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte założenia w zakresie modelowania PFS (Tabela 10).

Tabela 10.

Przeżycie wolne od progresji – podsumowanie

Wariant	PEMBR + PP		Komparator	
	Punkt odcięcia KM / ekstrapolacja	Typ krzywej	Punkt odcięcia KM / ekstrapolacja	Typ krzywej
Porównanie PEMBR + PP vs PP				
Analiza podstawowa	39	Log-normalna	21	Weibulla
Scenariusz 3a	39	Weibulla	21	Weibulla
Scenariusz 3b	39	Log-normalna	21	Uogólniona gamma
Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR (subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%)				
Analiza podstawowa	39	Log-normalna	Na podstawie HR = 0,69	
Scenariusz 3a	39	Weibulla	Na podstawie HR = 0,69	

Dodatkowo, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto jednakową skuteczność porównywanych schematów w zakresie PFS (scenariusz 6). Takie podejście jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT.

3.2.2. Przeżycie całkowite

3.2.2.1. Ekstrapolacja w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do krzywych z badania KN189 – populacja ogólna

W badaniu KN189 69 pacjentów z grupy PP (co stanowiło 33,5% pacjentów z tego ramienia) przerwało terapię PP po wystąpieniu progresji i zastosowano u nich monoterapię pembrolizumabem, natomiast kolejnych 16 pacjentów (7,8%) otrzymało po progresji niwolumab, co oznacza, że łącznie u 41,3% pacjentów z ramienia PP zastosowano po progresji terapię anty-PD1 / PD-L1. W modelu przeprowadzono dwa rodzaje analizy przeżycia całkowitego:

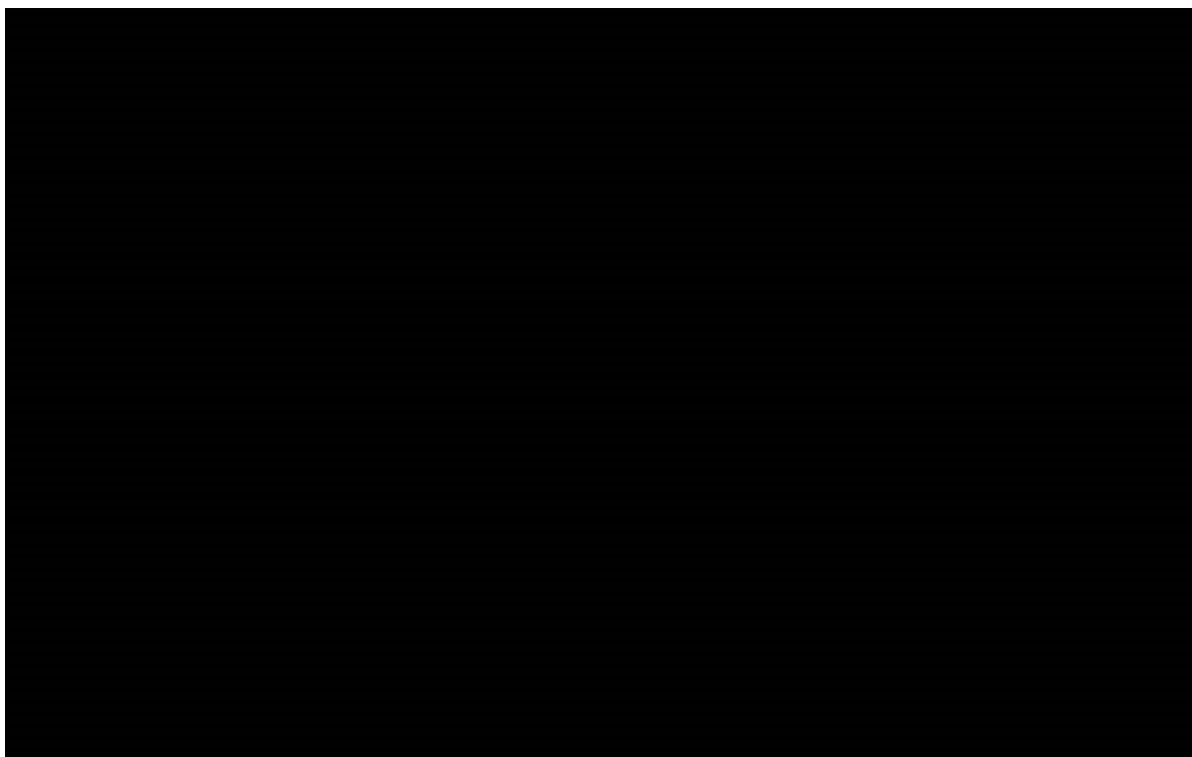
- analiza z uwzględnieniem dostosowania do zmiany terapii w ramieniu PP, w której dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały zmodyfikowane tak, aby wyeliminować wpływ stosowania pembrolizumabu / niwolumabu w drugiej linii na przeżycie pacjentów,
- analiza bez dostosowania, w której przeżycie całkowite modelowano zgodnie z danymi z badania KN189.

W analizie podstawowej przeprowadzonej w warunkach polskich modelowanie przeżycia całkowitego uwzględnia dostosowanie do zmiany terapii w ramieniu PP ze względu na fakt, iż aktualnie pembrolizumab i niwolumab nie są finansowane ze środków publicznych w II lub kolejnej linii terapii w populacji docelowej. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dostosowania. Scenariusz ten odzwierciedla sytuację, w której pembrolizumab i / lub niwolumab byłyby finansowane ze środków publicznych w drugiej linii leczenia NDRP w populacji docelowej.

Dostosowanie do zmiany terapii przeprowadzono zgodnie z 2-stopniowym podejściem opisanym w wytycznych *NICE Decision Support Unit*.

Dostosowany OS dla ramienia PP został zwalidowany z wykorzystaniem retrospektywnego badania obserwacyjnego danych z bazy Flatiron Health [1]. Uwzględniono dorosłych pacjentów z nieplaskonablonkowym NDRP zdiagnozowanych w stadium IV rozpoczynających pierwszą terapię (dane za okres od listopada 2012 do stycznia 2015). Wyłączono pacjentów z mutacją w genie EGFR oraz rearanżacją genu ALK. Na poniższym wykresie zestawiono dane z bazy Flatiron Health z krzywą OS dla PP bez dostosowania oraz z dostosowaniem. Dostosowana krzywa OS dla PP jest zbliżona dla krzywej z bazy Flatiron Health (Wykres 13). Różnica na końcu krzywej wynika najprawdopodobniej z małej liczby obserwacji w badaniu KN189 w końcowym okresie krzywej.

Wykres 13.
Walidacja krzywej OS dla PP w porównaniu do danych z bazy Flatrion Health



Krzywe parametryczne niedoszacowują przeżycie przed 25. tygodniem terapii oraz przeszacowują przeżycie po 25. tygodniu terapii w porównaniu do danych bezpośrednich z badania. Krzywe skumulowanego hazardu dla OS bez dostosowania wskazują, że zmiana hazardu nie jest stałą w czasie, co jest szczególnie widoczne dla ramienia PP. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące punktu odcięcia danych (punktu, do którego w modelu stosowane będą dane bezpośrednio z badania, a po którym modelowanie opierać się będzie o krzywe parametryczne). Podobnie jak w przypadku modelowania PFS, w pierwszej fazie przyjęto krzywe Kaplana-Meiera z badania KN189, a w drugiej dopasowano krzywe parametryczne. Punkt odcięcia określono na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera z zastosowaniem testu Chow. W konsekwencji punkt odcięcia określono na 31 tygodni zarówno dla PEMBR + PP jak i PP (z dostosowaniem i bez dostosowania).

PEMBR + PP

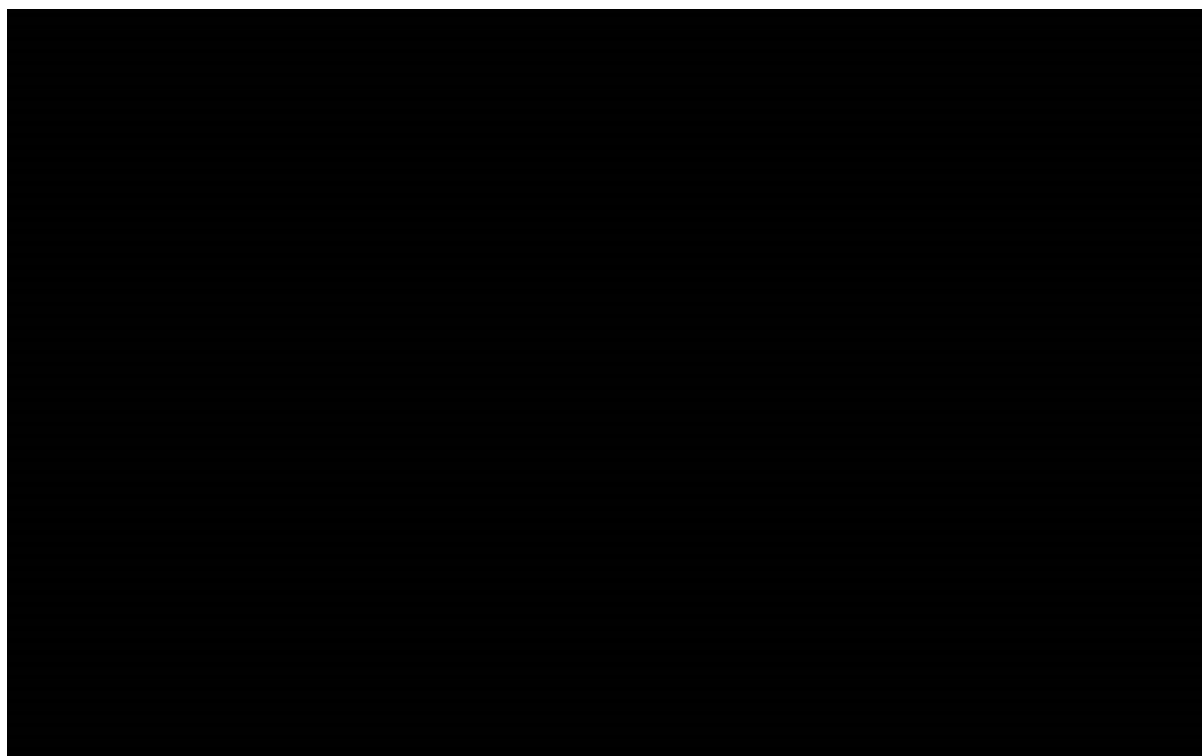
W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących OS dla PEMBR + PP (Tabela 11).

Tabela 11.
Współczynniki AIC i BIC – OS – populacja ogólna – PEMBR + PP

Krzywa	PEMB + PP	
	AIC	BIC
Wykładnicza	682,2	686,0
Weibulla	684,2	691,8
Log-normalna	681,2	688,8
Log-logistyczna	683,1	690,7
Gompertza	682,8	690,5
Uogólniona Gamma	683,1	694,5

Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej wykładniczej, a kolejne dla krzywej log-normalnej. Również wizualna ocena tych krzywych wskazuje, że stanowią one wiarygodną ekstrapolację OS (Wykres 14). W analizie uwzględniono krzywą wykładniczą ze względu na najlepsze dopasowanie. Uwzględnienie krzywej wykładniczej stanowi podejście konserwatywne.

Wykres 14.
Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PEMBR + PP



PP

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących OS dla PP (Tabela 12).

Tabela 12.
Współczynniki AIC i BIC – OS – populacja ogólna – PP

Krzywa	PP – bez dostosowania		PP – z dostosowaniem	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	377,6	380,5	259,4	262,1
Weibulla	376,9	382,7	259,0	264,4
Log-normalna	374,0	379,7	259,0	264,4
Log-logistyczna	375,8	381,5	258,7	264,2
Gompertza	374,1	379,8	258,8	264,2
Uogólniona Gamma	375,3	384,0	260,7	268,8

Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla:

- krzywej log-normalnej dla OS bez dostosowania
- krzywej wykładniczej dla OS z dostosowaniem.

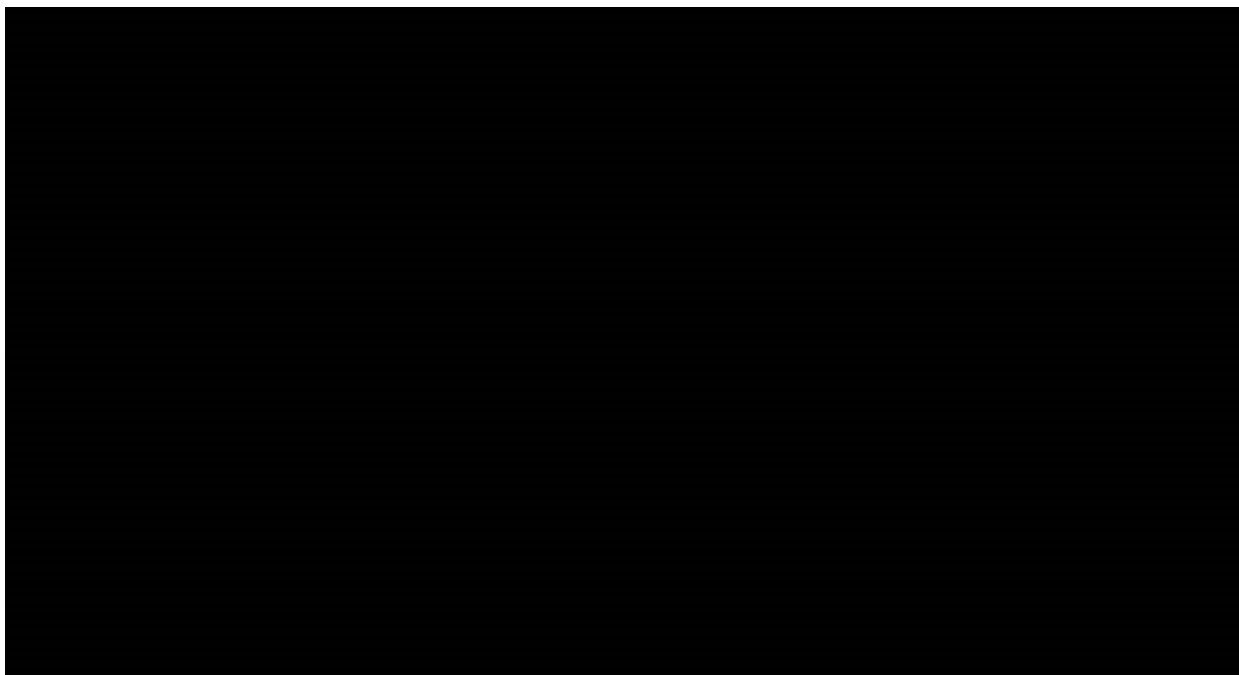
W przypadku analizy z dostosowaniem również wizualna ocena wskazuje, że krzywa wykładnicza stanowi wiarygodną ekstrapolację OS (Wykres 15). W konsekwencji została ona uwzględniona w analizie.

W przypadku analizy bez dostosowania krzywa log-normalna wydaje się zawyżać przeżycie całkowite (Wykres 16), o czym świadczy też fakt, że krzywa ta przecina po 4 latach krzywą wykładniczą dla OS dla PEMBR + PP, która została przyjęta do ekstrapolacji OS dla PEMBR + PP. W konsekwencji w analizie bez dostosowania dla PP przyjęto krzywą wykładniczą, która jest bardziej wiarygodna z klinicznego punktu widzenia.

Wykres 15.
Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PP – z dostosowaniem



Wykres 16.
Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PP – bez dostosowania



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie (Wykres 17).

Wykres 17.
Przeżycie całkowite – populacja ogólna – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych



3.2.2.2. Ekstrapolacja w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do krzywych z badania KN189 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Podobnie jak w przypadku modelowania PFS dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ przyjęto ten sam rodzaj krzywych do ekstrapolacji OS jak dla populacji ogólnej (krzywe wykładnicze) w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obu populacjach. W szczególności uwzględnienie dla OS krzywej Gompertza (najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej ekstrapolującej krzywą Kaplana-Meiera dla OS dla PP) byłoby wysoce niewiarygodne, gdyż krzywa ta

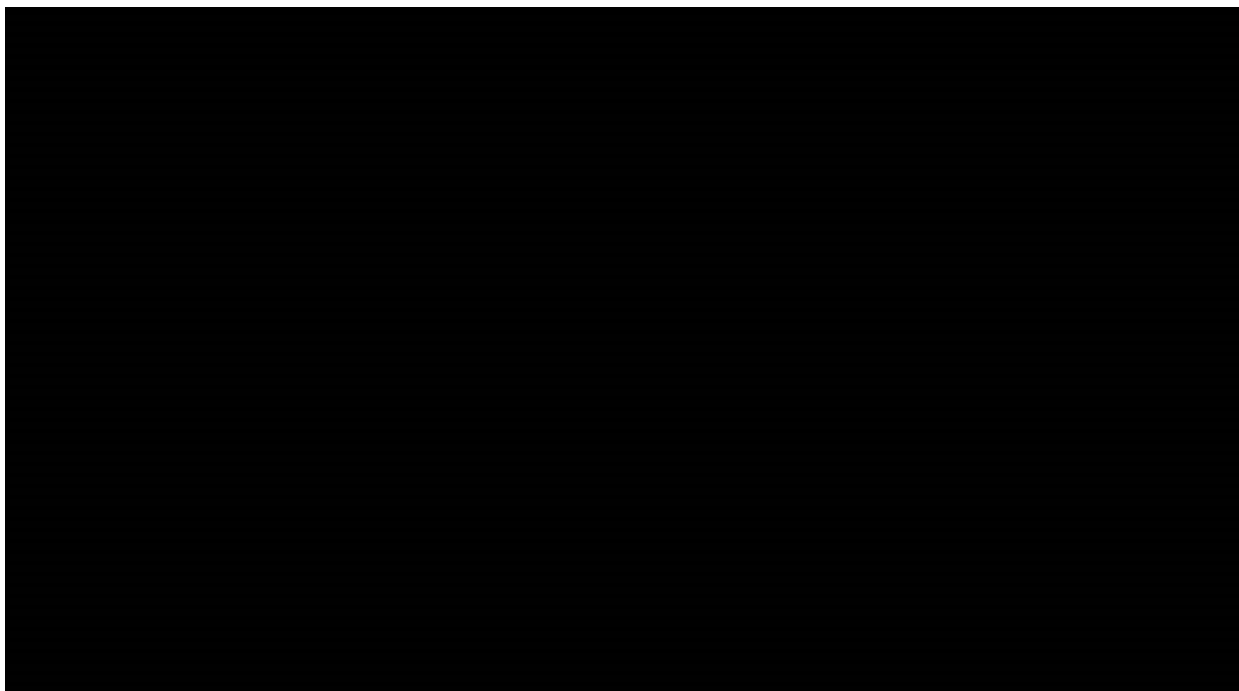
W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących OS w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (Tabela 13), a na wykresach poniżej przedstawiono rozważane krzywe (Wykres 18, Wykres 19, Wykres 20).

Tabela 13.
Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

	PEMBR + PP		PP – z dostosowaniem		PP – bez dostosowania	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	186,7	189,4	95,4	97,0	121,9	123,7
Weibulla	188,2	193,6	94,7	98,0	122,0	125,6
Log-normalna	186,1	191,5	93,7	97,0	120,2	123,8
Log-logistyczna	187,8	193,2	94,4	97,7	121,4	125,0
Gompertza	185,6	191,1	94,3	97,6	119,4	123,1
Uogólniona Gamma	184,0	192,1	95,1	100,1	120,2	125,6

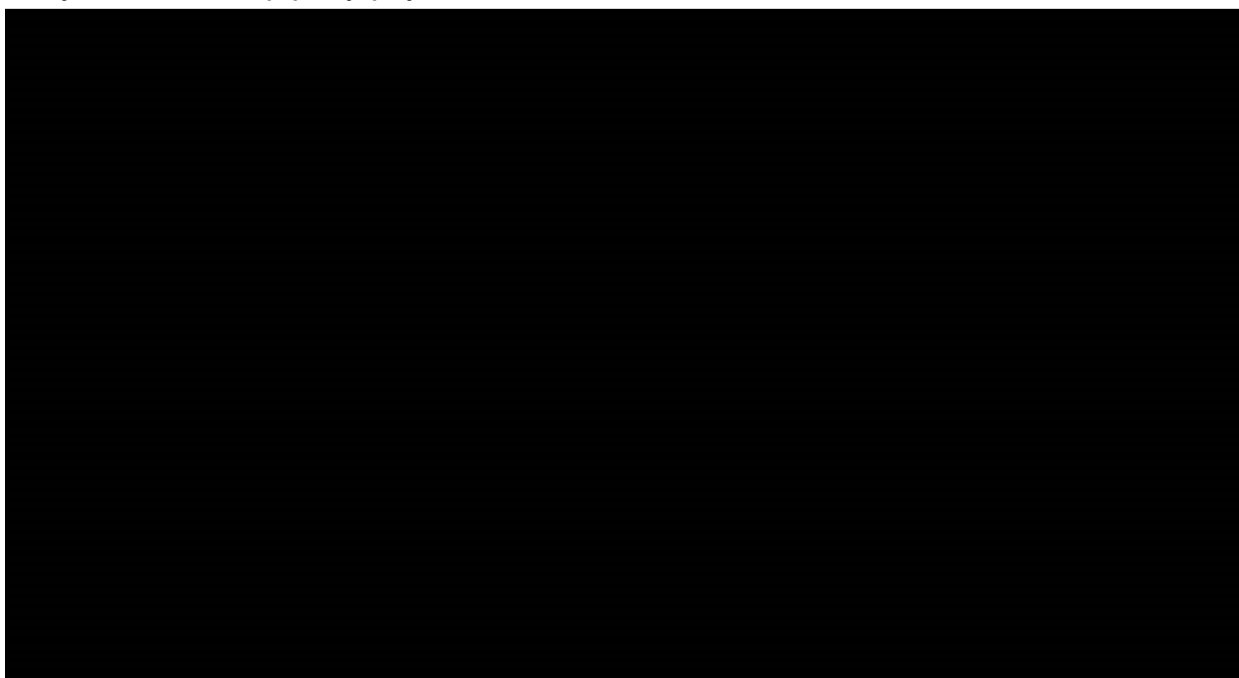
Wykres 18.

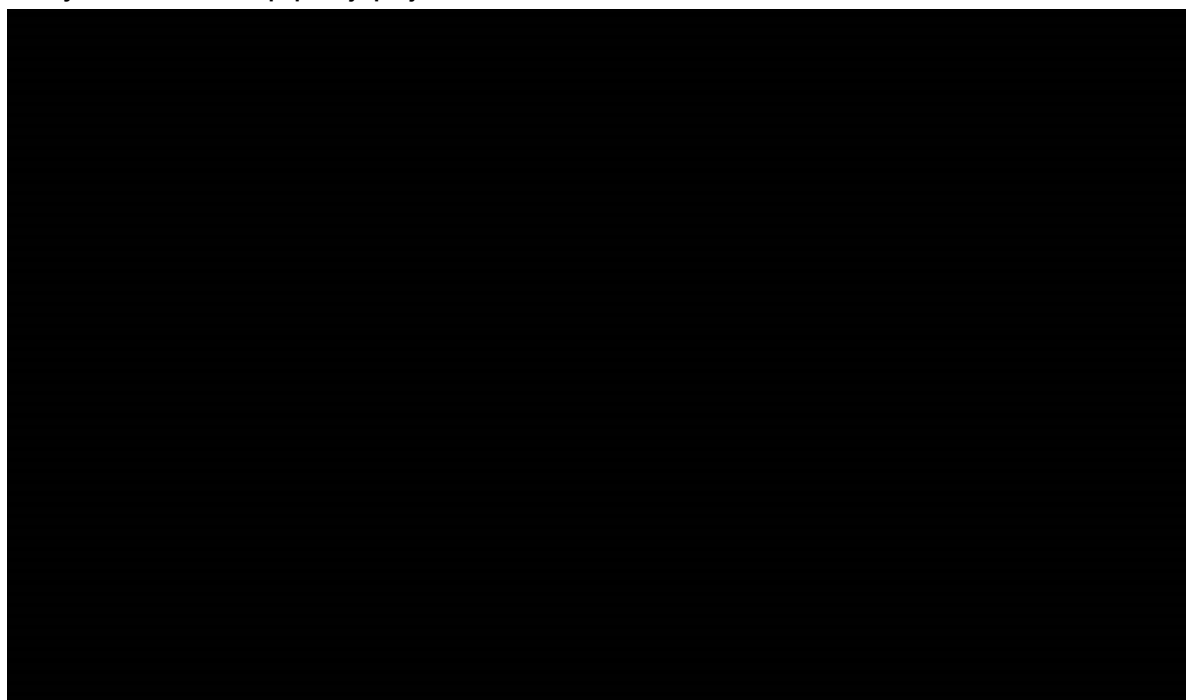
Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP



Wykres 19.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP – bez dostosowania



Wykres 20.**Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP – z dostosowaniem**

W modelu zastosowano bezpośrednie dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 31 tygodni terapii zarówno dla PEMBR + PP, jak i PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie.

Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR

Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu. Porównanie pośrednie przeprowadzone zostało na podstawie wyników badań KN189 i KN024 (szczegółowe informacje dotyczące wyników tych badań zaprezentowano w analizie klinicznej [15]). Uwzględniono wyniki dla indywidualnych pacjentów i przeprowadzono porównanie z dostosowaniem populacji metodą Buchera z uwzględnieniem metody *Inverse Probability of Treatment Weighting*. Zarówno w badaniu KN189 jak i KN024 w przypadku wystąpienia progresji podczas terapii PP / P-CTH dopuszczalna była zmiana terapii na PEMBR. W konsekwencji przeprowadzono porównanie w dwóch wariantach: z dostosowaniem do zmiany terapii w ramieniu PP i bez takiego dostosowania.

Poniżej zaprezentowano wyniki porównania pośredniego (Tabela 14).

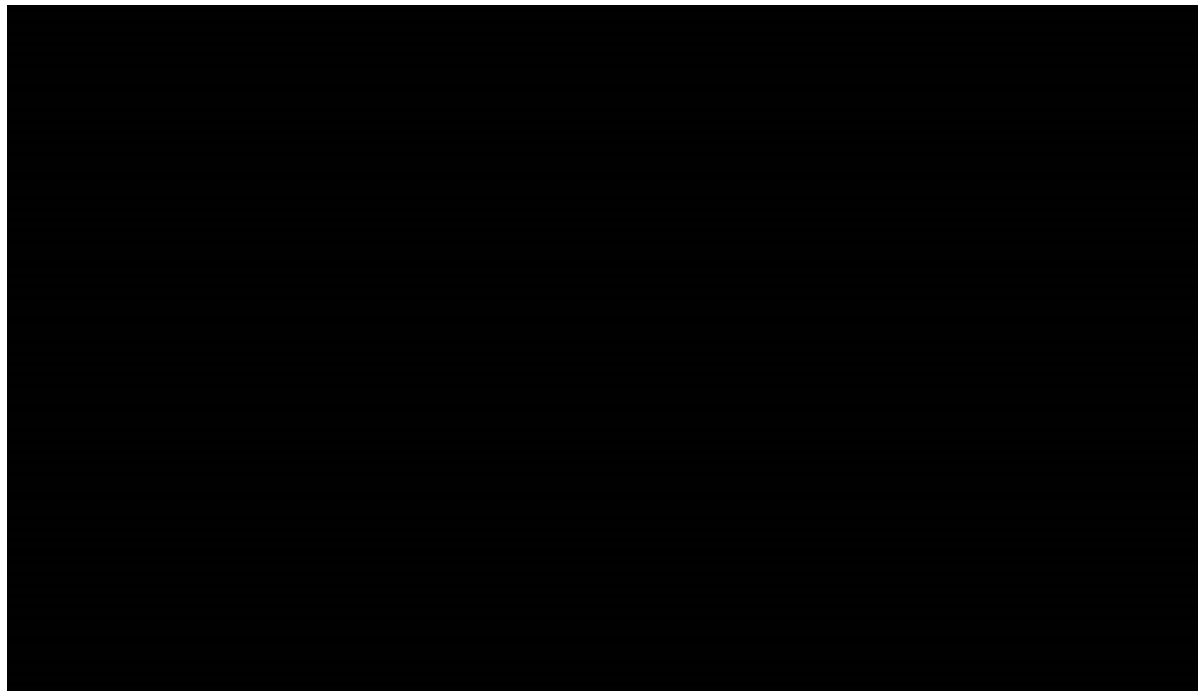
Tabela 14.**Współczynnik HR dla OS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR**

	PEMBR + PP vs PP	PEMBR vs P-CTH	PEMBR + PP vs PEMBR
HR (z dostosowaniem)	0,37 [0,20; 0,66]	0,46 [0,22; 0,97]	0,80 [0,40; 1,58]
HR (bez dostosowania)	0,42 [0,25; 0,69]	0,64 [0,41; 0,98]	0,65 [0,33; 1,28]

Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie (Wykres 21).

Wykres 21.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych



3.2.2.3. Ekstrapolacja w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do krzywych z badania KN189 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

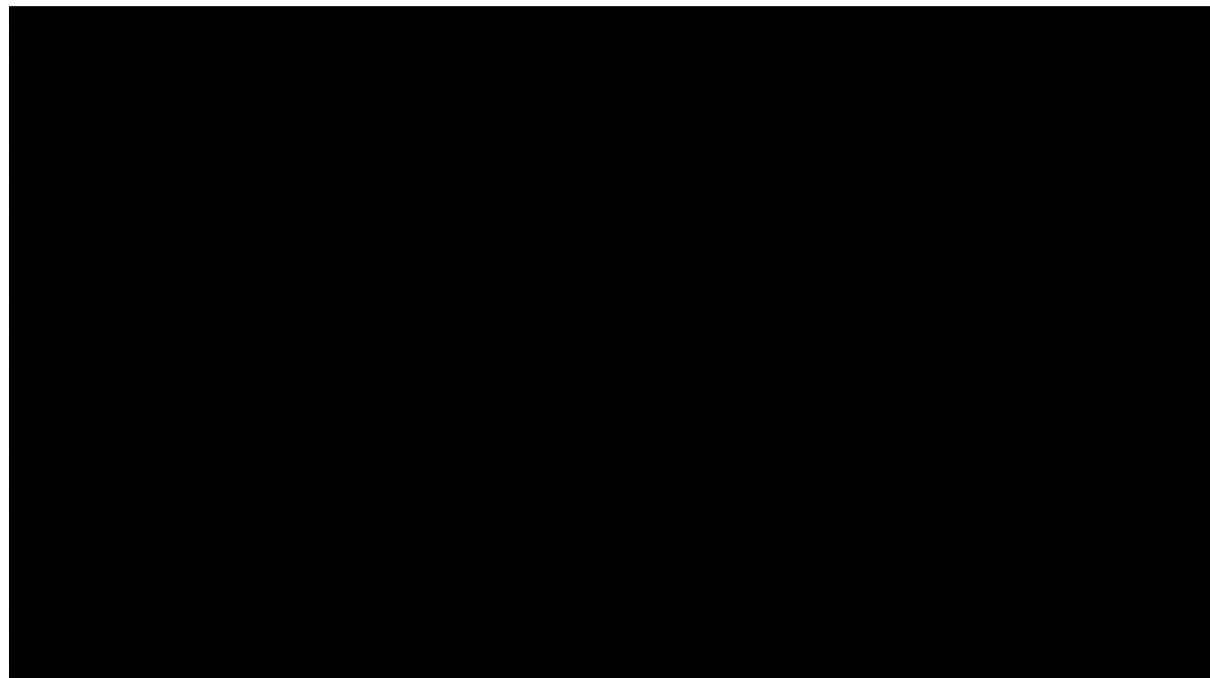
Podobnie jak w przypadku modelowania PFS dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% przyjęto ten sam rodzaj krzywych do ekstrapolacji OS jak dla populacji ogólnej (krzywe wykładnicze) w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obu populacjach i biorąc pod uwagę współczynniki AIC i BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych parametrycznych. W przypadku ramienia PP (z dostosowaniem) uwzględnienie dla OS krzywej uogólnionej Gamma (najlepiej dopasowanej krzywej parametrycznej ekstrapolującej krzywą Kaplana-Meiera) byłoby wysoce niewiarygodne, gdyż krzywa ta [REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących OS w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (Tabela 15), a na wykresach poniżej przedstawiono rozważane krzywe (Wykres 22, Wykres 23, Wykres 24).

Tabela 15.
Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

	PEMBR + PP		PP – z dostosowaniem		PP – bez dostosowania	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	183,5	186,1	69,6	71,0	128,2	129,9
Weibulla	184,9	190,2	71,5	74,4	129,9	133,3
Log-normalna	184,1	189,4	70,2	73,1	128,3	131,7
Log-logistyczna	184,6	189,9	71,1	74,0	129,1	132,6
Gomperta	183,8	189,1	71,4	74,3	128,1	131,6
Uogólniona Gamma	186,1	194,1	64,8	69,1	129,8	135,0

Wykres 22.
Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP



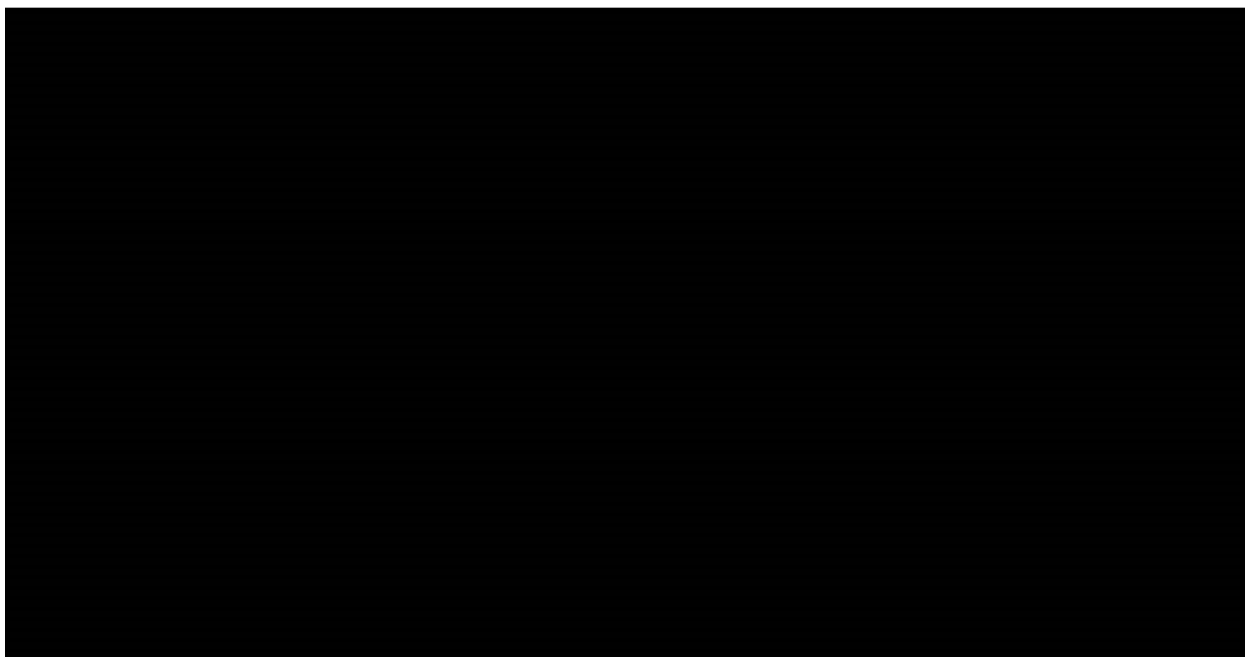
Wykres 23.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP – bez dostosowania

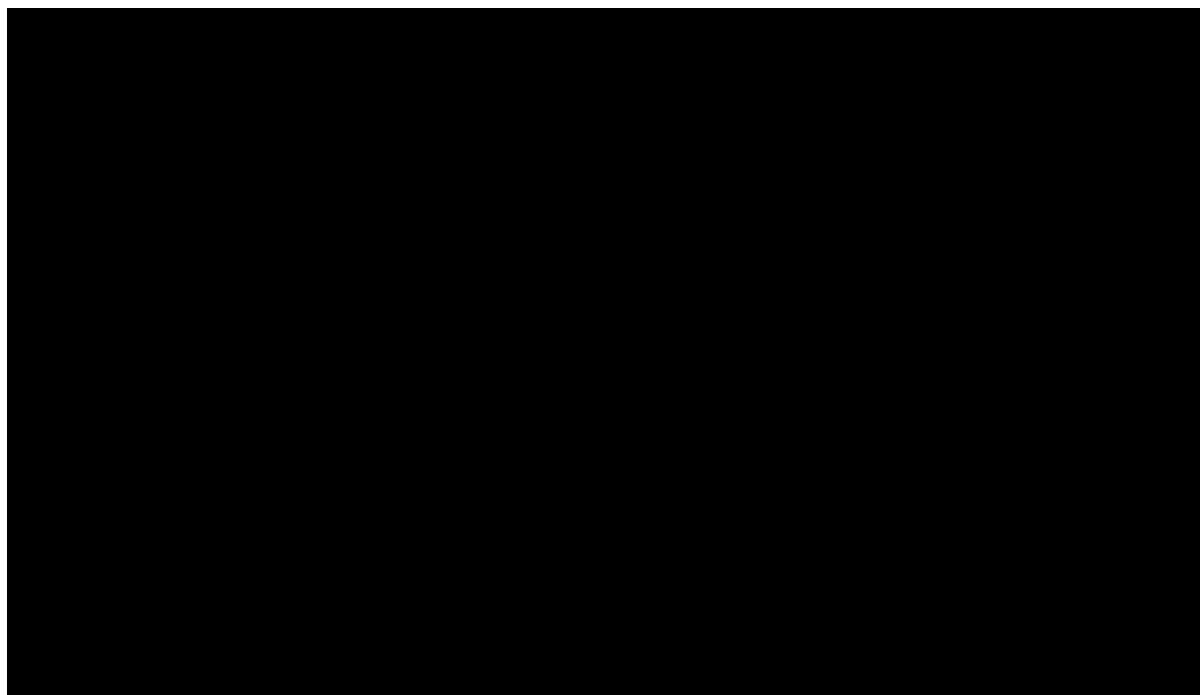


Wykres 24.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP – z dostosowaniem



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie (Wykres 25). W modelu zastosowano bezpośrednie dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 31 tygodni terapii zarówno dla PEMBR + PP jak i PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie.

Wykres 25.**Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych****3.2.2.4. Ekstrapolacja w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do krzywych z badania KN189 – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

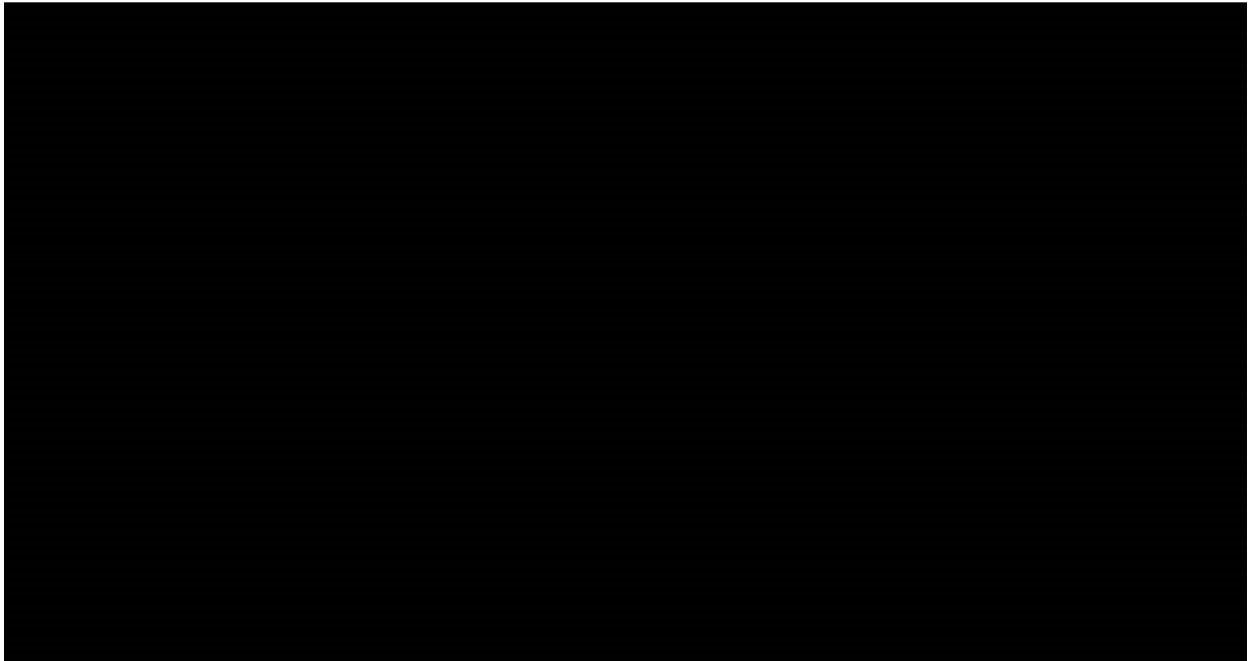
Podobnie jak w przypadku modelowania PFS dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% przyjęto ten sam rodzaj krzywych do ekstrapolacji OS jak dla populacji ogólnej (krzywe wykładnicze) w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obu populacjach i biorąc pod uwagę współczynniki AIC i BIC dla dopasowania poszczególnych krzywych parametrycznych. W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących OS w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% (Tabela 16), a na wykresach poniżej przedstawiono rozważane krzywe (Wykres 26, Wykres 27, Wykres 28).

Tabela 16.**Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

	PEMBR + PP		PP – z dostosowaniem		PP – bez dostosowania	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	254,2	256,8	88,0	89,6	118,9	120,6
Weibulla	256,0	261,2	89,9	93,0	120,1	123,4
Log-normalna	255,8	261,0	90,1	93,2	120,4	123,7
Log-logistyczna	255,7	260,9	90,0	93,1	120,3	123,6
Gompertza	256,2	261,4	90,0	93,1	120,7	124,1
Uogólniona Gamma	257,6	265,4	91,9	96,6	121,9	126,9

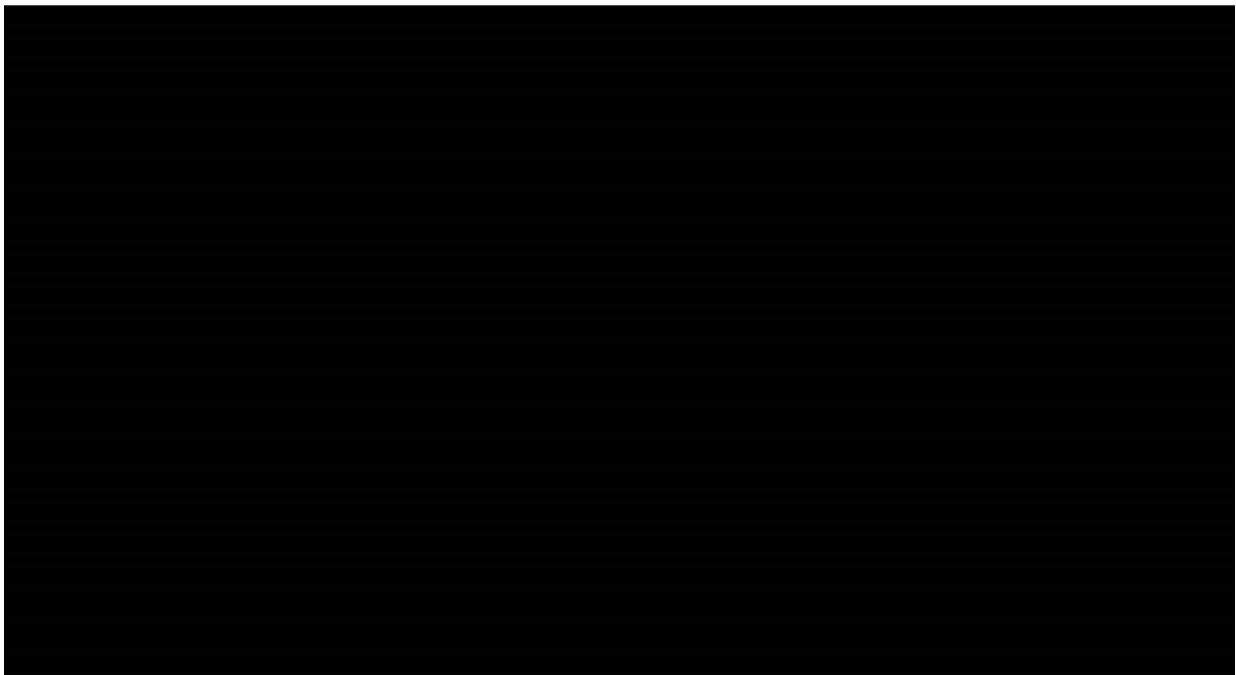
Wykres 26.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + PP



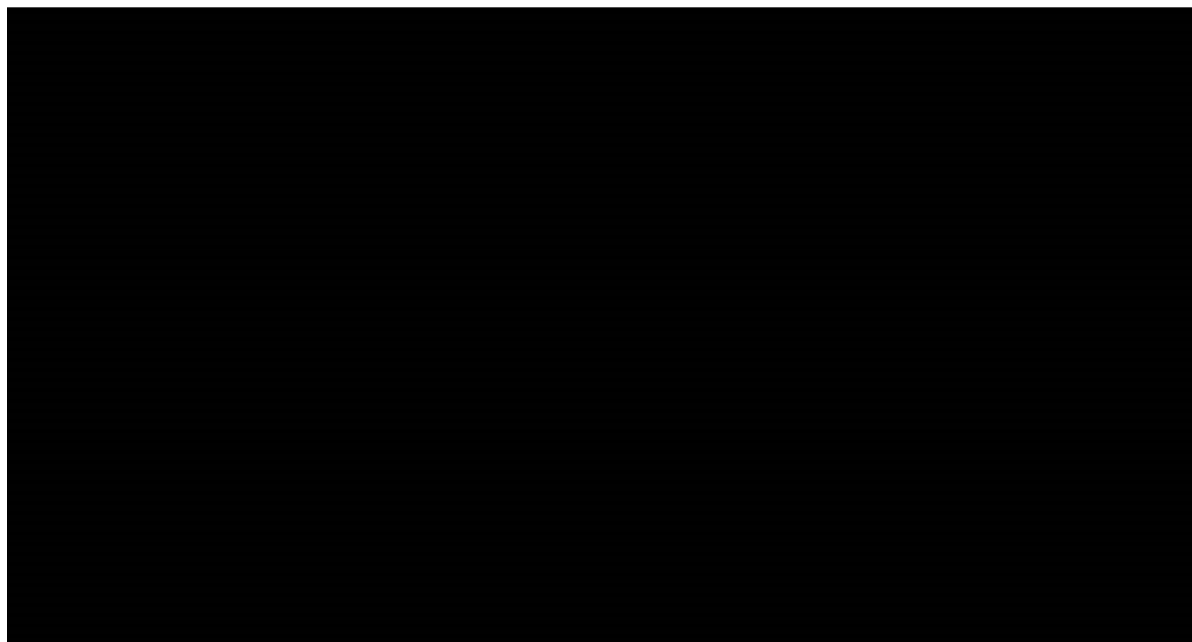
Wykres 27.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PP – bez dostosowania



Wykres 28.

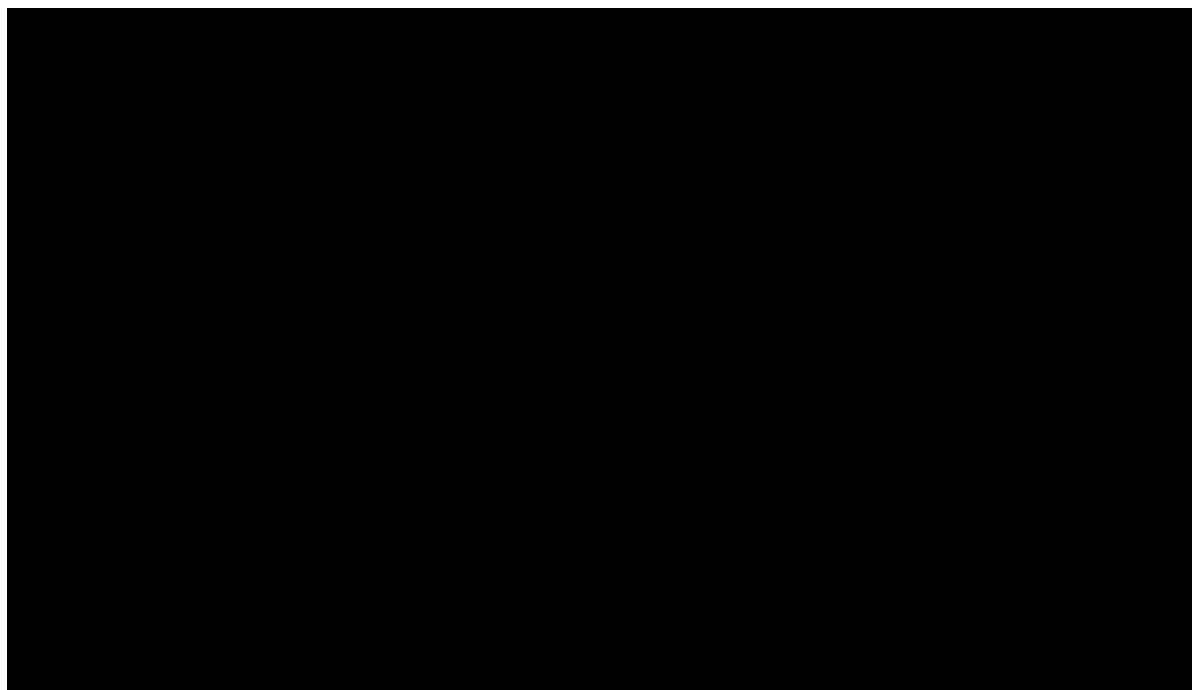
Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PP – z dostosowaniem



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe OS przyjęte w analizie (Wykres 29). W modelu zastosowano bezpośrednie dane z krzywych Kaplana-Meiera przez pierwsze 31 tygodni terapii zarówno dla PEMBR + PP jak i PP, zaś krzywe parametryczne zastosowano po tym okresie.

Wykres 29.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych



3.2.2.5. Modelowanie z uwzględnieniem danych epidemiologicznych z SEER

W ramach ekstrapolacji OS uwzględniono dodatkowo dane z programu *U.S. Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER). Uwzględniono dane z lata 1992-2014 dla przerzutowego nieplaskonablonkowego NDRP. Średni czas od diagnozy zaawansowanego NDRP w badaniu KN189 wyniósł 2 miesiące. W konsekwencji uwzględniono dane z bazy SEER rozpoczynając od okresu 2 miesiące od diagnozy. Dostępne dane pozwoliły na określenie przeżycia w okresie obserwacji wynoszącym 16 lat.

W badaniu KN189 dla 67 pacjentów w ramieniu PP dostępne były dane dot. przeżycia dla okresu co najmniej 12 miesięcy, natomiast jedynie dla kilku pacjentów dostępne były dane dla okresu powyżej 15 miesięcy.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące przeżycia dla terapii PP dla okresu powyżej 12 miesięcy wynikające z dopasowanej krzywej parametrycznej (krzywa wykładnicza, por. rozdz. 3.2.2.1) oraz wynikające z analizy bazy SEER (Tabela 17).

Tabela 17.
Porównanie przeżycia wynikającego z dopasowanej krzywej parametrycznej i bazy SEER (PP)

Rok	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Odsetek żyjących na początku roku	
	Krzywa parametryczna	SEER	Krzywa parametryczna	SEER
2	████	47,6%	████	50,0%
3	████	39,7%	████	26,2%
4	████	33,2%	████	15,8%
5	████	27,9%	████	10,6%
6	████	19,9%	████	7,6%
7	████	19,3%	████	6,1%
8	████	17,8%	████	4,9%
9	████	13,8%	████	4,0%
10	████	17,2%	████	3,5%
11	████	11,4%	████	2,9%
12	████	9,0%	████	2,6%
13	████	12,0%	████	2,3%
14	████	9,1%	████	2,0%
15	████	6,9%	████	1,9%
16	████	9,4%	████	1,7%



[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 18.
6-miesięczne prawdopodobieństwa zgonu i ryzyka względne dla PEMB + PP vs PP w KN189

Miesiące	6-miesięczne prawdopodobieństwo zgonu		Ryzyko względne
	PEMB + PP	PP	
Populacja ogólna			
1-6	[Redacted]	[Redacted]	0,53 [0,39; 0,74]
7-12	[Redacted]	[Redacted]	0,58 [0,40; 0,83]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%			
1-6	[Redacted]	[Redacted]	0,45
7-12	[Redacted]	[Redacted]	0,50 [0,26; 0,93]
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%			
1-6	[Redacted]	[Redacted]	0,82
7-12	[Redacted]	[Redacted]	0,41 [0,22; 0,79]

Miesiące	6-miesięczne prawdopodobieństwo zgonu		Ryzyko względne
	PEMB + PP	PP	
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%			
1-6	■	■	0,58
7-12	■	■	0,90 [0,45; 1,81]

Tabela 19.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu – lata 2-5

Rok	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	PEMB + PP	PP
Populacja ogólna		
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%		
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
2	■	■
3	■	■
4	■	■
5	■	■

Krzywą OS dla PEMBR w okresie pierwszych 5 lat wyznaczono na podstawie krzywej PEMBR + PP i HR zgodnie z założeniami opisanymi w rozdz. 3.2.2.2.

Po upływie 5 lat założono, że prawdopodobieństwo zgonu jest jednakowe niezależnie od stosowanej terapii. W konsekwencji, zarówno dla PEMBR + PP jak i dla PP oraz PEMBR przyjęto roczne prawdopodobieństwa zgonu z bazy SEER (Tabela 17).

W badaniu KN010 dla 2. linii terapii przerzutowego NDRP zaobserwowano, że korzyść związana ze stosowaniem PEMBR w porównaniu z docetakselem w zakresie OS utrzymuje się co najmniej przez 3 lata. W konsekwencji przyjęte założenie o utrzymującej się korzyści z zastosowania PEMBR w okresie 5 lat w przypadku terapii w 1. linii wydaje się uzasadnione.

3.2.2.6. Podsumowanie

W analizie podstawowej uwzględniono krzywe Kaplana-Meiera dla OS na podstawie KN189 (pierwsze 12 miesięcy) i bazy SEER (po 12 miesiącach). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono następujące warianty:

- krzywe parametryczne zgodnie z analizą przedstawioną w rozdz. 3.2.2.1 i 3.2.2.2 dla okresu do 5 lat i prawdopodobieństwa z bazy SEER po 5 latach
- krzywe parametryczne zgodnie z analizą przedstawioną w rozdz. 3.2.2.1 i 3.2.2.2 dla całego horyzontu analizy.

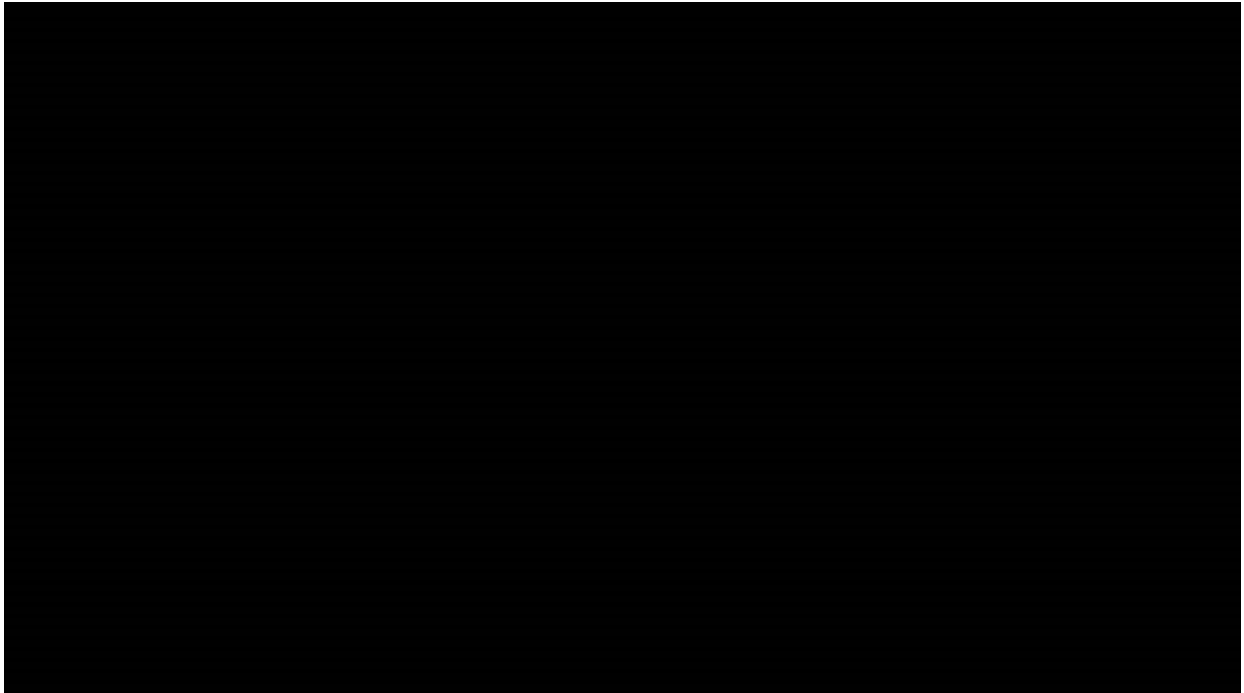
W poniższej tabeli zestawiono przyjęte założenia w zakresie modelowania OS (Tabela 20).

Tabela 20.
Przeżycie całkowite – podsumowanie

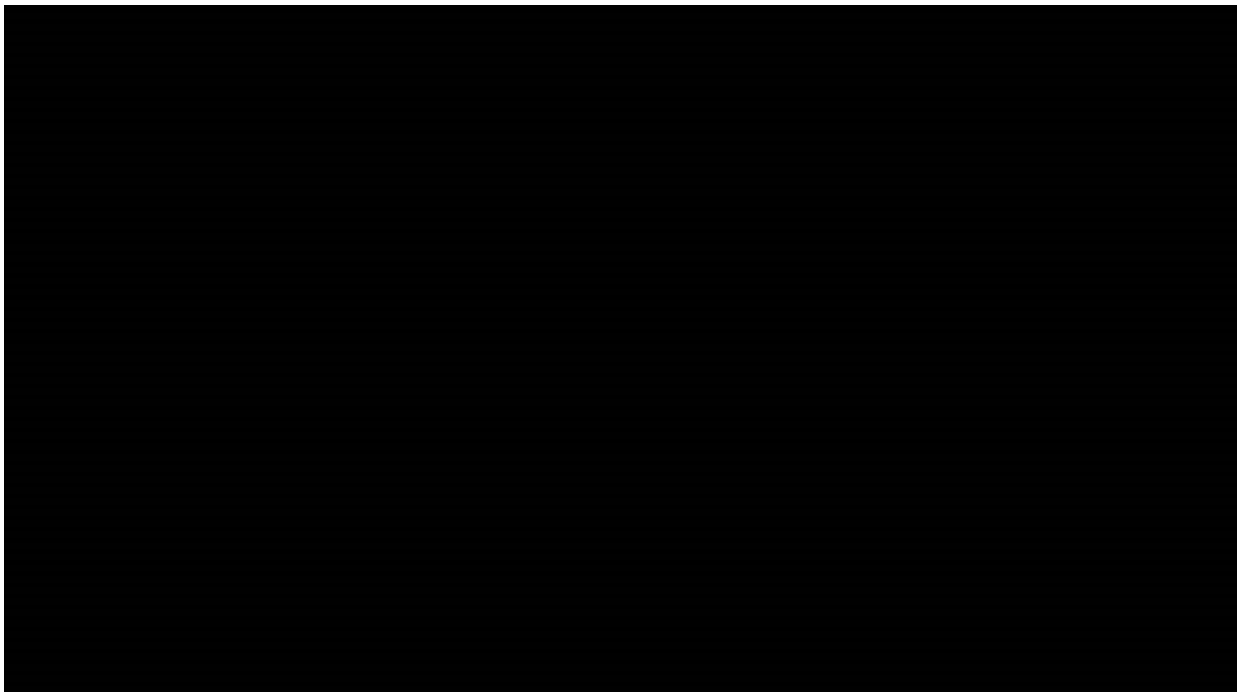
Wariant	PEMBR + PP	PP	Krzywa parametryczna vs SEER	Dostosowanie dla PP	PEMBR + PP vs PEMBR HR (subpopulacja PD-L1 TPS \geq 50%)
Analiza podstawowa (dane SEER po 1. roku)	Punkt odcięcia: 52 Krzywa KM	Punkt odcięcia: 52 Krzywa KM	SEER po 1. roku	Nie dotyczy	0,80
Scenariusz 4a (dane SEER po 5 latach)	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	SEER po 5 latach	Nie dotyczy	0,80
Scenariusz 4b (z dostosowaniem dla PP)	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	Bez uwzgl. SEER	Tak	0,80
Scenariusz 4c (bez dostosowania dla PP)	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	Punkt odcięcia: 31 Krzywa wykładnicza	Bez uwzgl. SEER	Nie	0,65

Na poniższych wykresach zestawiono krzywe dla OS przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 30, Wykres 31, Wykres 32, Wykres 33).

Wykres 30.
Przeżycie całkowite – populacja ogólna – analiza podstawowa

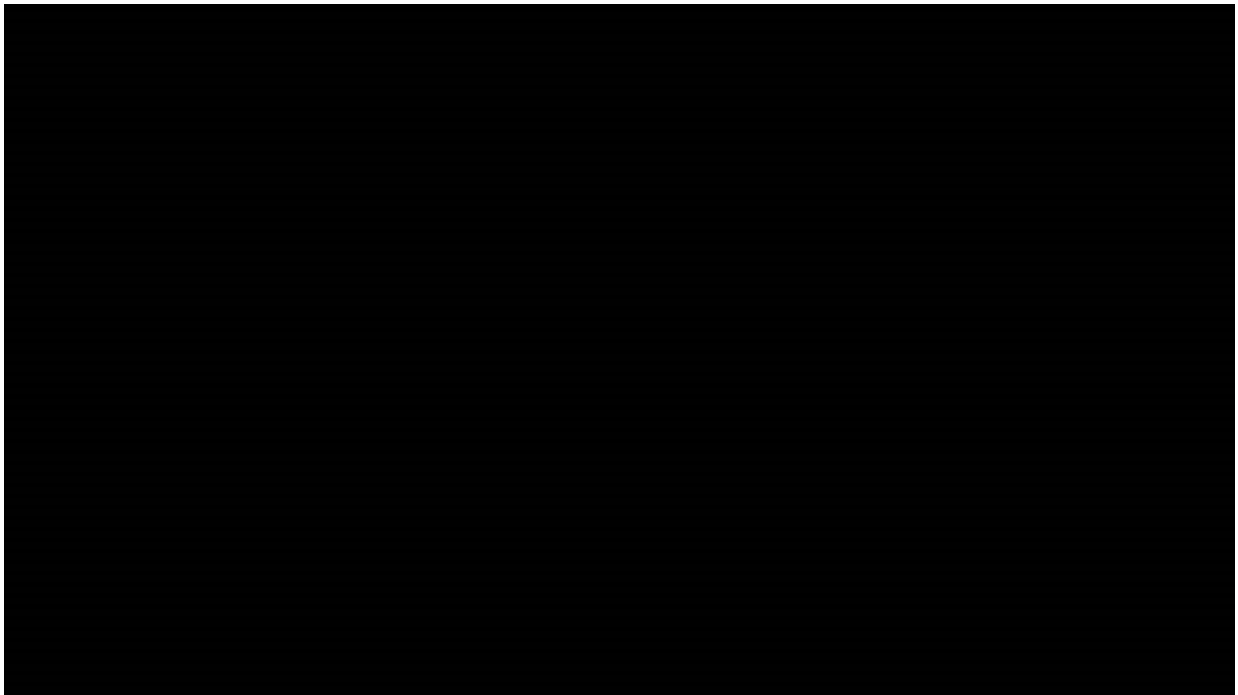


Wykres 31.
Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – analiza podstawowa



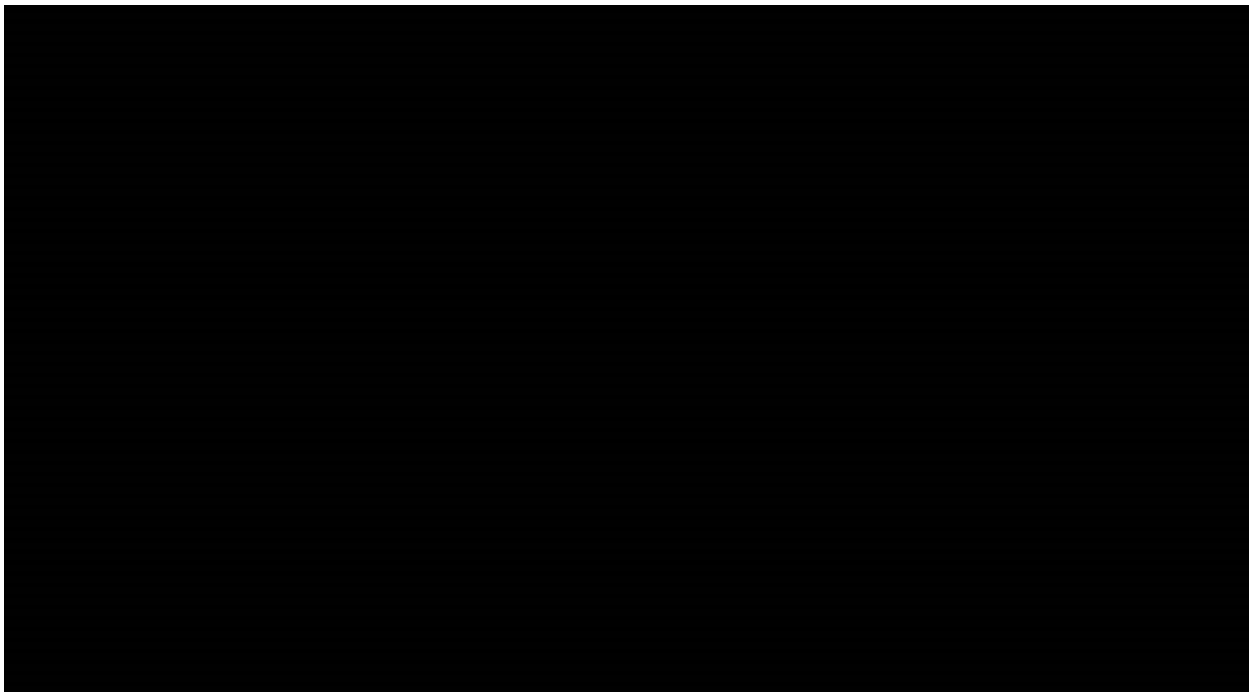
Wykres 32.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie



Wykres 33.

Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – dane przyjęte w analizie



Dodatkowo, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto jednakową

skuteczność porównywanych schematów w zakresie OS (scenariusz 6). Takie podejście jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT.

3.2.3. Czas trwania leczenia (ToT)

W badaniu KN189 pacjenci mogli przerwać terapię m.in. w przypadku nietolerancji leczenia lub progresji choroby. W przypadku progresji niektórzy pacjenci kontynuowali terapię pembrolizumabem oraz osiągnęli z tym związane efekty zdrowotne. W związku z tym w analizę podstawowej uwzględniono dane odnośnie czasu trwania leczenia w celu dokładniejszego oszacowania kosztów związanych z terapią. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym czas trwania leczenia modelowano z zastosowaniem krzywej PFS.

Biorąc pod uwagę fakt, iż [] pacjentów stosowało terapię PEMBR + PP w czasie zakończenia badania, do krzywych ToT dopasowano modele parametryczne.

3.2.3.1. Populacja ogólna

PEMBR + PP

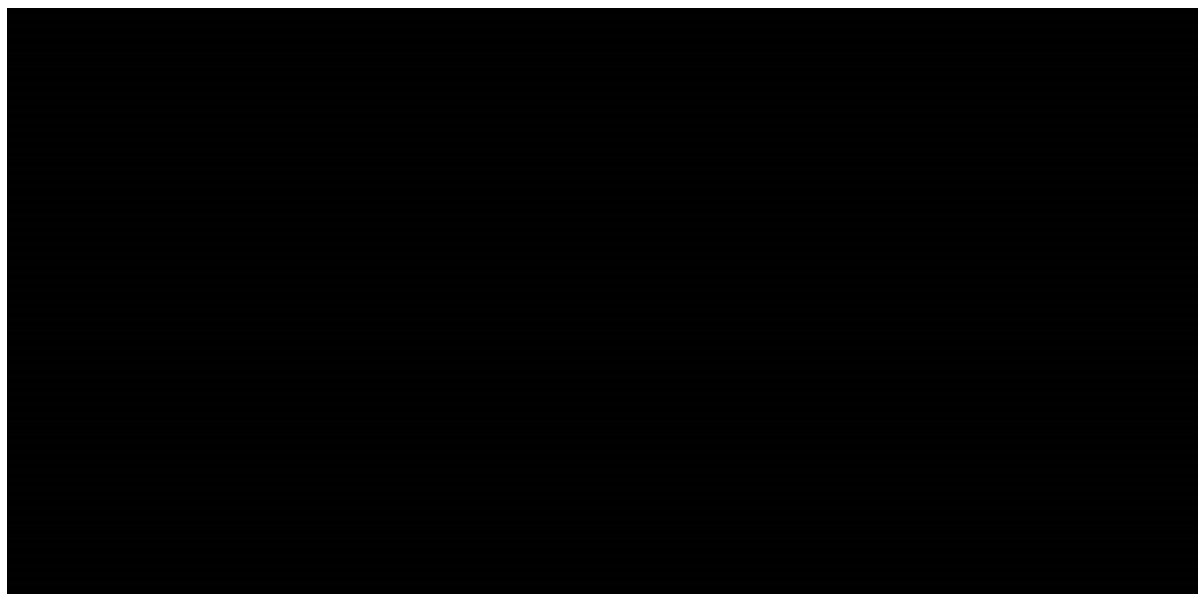
W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących ToT dla PEMBR + PP (Tabela 21).

Tabela 21.
Współczynniki AIC i BIC – ToT – populacja ogólna – PEMBR + PP

Krzywa	PEMB + PP	
	AIC	BIC
Wykładnicza	2620,7	2624,7
Weibulla	2621,1	2629,2
Log-normalna	2683,0	2691,0
Log-logistyczna	2638,1	2646,1
Gompertza	2622,7	2630,7
Uogólniona Gamma	2619,5	2631,5

Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej wykładniczej. Również wizualna ocena tej krzywej wskazuje, że stanowi ona wiarygodną ekstrapolację ToT (Wykres 34).

Wykres 34.
Czas trwania leczenia – populacja ogólna – PEMBR + PP



Maksymalny czas terapii PP w schemacie PEMBR + PP wynosi 4 cykle, tj. 12 tygodni. W badaniu KN189 po zakończeniu 4 cykli terapii PEMBR + PP pacjenci stosowali schemat PEMBR + P, tj. PEMBR w skojarzeniu z PMX w ramach terapii podtrzymującej, co uwzględniono w niniejszej analizie.

W analizie podstawowej nie ograniczono czasu trwania leczenia PEMBR w schemacie PEMBR + PP. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu ograniczenia czasu trwania terapii PEMBR do 2 lat, zgodnie z protokołem badania KN189.

PP

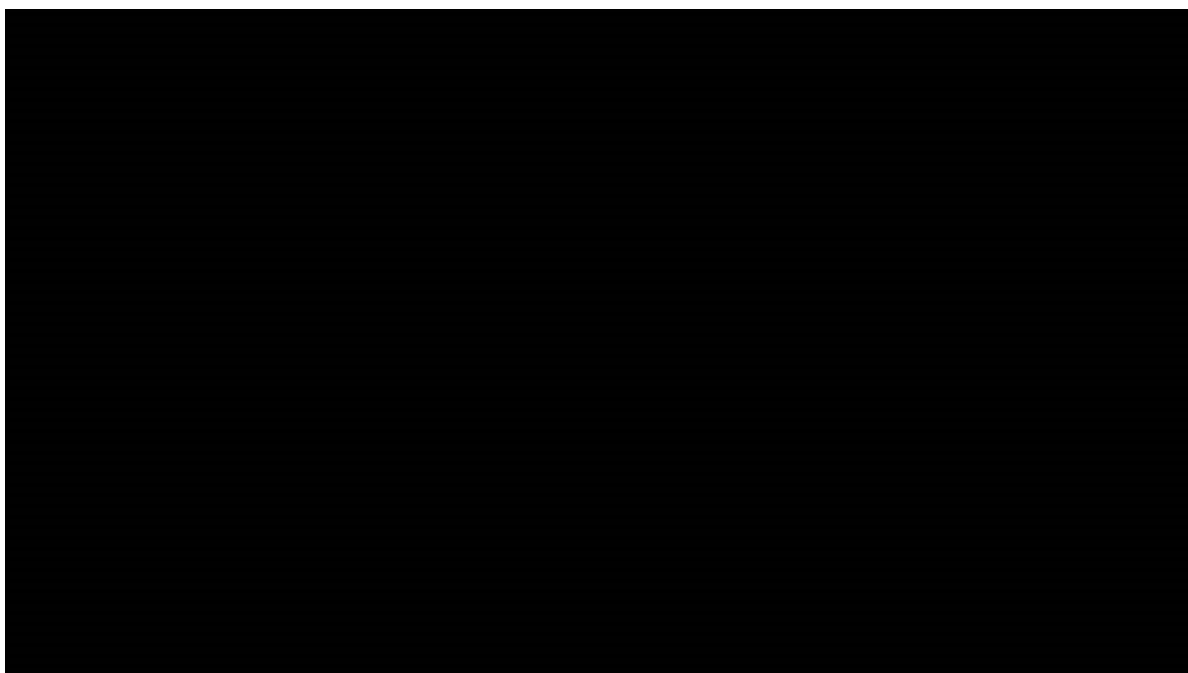
W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących ToT dla PP (Tabela 22).

Tabela 22.
Współczynniki AIC i BIC – ToT – populacja ogólna – PP

Krzywa	PP	
	AIC	BIC
Wykładnicza	1445,8	1449,1
Weibulla	1441,9	1448,5
Log-normalna	1485,3	1491,9
Log-logistyczna	1461,1	1467,7
Gompertza	1446,0	1452,7
Uogólniona Gamma	1440,5	1450,4

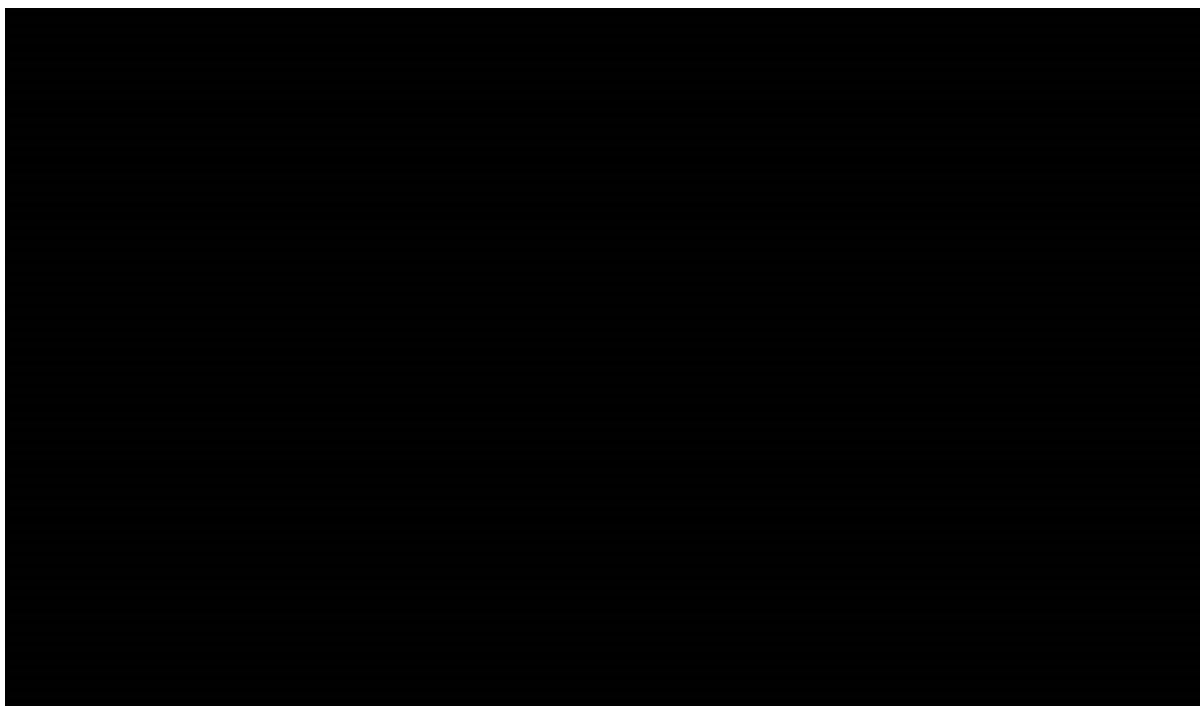
Na podstawie współczynników AIC i BIC najlepsze dopasowanie uzyskano dla krzywej Weibulla. Wizualna ocena wskazuje jednak, że lepiej dopasowana do krzywej Kaplana-Meirera jest krzywa Gomperta, w szczególności w okresie od 10. do 40. tygodnia. Maksymalny czas terapii PP określono na 4 cykli, tj. 12 tygodni, zgodnie z protokołem badania KN189. W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości otrzymywania po zakończeniu 4 cykli PP terapii podtrzymującej PMX ze względu na brak finansowania PMX w takim wskazaniu w Polsce. W konsekwencji istotna jest jakość dopasowania w okresie pierwszych 12 tygodni. W konsekwencji krzywa Gomperta została uwzględniona w analizie podstawowej dla populacji ogólnej.

Wykres 35.
Czas trwania leczenia – populacja ogólna – PP



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe ToT przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 36).

Wykres 36.
Czas trwania leczenia – populacja ogólna – analiza podstawowa



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono możliwość stosowania pemetreksedu w terapii podtrzymującej w ramieniu PP.

3.2.3.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

Porównanie PEMBR + PP vs PP

W ramach analizy dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$, podobnie jak w przypadku PFS i OS, przyjęto te same rodzaje krzywych parametrycznych jak dla populacji ogólnej, tj. krzywą wykładniczą dla PEMBR + PP i krzywą Gompertza dla PP w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obydwu populacjach. Pomimo, że wartości współczynników AIC i BIC nie były najniższe dla krzywej Gompertza dla PP, to różnice w przebiegu tej krzywej i krzywej wykładniczej (tj. krzywej z najlepszym dopasowaniem) były niewielkie (Wykres 38).

Poniżej zestawiono wartości współczynników AIC i BIC (Tabela 23) oraz wykresy rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 37, Wykres 38).

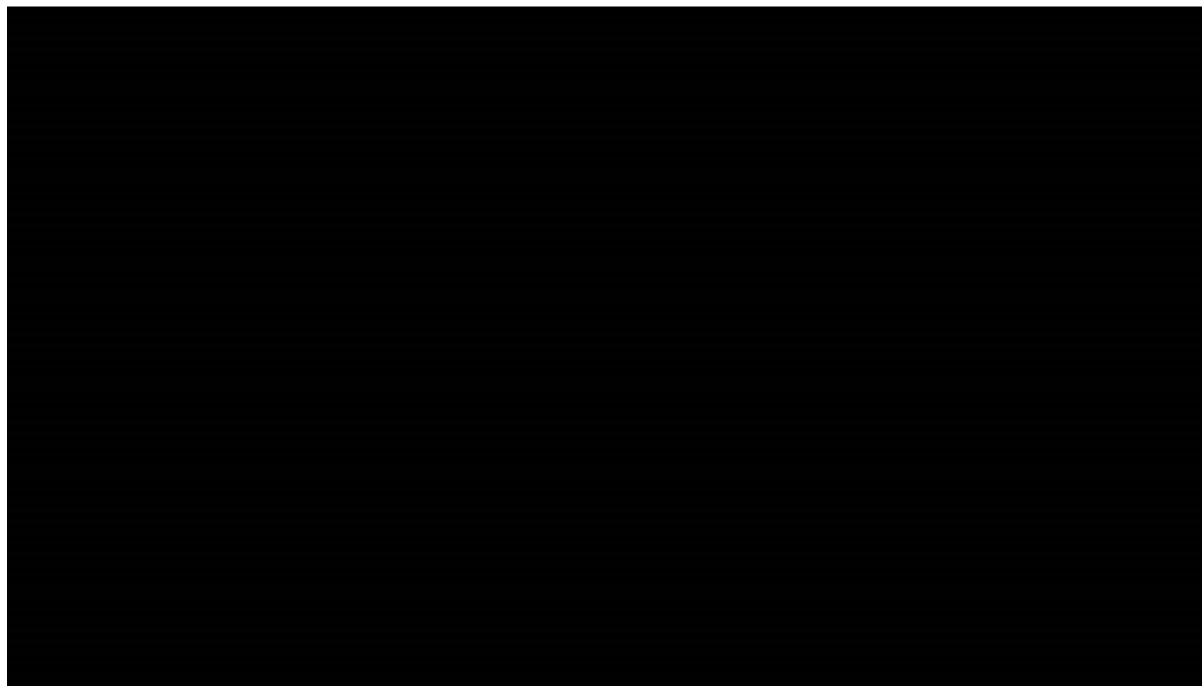
Tabela 23.
Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$

	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	756,9	759,8	486,4	488,6

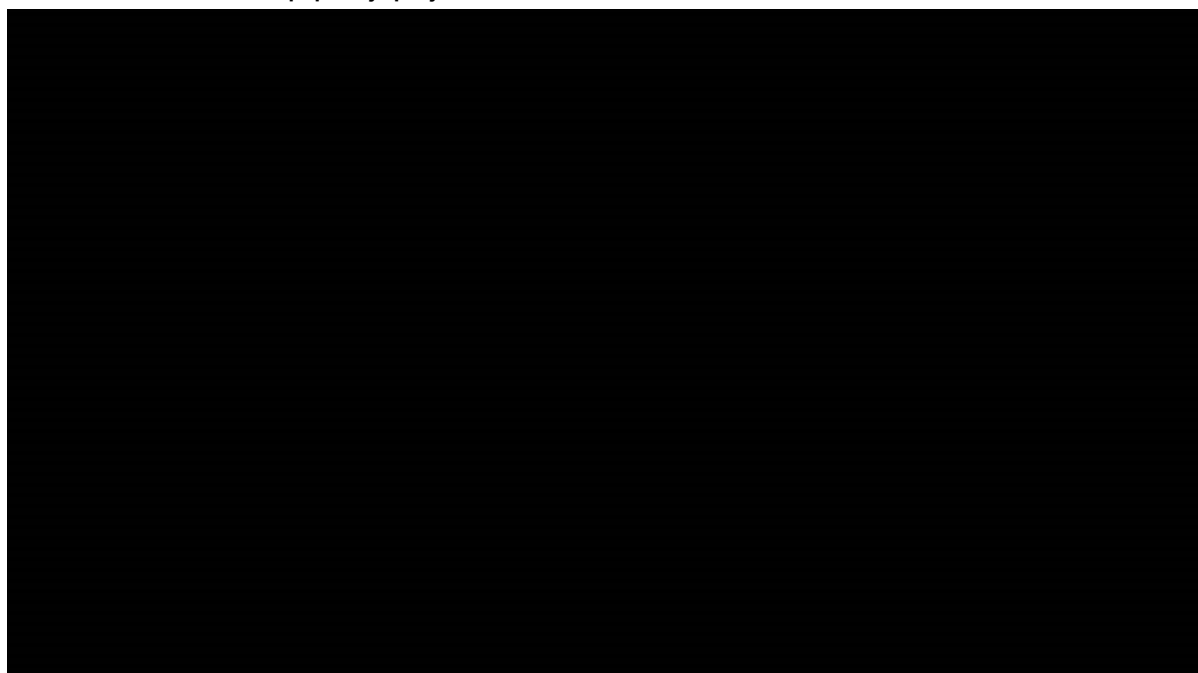
	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibulla	758,2	763,9	485,5	489,9
Log-normalna	775,3	781,1	502,5	507,0
Log-logistyczna	762,0	767,8	493,2	497,7
Gompertza	758,9	764,6	487,1	491,5
Uogólniona Gamma	758,9	767,5	485,9	492,6

Wykres 37.

Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP

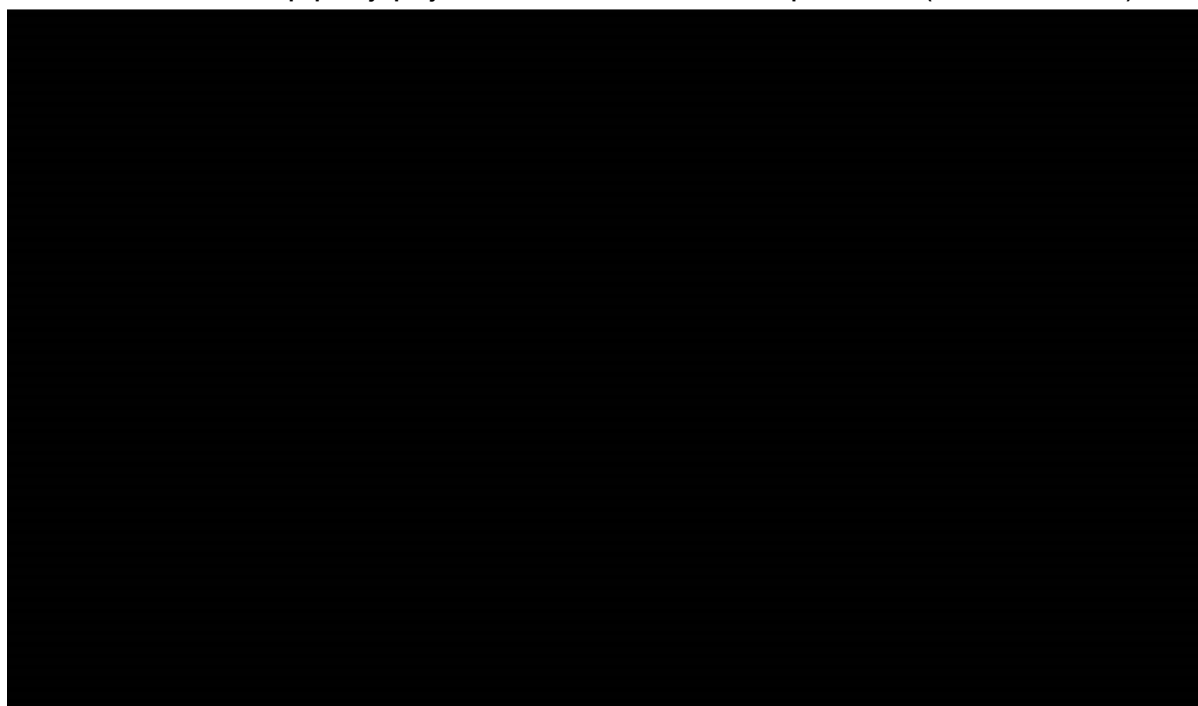


Wykres 38.
Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP



Na poniższym wykresie zestawiono krzywe ToT przyjęte w analizie podstawowej (Wykres 39). Krzywe parametryczne zastosowano w pełnym horyzoncie analizy.

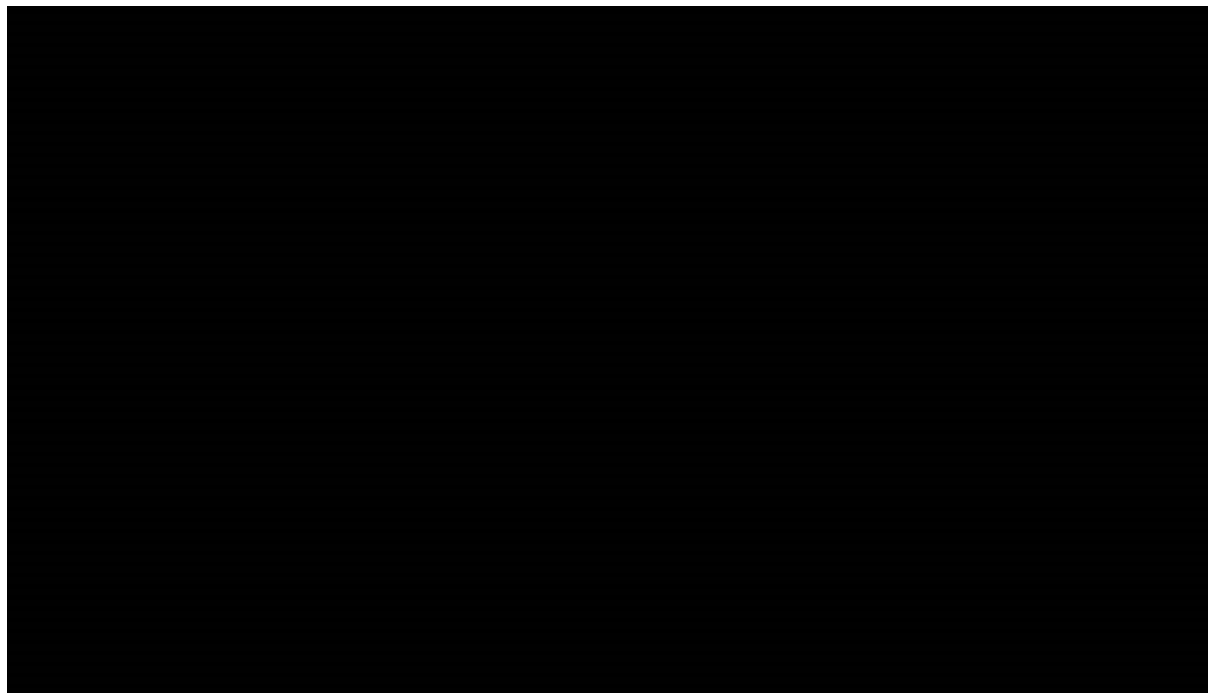
Wykres 39.
Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – analiza podstawowa (PEMBR + PP vs PP)



Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla ToT dla PEMBR na podstawie badania KN024 oraz krzywą PFS dla PEMBR przyjętą w niniejszej analizie (Wykres 40).

Wykres 40.
Porównanie krzywych PFS i ToT dla PEMBR w monoterapii



Zestawienie wskazuje, że krzywa ToT w okresie od 39. do 103. tygodnia jest znacznie wyżej niż krzywa PFS. W konsekwencji uwzględnienie krzywej wprost z badania (jak również krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera) prowadziłoby do zawyżenia kosztów PEMBR w monoterapii, gdyż zgodnie z programem lekowym B.6 terapia PEMBR może być kontynuowana jedynie do progresji choroby. W celu zachowania spójności z programem lekowym w porównaniu PEMBR + PP vs PEMBR modelowano czas trwania leczenia przy pomocy krzywych PFS.

3.2.3.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących ToT w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (Tabela 24) oraz wykresy rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 41, Wykres 42).

Tabela 24.
Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

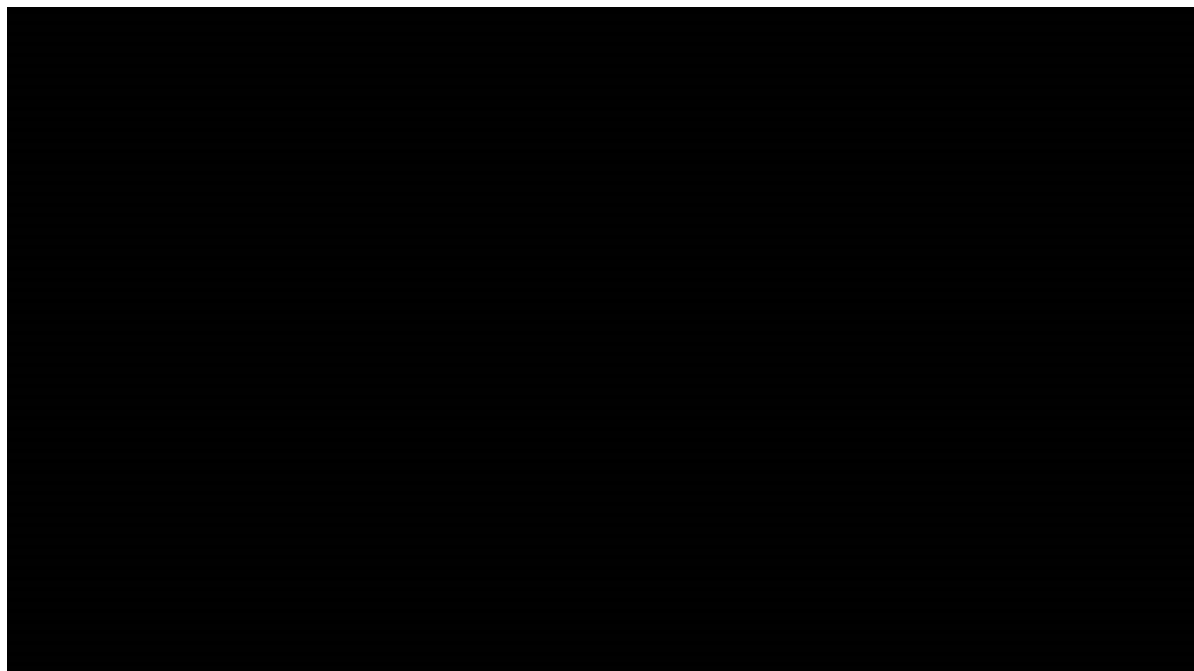
	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	799,1	801,9	399,5	401,6
Weibulla	799,1	804,8	399,6	403,8
Log-normalna	812,8	818,5	409,6	413,7
Log-logistyczna	801,7	807,4	403,2	407,3
Gompertza	799,4	805,1	400,6	404,7
Uogólniona Gamma	800,8	809,4	401,1	407,3

Wykres 41.
Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP



Wykres 42.

Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP



W analizie przyjęto krzywą wykładniczą dla PEMBR + PP i krzywą Gompertza dla PP w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obydwu populacjach. Pomimo, że wartości współczynników AIC i BIC nie były najniższe dla krzywej Gompertza dla PP, to różnice w przebiegu tej krzywej i krzywej wykładniczej (tj. krzywej z najlepszym dopasowaniem) były niewielkie (Wykres 42). Krzywe parametryczne zastosowano w pełnym horyzoncie analizy. Na poniższym wykresie zestawiono krzywe ToT przyjęte w analizie dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (Wykres 43).

Wykres 43.**Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie****3.2.3.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

W poniższej tabeli zestawiono wartości współczynników AIC i BIC dla poszczególnych krzywych ekstrapolujących ToT w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% (Tabela 25) oraz wykresy rozważanych krzywych parametrycznych (Wykres 44, Wykres 45).

Tabela 25.**Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%**

	PEMBR + PP		PP	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładnicza	905,9	908,8	455,6	457,7
Weibulla	907,6	913,3	456,0	460,3
Log-normalna	943,6	949,3	471,0	475,3
Log-logistyczna	923,4	929,1	464,7	469,0
Gompertza	904,4	910,0	457,6	461,8
Uogólniona Gamma	903,8	912,3	454,9	461,3

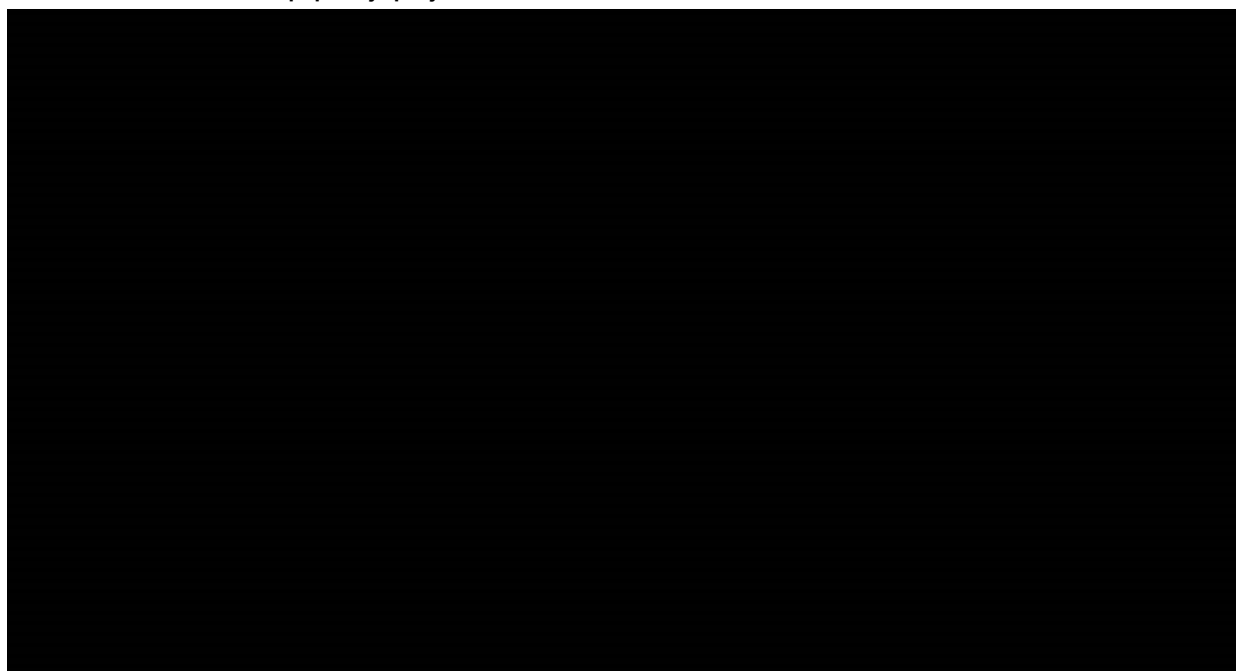
Wykres 44.

Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + PP



Wykres 45.

Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PP

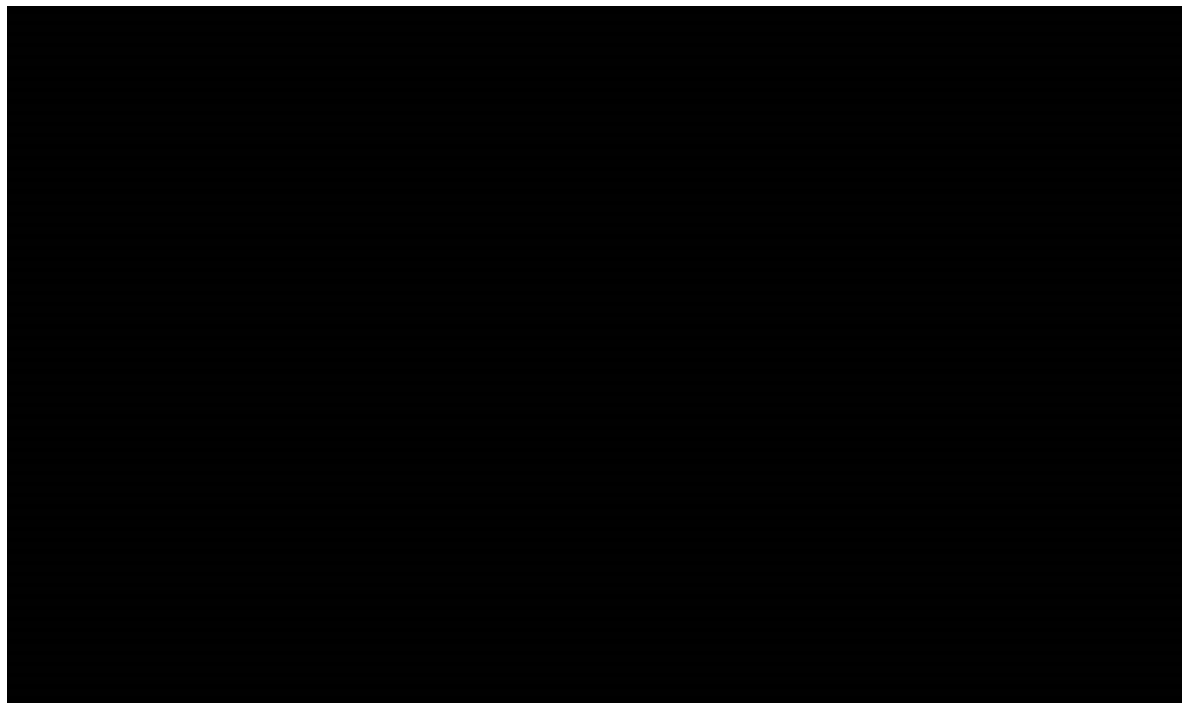


W analizie przyjęto krzywą wykładniczą dla PEMBR + PP i krzywą Gompertza dla PP w celu zachowania spójności sposobów modelowania analizowanej zmiennej w obydwu populacjach. Pomimo, że wartości współczynników AIC i BIC nie były najniższe dla krzywej Gompertza dla PP, to różnice w przebiegu tej krzywej i krzywej wykładniczej (tj. krzywej z najlepszym dopasowaniem) były niewielkie (Wykres 45). Krzywe parametryczne zastosowano w pełnym horyzoncie analizy. Na

poniższym wykresie zestawiono krzywe ToT przyjęte w analizie dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS <1% (Wykres 46).

Wykres 46.

Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – dane przyjęte w analizie



3.2.3.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte założenia w zakresie modelowania ToT (Tabela 26).

Tabela 26.

Czas trwania terapii – podsumowanie

Wariant	PEMBR + PP		Komparator	
	Krzywa	Typ krzywej	Krzywa	Typ krzywej
Porównanie PEMBR + PP vs PP				
Analiza podstawowa	ToT	Wykładnicza	ToT	Gompertza
Scenariusz 5	PFS	KM + Log-normalna	PFS	KM + Weibulla
Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR (subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%)				
Analiza podstawowa	PFS	KM + Log-normalna	PFS	Na podstawie HR = 0,69
Scenariusz 3a	PFS	KM + Weibulla	PFS	Na podstawie HR = 0,69

3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie, za autorami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu PEMBR + PP, PP lub PEMBR. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych hiponatremia, gorączka neutropeniczna i zapalenie płuc przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem, w którym wartości te zostały określone na podstawie niepublikowanych danych z badania KN189. Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Tabela 27).

Tabela 27.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	PEMBR + PP (KN189)	PP (KN189)	PEMBR (KN024)
Anemia	16,3%	15,3%	5,8%
Astenia	6,2%	3,5%	0,6%
Biegunka	5,2%	3,0%	3,9%
Duszność	3,7%	5,4%	1,9%
Zmęczenie	5,7%	2,5%	1,9%
Gorączka neutropeniczna	■	■	■
Hiponatremia	■	■	■
Neutropenia	15,8%	11,9%	0,0%
Zapalenie płuc	■	■	■
Małopłytkowość	7,9%	6,9%	0,0%

Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).

3.4. Kolejne linie leczenia

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie danych mające na celu ustalenie rozpowszechnienia leków w I i kolejnych liniach leczenia zgodnego z aktualną sytuacją w Polsce. Nie odnaleziono polskich danych pozwalających na oszacowanie rozpowszechnienia terapii w kolejnych liniach na podstawie jednego źródła. W toku przeszukania odnaleziono jedną publikację, w której raportowano rozpowszechnienie schematów chemioterapii opartych na platynach w pierwszej linii leczenia NDRP w Polsce (publikacja Schnabel 2012 [16]). W publikacji opisano wyniki międzynarodowego badania przeprowadzonego w latach 2009–2011 w różnych państwach europejskich. Wyniki analizy wskazywały na rozbieżności w stosowanych schematach pomiędzy państwami. W związku z tym w ramach analizy przyjęto następujące podejście do danych dotyczących rozpowszechnienia:

- rozpowszechnienie CTH w I linii ustalono w oparciu o polskie dane dotyczące rozpowszechnienia schematów zawierających platyny na podstawie publikacji Schnabel 2012; postępowanie takie wiąże się z założeniem, że wszyscy pacjenci w I linii stosują CTH opartą na platynach; założenie to jest zbieżne z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia NDRP,
- jako że w badaniu Schnabel 2012 nie wyróżniono poszczególnych rodzajów taksanów stosowanych u pacjentów, podział na docetaksel i paklitaksel w obrębie schematów zawierających taksany ustalono w oparciu o dane z badania Barni 2015 [17] (badanie włoskie przeprowadzone w 2010 roku),
- ze względu na fakt, że nie odnaleziono polskich danych dotyczących rozpowszechnienia terapii kolejnych linii, w analizie założono rozpowszechnienie na podstawie włoskiego badania Gridelli 2011 [18], jedynego badania, w którym raportowano dane dla trzech kolejnych linii leczenia NDRP.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 r. [3] w pierwszej linii leczenia NDRP pemetreksed może być stosowany jedynie w skojarzeniu z pochodnymi platyny, natomiast w drugiej linii leczenia stosowany jest w monoterapii. W związku z tym rozpowszechnienie w odnalezionych badaniach zmodyfikowano tak, aby odzwierciedlić powyższe zasady.

Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu PEMBR + PP lub PEMBR w monoterapii w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii CTH w I linii leczenia, przy dodatkowych modyfikacjach związanych ze schematami zawierającymi pemetreksed (założono, że finansowanie PEMBR + PP oraz PEMBR w monoterapii powoduje przesunięcie stosowanych wcześniej schematów terapeutycznych do kolejnych linii, z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z kryteriów refundacyjnych).

Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach po niepowodzeniu PP w I linii leczenia ustalono w oparciu o dane dotyczące rozpowszechnienia terapii CTH w II linii leczenia.

W przypadku terapii II linii część pacjentów stosowała schemat zawierający karboplatinę, paklitaksel i bewacyzumab. W niniejszej analizie pacjentów tych rozłożono proporcjonalnie pomiędzy pozostałe schematy chemioterapii. Analogiczne postępowanie przyjęto w przypadku pacjentów, którzy w II linii terapii stosowali niwolumab, który nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej niniejszej analizy.

Dodatkowo uwzględniono możliwość zastosowania w II linii po PP schematu nintedanib + docetaksel w ramach programu lekowego B.63. Za względu na brak danych pozwalających na określenie udziału tego schematu w terapii w ramach kolejnych linii uwzględniono odsetek z analizy wpływu na budżet dla nintedanibu przedłożonej AOTMiT, tj. 30% [19]. Udziały pozostałych schematów zostały odpowiednio przeskalowane tak, aby ich łączny udział wyniósł 70%.

W celu oszacowania kosztów terapii stosowanych w kolejnych liniach niezbędne było również określenia odsetków pacjentów stosujących terapię w kolejnych liniach oraz średniego czasu trwania terapii w kolejnych liniach. Jako że efektywność terapii I linii wpływa na omawiane wartości, w analizie we wszystkich opcjach uwzględniono dane z badania KN189, za autorami modelu oryginalnego (Tabela 28).

Tabela 28.
Parametry dotyczące stosowanie kolejnych linii leczenia z badania KN189

Parametr	PEMBR + PP	PP
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	■	■
Średni czas trwania terapii w kolejnych liniach (dni)	■	■

W badaniu nie podano odsetków pacjentów stosujących terapię z podziałem na II i III linię, a jedynie łączny odsetek pacjentów stosujących terapię w kolejnych liniach oraz średni łączny czas terapii na kolejnych liniach. W konsekwencji przyjęto upraszczające założenie, że wszyscy pacjenci stosują maksymalnie jedną kolejną linię leczenia przez średni czas wynikający z badania KN189.

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia terapii w zależności od opcji analizy (Tabela 29).

Tabela 29.
Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach

CTH	PEMBR + PP / PEMBR	PP
GEM + CIS	8,04%	
GEM + CRB	4,46%	
DCT + CIS	2,34%	
PAC + CIS	0,33%	
WIN + CIS	40,18%	
WIN + CRB	25,00%	
PMX	19,64%	28,00%
DCT		23,00%
GEM		9,50%
WIN		9,50%
Nintedanib + DCT		30,00%

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, WIN – winorelbina, DCT – docetaksel, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna, PMX – pemetreksed

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Przegląd systematyczny literatury

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). Do analizy włączono 1 badanie raportujące użyteczności w NDRP (Chouaid 2013 [20]).

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

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

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności raportowane w badaniu Chouaid 2013 (Tabela 30).

Tabela 30.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Chouaid 2013

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)
Chouaid 2013	zaawansowany NDRP (stopień IIIB/IV)	26	Progresja	0,67 (0,59-0,75)
		115	Bez progresji	0,71 (0,67-0,76)

3.5.2. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od progresji choroby oraz od wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+. Wartości użyteczności określono w oparciu o wyniki badania KN189, w którym raportowano dane dotyczące wyników kwestionariusza EQ-5D.

Dla każdego ramienia z badania KN189 określono wartość użyteczności mierzonej kwestionariuszem EQ-5D dla stanów „bez progresji” i „po progresji”. Użyteczność stanu „bez progresji” określona została na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się przed wystąpieniem progresji choroby,

natomiast użyteczność stanu „po progresji” określono na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się po wystąpieniu progresji choroby.

W celu określenia spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przanalizowano oddzielnie pomiary wykonane podczas wystąpienia zdarzenia niepożądanego i pomiary wykonane przy braku zdarzeń niepożądanych. Różnicę między wyżej wymienionymi wartościami przyjęto jako spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W celu oszacowania całkowitego spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono dodatkowo średni czas trwania zdarzenia niepożądanego w badaniu KN189 równy 45,8 dni.

Uwzględnione w analizie podstawowej wartości użyteczności zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

Stan	Wartość
Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych	■
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego	■
Progresja	■

3.5.3. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości

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

Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu uzyskano na podstawie danych z badania KN189. Wykorzystane w analizie wrażliwości dane zawarto w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 32.
Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości

Czas do zgonu (dni)	Wartość
≥360	■
[180, 360)	■
[30, 180)	■
<30	■

Ponadto uwzględniono wyniki publikacji Chouaid 2013 zidentyfikowanej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości

Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)
Progresja	0,67 (0,59-0,75)
Bez progresji	0,71 (0,67-0,76)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+, którą zaczerpnięto z publikacji Nafees 2017 [21]. Spośród uwzględnionych w oryginalnym modelu NDRP zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.3), w publikacji Nafees 2017 podano spadek użyteczności wyłącznie dla neutropenii, w związku z tym tę wartość wykorzystano w analizie wrażliwości. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ - analiza wrażliwości

Parametr	Wartość	Źródło
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+	-0,35	Nafees 2017

3.6. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013 [22], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (*glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 550 mg za autorami oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, że wartość ta mieści się w oczekiwanym zakresie. Dawkowanie pembrolizumabu oraz nintedanibu określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (ChPL) [23, 24]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 35).

Tabela 35.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Pembrolizumab w schemacie PEMBR + PP	IV	200	mg	Raz na 3 tygodnie
Pembrolizumab w monoterapii	IV	200	mg	Raz na 3 tygodnie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Gemcytabina	IV	1250	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Paklitaksel	IV	200	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Pemetrekse	IV	500	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Cisplatyna^a	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Karboplatyna	IV	550	mg	Raz na 3 tygodnie
Docetaksel	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Winorelbina (w monoterapii)	IV	25	mg/m ²	Raz na tydzień
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	25	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Nintedanib	IV	400	mg	Dni 2.-21. w 3 tygodniowym cyklu

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

W analizie uwzględniono ponadto względną intensywność dawki (*relative dose intensity*, RDI) na podstawie wyników badań KN189 i KN024. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie

Schemat	RDI
PEMBR + PP	■
PP	■
PEMBR	■

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 [25]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z ChPL dla pemetreksedu kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [25]. Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie nie uwzględniono dodatkowego dawkowania kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX oraz 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 37).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty jednostkowe leków stosowanych w schematach P-CTH

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
1020.0 Gemcitabinum						
GEMCIT	5909990775200	19,28 zł	1 336	128,79 zł		
GEMCIT	5909990775224	70,88 zł	0	0,00 zł		
GEMCIT	5909990818143	130,41 zł	0	0,00 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976096	124,74 zł	540 521	23 808,56 zł		
Gemcitabinum Accord	5909990976102	176,90 zł	25 678 842	1 144 114,99 zł	0,10 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	88,45 zł	19 318 340	997 352,45 zł		
Gemcitabine Accord	5909990976072	18,71 zł	1 725 338	121 467,27 zł		
Gemsol	5909990871032	113,40 zł	14 966 825	733 382,47 zł		
Gemsol	5909990871049	226,80 zł	45 266 491	2 237 969,70 zł		
Gemsol	5909990870998	28,35 zł	2 149 216	155 195,11 zł		
1032.0 Paclitaxelum						
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	34,02 zł	66 282	32 323,00 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	113,40 zł	1 208 409	499 628,96 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	170,10 zł	324 510	126 969,84 zł		
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	340,20 zł	6 122 973	2 130 162,54 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874347	28,35 zł	0	0,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874446	317,52 zł	2 361 763	563 882,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874361	55,57 zł	642 151	225 416,81 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874385	79,38 zł	0	0,00 zł		
PACLITAXEL KABI	5909990874408	158,76 zł	2 241 644	598 085,45 zł	0,76 zł	0,35 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037086	79,38 zł	176 166	86 315,81 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840267	15,31 zł	104 767	47 816,76 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840274	51,03 zł	2 054 353	729 517,48 zł		
Paclitaxelum Accord	5909990840281	153,09 zł	2 826 715	991 807,95 zł		
Paclitaxelum Accord	5909991037093	272,16 zł	2 387 429	848 328,47 zł		
Sindaxel	5909990976010	42,78 zł	5 878	4 817,02 zł		
Sindaxel	5909990976027	104,78 zł	93 348	35 749,23 zł		
Sindaxel	5909990976034	885,65 zł	91 393	64 305,30 zł		
Sindaxel	5909990668878	309,58 zł	522 704	399 833,24 zł		
1034.0 Pemetreksed						

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
Pemetreksed Adamed	5909991253820	4 380,08 zł	253 600	115 592,47 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253813	2 190,04 zł	618 301	1 299 493,04 zł		
Pemetreksed Adamed	5909991253806	438,01 zł	177 152	451 773,15 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724613	438,01 zł	631 980	573 753,51 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724736	4 380,08 zł	630 185	311 614,71 zł		
Pemetrexed Accord	5055565724620	2 190,04 zł	1 559 121	1 440 577,43 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258597	2 190,04 zł	5 070	1 919,99 zł		
Pemetrexed Alvogen	5909991258573	438,01 zł	2 745	996,91 zł		
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289393	396,90 zł	93 144	46 419,70 zł	4,35 zł	1,04 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991289409	2 041,20 zł	403 113	164 700,51 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241522	438,01 zł	59 612	73 421,57 zł		
Pemetrexed Glenmark	5902020241539	2 190,04 zł	224 500	196 761,46 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706079	438,01 zł	301 208	385 180,37 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706086	2 190,04 zł	928 614	1 056 666,31 zł		
Pemetrexed Sandoz	5907626706093	4 380,08 zł	138 911	131 967,33 zł		
Pemetrexed Zentiva	5909991270414	1 701,00 zł	0	0,00 zł		
Pemetrexed Zentiva	5909991270407	340,20 zł	0	0,00 zł		
1008.0 Cisplatinum						
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	75,98 zł	3 315 817	1 722 806,19 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	9,48 zł	132 595	108 817,81 zł		
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	44,23 zł	1 902 430	1 122 506,37 zł		
Cisplatin Teva	5909990722600	9,07 zł	2 745	2 228,11 zł		
Cisplatin Teva	5909990722631	34,02 zł	109 883	59 799,33 zł	0,75 zł	0,51 zł
Cisplatin Teva	5909990722648	68,04 zł	305 678	137 195,66 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838752	18,14 zł	0	0,00 zł		
Cisplatinum Accord	5909990894772	65,77 zł	2 191 180	939 108,38 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838769	32,89 zł	704 209	326 987,49 zł		
Cisplatinum Accord	5909990838745	6,57 zł	135 645	84 540,69 zł		
1005.0 Carboplatinum						
Carbomedac	5909990816156	19,16 zł	0	0,00 zł		
Carbomedac	5909990816194	273,29 zł	1 015 524	270 800,00 zł		
Carbomedac	5909990816187	182,57 zł	4 551 469	1 188 487,72 zł	0,26 zł	0,23 zł
Carbomedac	5909990816170	107,16 zł	1 242 312	292 594,68 zł		
Carbomedac	5909990816163	41,96 zł	450	40,82 zł		

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Kwota refundacji 10.2017-09.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					Obw. MZ	Dane NFZ (DGL)
Carboplatin Accord	5909990851058	138,35 zł	5 984 362	1 291 548,19 zł		
Carboplatin Accord	5909990776733	38,56 zł	1 709 124	414 867,90 zł		
Carboplatin Accord	5909990776740	110,00 zł	9 807 880	2 169 769,25 zł		
Carboplatin Accord	5909990776726	13,61 zł	352 099	89 751,80 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450022	48,76 zł	237 401	67 616,34 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662753	197,32 zł	2 019 044	485 929,94 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450039	147,42 zł	1 174 279	309 049,03 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990450015	25,85 zł	46 935	14 065,83 zł		
Carboplatin - Ebewe	5909990662760	283,50 zł	0	0,00 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477418	26,08 zł	165 564	46 251,08 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477432	107,40 zł	3 641 847	815 953,49 zł		
Carboplatin Pfizer	5909990477425	44,01 zł	676 361	168 132,36 zł		
1013.0 Docetaxelum						
Docetaxel Accord	5909990994601	272,16 zł	1 469 726	1 024 308,83 zł		
Docetaxel Accord	5909990994557	34,02 zł	241 451	187 743,11 zł		
Docetaxel Accord	5909990994564	136,08 zł	598 605	427 757,11 zł	2,40 zł	0,75 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	62,37 zł	101 717	101 626,63 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	249,48 zł	854 829	703 409,36 zł		
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	498,96 zł	1 284 673	969 809,71 zł		
1042.1 Vinorelbium inj						
Navelbine	5909990173617	226,80 zł	74 223	175 316,53 zł		
Navelbine	5909990173624	1 134,00 zł	480 489	1 109 246,19 zł		
Navirel	5909990573349	1 134,00 zł	528 177	904 971,15 zł		
Navirel	5909990573325	226,80 zł	40 294	83 812,12 zł	2,27 zł	2,06 zł
Neocitec	5909990668045	22,68 zł	68 962	165 452,45 zł		
Neocitec	5909990668052	113,40 zł	262 725	562 154,92 zł		
Vinorelbine Accord	5909991314439	22,68 zł	5 981	12 551,44 zł		
Vinorelbine Accord	5909991314446	113,40 zł	37 776	79 651,70 zł		

Poniżej przedstawiono koszty substancji stosowanych w schematach P-CTH uwzględnione w analizie (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt leków stosowanych w schematach P-CTH

Substancja czynna	Średnia cena za mg	
Gemcytabina	0,10 zł	0,05 zł
Paklitaksel	0,76 zł	0,35 zł
Pemetreksed	4,35 zł	1,04 zł
Cisplatyna	0,75 zł	0,51 zł
Karboplatyna	0,26 zł	0,23 zł
Docetaksel	2,40 zł	0,75 zł
Winorelbina	2,27 zł	2,06 zł

Wykorzystując powyższe dane obliczono średni tygodniowy koszt P-CTH u jednego pacjenta wykorzystany w analizie (Tabela 43).

Tabela 43.
Średni koszt leczenia jednego pacjenta P-CTH

Schemat	Tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta	
WIN + CIS	102,95 zł	85,90 zł
WIN + CRB	116,98 zł	105,46 zł
GEM + CIS	190,76 zł	98,17 zł
GEM + CRB	204,79 zł	117,73 zł
PAC + CIS	126,90 zł	65,49 zł
PAC + CRB	140,93 zł	85,05 zł
PMX + CIS	1 354,82 zł	337,87 zł
PMX + CRB	1 368,85 zł	357,43 zł
DCT + CIS	143,32 zł	57,43 zł
DCT + CRB	157,35 zł	76,99 zł

Jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego w ramach analizy aktualnej praktyki klinicznej, pacjenci z nieplaskonabłonkowym NDRP najczęściej leczeni są w ramach I linii standardową chemioterapią zawierającą związki platyny oraz pemetreksed (schemat PP – 97%), a inne schematy oparte na związkach platyny nie są tak często stosowane w praktyce klinicznej nieplaskonabłonkowego NDRP. Na podstawie wstępnej analizy doniesień naukowych ustalono, że skuteczność pemetreksedu dodanego do platyny (schemat PP) jest co najmniej równa (a być może wyższa) niż innych schematów chemioterapii opartych na związkach platyny (schemat P-CTH) stosowanych w I linii raka płuc. Zatem komparatorem jest schemat chemioterapii opartej o związki platyny o potencjalnie największej skuteczności, a założenie to ma charakter konserwatywny.

Powyższe pozwala wnioskować, że w I linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP aktualną praktykę stanowi właśnie schemat PP (PMX + CIS / PMX + CRB).

W niniejszej analizie jako koszt P-CTH uwzględniono koszt schematów PMX + CIS i PMX + CRB ważony odsetkami z badania KN189 (odpowiednio ██████████)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty najtańszego schematu spośród wszystkich schematów P-CTH, tj. DCT + CIS, który nie stanowi standardowej terapii stosowanej we wnioskowanym wskazaniu (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty P-CTH – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt terapii (██████████)	Tygodniowy koszt terapii (██████████)
Analiza podstawowa – PP (PMX + CIS / CRB)	██████████	██████████
Analiza wrażliwości – DCT + CIS	143,32 zł	57,43 zł

3.7.1.3. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT lub PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon (szczegóły dotyczące dawkowania deksametazonu zamieszczono w rozdziale 3.6). 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 Ministerstwa Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [3], jako średni koszt jednostek zawartych w poszczególnych opakowaniach, ważony wielkością sprzedaży za okres 10.2017 – 09.2018 [31] (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 45.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasone Krka	0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	9,20 zł	4,36 zł	4,84 zł
Dexamethasone KRKA	40 mg	20 szt.	5909991297879	553,19 zł	496,30 zł	56,89 zł
Dexamethasone KRKA	8 mg	20 szt.	5909991297633	120,90 zł	109,52 zł	11,38 zł
Dexamethasone KRKA	4 mg	20 szt.	5909991297480	63,37 zł	54,76 zł	8,61 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasone KRKA	20 mg	20 szt.	5909991297763	286,81 zł	258,37 zł	28,44 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	22,09 zł	11,91 zł	10,18 zł
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	11,47 zł	4,36 zł	7,11 zł

Tabela 46.
Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Liczba mg w opakowaniu	Kod EAN	Sprzedaż [mg] 10.2017-09.2018	Koszt NFZ / mg	Koszt pacjenta / mg
Dexamethasone Krka	0,5 mg	10 mg	5909991353735	5 510		
Dexamethasone KRKA	40 mg	800 mg	5909991297879	0		
Dexamethasone KRKA	8 mg	160 mg	5909991297633	3 084 800		
Dexamethasone KRKA	4 mg	80 mg	5909991297480	6 481 600	0,64 zł	0,24 zł
Dexamethasone KRKA	20 mg	400 mg	5909991297763	3 822 000		
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 mg	5909990170517	7 033 940		
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	10 mg	5909990170418	231 850		

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [32], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w ChPL [25], do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampułek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampułek po 0,1 mg, co oznacza, że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampułek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
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					
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	7,70 zł	0,00 zł	0,50 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ / mg	Koszt pacjenta / mg
Folica	0,4 mg	30 tabl.	6,70 zł		
Folik	0,4 mg	30 tabl.	9,80 zł		
Folik	0,4 mg	60 tabl.	16,23 zł		
Folik	0,4 mg	90 tabl.	21,69 zł		
Kwas foliowy	0,4 mg	250 tabl.	14,49 zł		
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	30 tabl.	3,55 zł		
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	90 tal.	9,29 zł		
Witamina B12					
Vitaminum B12 WZF	500 mcg / ml	5 amp. 2 ml	8,24 zł	0 zł	1,65 zł

Poniżej (Tabela 48) przedstawiono tygodniowy koszt leków dodatkowych w przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX.

Tabela 48.
Koszty leków dodatkowych – dane uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ + pacjent	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
Docetaksel			
Deksametazon	10,31 zł	14,13 zł	0,00 zł
Pemetreksed			
Deksametazon	5,15 zł	7,07 zł	0,00 zł
Kwas foliowy	0,00 zł	2,80 zł	2,40 zł
Witamina B12	0,00 zł	0,18 zł	1,65 zł

Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie nie uwzględniono dodatkowego dawkowania kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX oraz po zakończeniu leczenia PMX.

3.7.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie PEMBR + PP oraz PEMBR w monoterapii odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie tego leku odbywa się w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu. Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające

zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [33].

Tabela 49.
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 PP (a także DCT + CIS w przypadku analizy wrażliwości) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [34]. W analizie podstawowej założono, że podanie PP odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie P-CTH odbywa się w ramach świadczenia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt podania PP i innych leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	378,56	1,00 zł	378,56 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16	1,00 zł	108,16 zł

Koszty podania poszczególnych schematów chemioterapii podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 51).

Tabela 51.
Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie

Schemat	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń na cykl	Liczba świadczeń na tydzień	Tygodniowy koszt podania
Analiza podstawowa				
PEMBR + PP	486,72 zł	1	0,33	162,24 zł
PP	378,56 zł	1	0,33	126,19 zł
PEMBR	486,72 zł	1	0,33	162,24 zł
Analiza wrażliwości				
PEMBR + PP	108,16 zł	1	0,33	36,05 zł
PP	108,16 zł	1	0,33	36,05 zł

Schemat	Koszt świadczenia	Liczba świadczeń na cykl	Liczba świadczeń na tydzień	Tygodniowy koszt podania
PEMBR	108,16 zł	1	0,33	36,05 zł

3.7.3. Koszt kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego programu lekowego [35] wykonywane są badania obecności ekspresji PD-L1 oraz mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK. Zgodnie z zarządzeniem nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [36]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	648,96	1,00 zł	648,96 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1297,92	1,00 zł	1297,92 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2433,6	1,00 zł	2433,60 zł

Test na PD-L1 oraz badanie EGFR, które wykonywane jest metodą PCR [37] można zaliczyć do prostych badań genetycznych. Badanie ALK i ROS-1 wykonywane jest metodą FISH [38, 39], założono zatem, że jest to złożone badanie genetyczne. Ponieważ powyższe produkty (Tabela 52) nie mogą być wykazywane łącznie, założono, że wszystkie wymienione badania są rozliczane razem w ramach jednego świadczenia: *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej w trybie „hospitalizacja < 3 dni”* (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 297,92	1,00 zł	1 297,92 zł
Hospitalizacja – JGP: D28	5.51.01.0004028	2 055 ^a	1,00 zł	2 055,00 zł
Suma				3 352,92 zł

a) wartość punktowa hospitalizacji <3 dni

3.7.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązujących programów lekowych B.6. i B.63. [40, 41] i proponowanego programu lekowego [35] dotyczących leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii PEMBR + PP będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii PEMBR, finansowanym ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego [33] (Tabela 54).

W przypadku schematu PP przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [42]. 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 31,09 zł (Tabela 55).

Tabela 54.
Koszty monitorowania – PEMBR + PP / PEMBR

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt tygodniowy ^a
Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	1,00 zł	3 927,00 zł	75,26 zł

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

Tabela 55.
Koszty monitorowania – PP

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt tygodniowy ^a
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,00 zł	270,40 zł	1 622,40 zł	31,09 zł

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

Po przerwaniu leczenia część pacjentów kontynuuje terapię w ramach kolejnych linii leczenia (por. rozdz. 3.4). Założono, że po zakończeniu wszystkich uwzględnionych linii leczenia nadal monitorowany jest przebieg choroby jednak nie jest prowadzone już aktywne leczenie. W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby u pacjenta będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, a koszt monitorowania będzie taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* [33] (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt monitorowania pacjentów po progresji

Parametr	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów po progresji	75,26 zł

3.7.5. Koszty kolejnej linii leczenia

W analizie uwzględniono leczenie kolejnych linii po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii NDRP. W kolejnych liniach terapii stosowane są schematy:

- P-CTH,
- nintedanib + DCT,
- chemioterapia w monoterapii (PMX / DCT / GEM / WIN).

Koszty leków w schematach P-CTH oszacowano w rozdz. 3.7.1.

W poniższych tabelach (Tabela 57, Tabela 58) zestawiono koszty terapii z zastosowaniem schematu nintedanib + DCT. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [31]. Koszt DCT oszacowano w rozdz. 3.7.1.

Tabela 57.
Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib + DCT – [REDACTED]

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
Nintedanib	1,10 zł	400 mg	20	2 923,20 zł
DCT	2,40 zł	75 mg/m ²	1	109,16 zł
Suma				3 032,36 zł

Tabela 58.
Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib + DCT – [REDACTED]

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
Nintedanib	0,54 zł	400 mg	20	1 427,61 zł
DCT	0,75 zł	75 mg/m ²	1	34,14 zł
Suma				1 461,75 zł

W kolejnych tabelach (Tabela 59, Tabela 60) zestawiono koszty tygodniowe chemioterapii z zastosowaniem PMX / DCT / GEM / WIN stosowanych w monoterapii. Koszty jednostkowe PMX / DCT / GEM / WIN oszacowano w rozdz. 3.7.1.

Tabela 59.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii – [REDACTED]

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
PMX	4,35 zł	500 mg/m ²	1	1 320,66 zł
DCT	2,40 zł	75 mg/m ²	1	109,16 zł

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
GEM	0,10 zł	1250 mg/m ²	2	156,60 zł
WIN	2,27 zł	25 mg/m ²	3	103,19 zł

Tabela 60.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii – █████

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Koszt tygodniowy
PMX	1,04 zł	500 mg/m ²	1	314,59 zł
DCT	0,75 zł	75 mg/m ²	1	34,14 zł
GEM	0,05 zł	1250 mg/m ²	2	74,88 zł
WIN	2,06 zł	25 mg/m ²	3	93,91 zł

W ramach kolejnej linii terapii uwzględniono również koszty podania leków. Nie uwzględniono kosztów monitorowania ze względu na sposób naliczania kosztów monitorowania opisany w rozdz. 3.7.4 – stały koszt monitorowania po progresji. Przyjęcie dodatkowego kosztu monitorowania w związku z terapią spowodowałoby podwójne naliczanie kosztów.

Koszty podania P-CTH oszacowano w rozdz. 3.7.1.3. Koszty podania w przypadku chemioterapii stosowanej w monoterapii wyznaczono analogicznie jak dla P-CTH.

Nintedanib jest finansowany w ramach programu lekowego (B.63. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)*), zatem przyjęto, że podanie nintedanibu odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu [33].

Tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszty podania leków kolejnych linii leczenia

Terapia kolejnej linii	Tygodniowy koszt podania leku
PMX + CIS	126,19 zł
PMX + CRB	126,19 zł
GEM + CIS	252,37 zł
GEM + CRB	252,37 zł
DCT + CIS	126,19 zł
DCT + CRB	126,19 zł
PAC + CIS	126,19 zł
PAC + CRB	126,19 zł
WIN + CIS	252,37 zł
WIN + CRB	252,37 zł

Terapia kolejnej linii	Tygodniowy koszt podania leku
Nintedanib + DCT	162,24 zł
PMX	126,19 zł
DCT	126,19 zł
GEM	252,37 zł
WIN (mono)	378,56 zł

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.4 i 3.6) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR + PP, PEMBR i PP.

Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
PEMBR + PP	7 108	13 084	7 126	13 102
PEMBR	7 108	13 084	7 126	13 102
PP	4 242	8 766	4 262	8 785

3.7.6. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt 30-dniowego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym (zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu). W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny *osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* [43] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [44]. Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia bazowego (tj. *osobodzień w hospicjum domowym* w odniesieniu do którego zostały ustalone taryfy pozostałych świadczeń, któremu przyporządkowano wartość równą 1 punkt) w 2018 r., na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt 30-dniowy
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1	54,73 zł	333,85 zł	2 336,92 zł	10 015,39 zł

3.7.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- anemia,
- małopłytkowość,
- biegunka,
- neutropenia,
- gorączka neutropeniczna,
- zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia),
- zmęczenie,
- astenia,
- hiponatremia.

W analizie przyjęto podejście zastosowane w oryginalnym modelu, tj. założono, że część przypadków zdarzeń niepożądanych wymaga hospitalizacji, a pozostałe leczone są w ramach wizyt ambulatoryjnych. Częstość zdarzeń wymagających hospitalizacji określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (w oparciu o niepublikowane wyniki badania KN189). W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie (Tabela 64). Dla zmęczenia i astenii przyjęto, że leczenie odbywa się jedynie w trybie ambulatoryjnym.

Tabela 64.
Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie	Odsetek hospitalizacji	Źródło
Anemia	■	KN189
Astenia	■	Założenie
Biegunka	■	KN189
Duszności	■	KN189
Zmęczenie	■	Założenie
Gorączka neutropeniczna	■	KN189
Hiponatremia	■	KN189
Neutropenia	■	KN189
Zapalenie płuc	■	KN189
Małopłytkowość	■	KN189

Koszty leczenia anemii, małopłytkowości, zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym, zmęczenia, astenii oraz hiponatremii zostały oszacowane na podstawie kosztów jednostkowych raportowanych przez NFZ [45, 46]. Koszty związane z występowaniem biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej zaczerpnięto z publikacji Ługowska 2012 [47].

3.7.7.1. Anemia, małopłytkowość

Koszty wystąpienia anemii i małopłytkowości oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2016 (najświeższe dostępne dane) określonych dla trzech grup JGP, w ramach których rozliczane jest leczenie tych zdarzeń niepożądanych [45]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 65).

Tabela 65.
Koszty leczenia anemii i małopłytkowości

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Średnia ważona:		2 137,80 zł

3.7.7.2. Biegunka, neutropenia, gorączka neutropeniczna

Koszty wystąpienia biegunki oraz neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [47]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2017 [48]. Koszty gorączki neutropenicznej przyjęto na poziomie wyznaczonych kosztów neutropenii – obu zdarzeniom towarzyszy znaczny spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Biegunka	2 860,00 zł	2 899,46 zł
Neutropenia	5 771,29 zł	5 850,92 zł
Gorączka neutropeniczna	-	5 850,92 zł

3.7.7.3. Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym

W przypadku zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym koszt leczenia przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP za 2016 rok [45]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Przyjęty w analizie koszt leczenia zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość hospitalizacji
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	D48 – Zapalenie płuc bez pw	1 741,67 zł

3.7.7.4. Duszność

Koszt wystąpienia duszności oszacowano w analizie jako średnia wartość hospitalizacji dla grup D37 - Inne choroby układu oddechowego [45]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszty leczenia duszności

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2016 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2016 roku
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.	4 186	2 315,59 zł
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.	8 514	1 806,63 zł
Średnia ważona:		1 974,39 zł

3.7.7.5. Zmęczenie, astenia

W przypadku wystąpienia zmęczenia oraz astenii (ogólnego osłabienia organizmu) przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 22/2018 Prezesa NFZ [46] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszt leczenia zmęczenia

Zdarzenie niepożądane	Świadczenie specjalistyczne	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
Zmęczenie	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł
Astenia	W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

3.7.7.6. Hiponatremia

W przypadku hiponatremii (niedoboru sodu) koszt leczenia przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji przyjętej grupy JGP, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP za 2016 rok [45]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 70.
Przyjęty w analizie koszt leczenia hiponatremii

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość hospitalizacji
Hiponatremia	K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 619,55 zł

3.7.7.7. Podsumowanie

W poniższej tabeli (Tabela 71) zestawiono Koszty leczenia AE w trybie hospitalizacji przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 71.
Koszty leczenia AE – hospitalizacje

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji
Anemia	2 137,80 zł
Małopłytkowość	2 137,80 zł
Biegunka	2 899,46 zł
Neutropenia	5 850,92 zł
Gorączka neutropeniczna	5 850,92 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1 741,67 zł
Duszność	1 974,39 zł
Zmęczenie	33,00 zł
Astenia	33,00 zł
Hiponatremia	1 619,55 zł

W przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 22/2018 Prezesa NFZ [46] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym

Świadczenie specjalistyczne	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1 zł	33,00 zł

Ostatecznie, w wyniku kompilacji oszacowanych kosztów i częstości hospitalizacji uzyskano koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Anemia	424,49 zł

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Małopłytkowość	811,78 zł
Biegunka	1 838,87 zł
Neutropenia	696,24 zł
Gorączka neutropeniczna	5 100,41 zł
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1 654,53 zł
Duszność	704,72 zł
Zmęczenie	33,00 zł
Astenia	33,00 zł
Hiponatremia	429,64 zł

3.8. Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy ekonomicznej.

Tabela 74.
Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Parametry populacyjne (rozdz. 3.1)				
Powierzchnia ciała	1,82 m ²	-	KN189	
Efektywność interwencji (rozdz. 3.2)				
Krzywe PFS	PEMBR + PP	Krzywa KM do 39 tygodnia, potem krzywa log-normalna	Krzywa KM do 39 tygodnia, potem krzywa We bulla	
	PP	Krzywa KM do 21 tygodnia, potem krzywa We bulla	Krzywa KM do 21 tygodnia, potem krzywa uogólniona gamma	
	PEMBR	HR = 0,69	HR = 1	Porównanie pośrednie na podstawie KN189 i KN024
Krzywe OS	PEMBR + PP	Krzywa KM do 52 tygodnia, potem dane SEER	<ul style="list-style-type: none"> Krzywa KM do 31 tyg., krzywa wykładnicza, po 5 latach dane SEER Krzywa KM do 31 tyg., krzywa wykładnicza 	KN189, SEER

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Krzywa czasu trwania terapii	PP	Krzywa KM do 52 tygodnia, potem dane SEER	<ul style="list-style-type: none"> • Krzywa KM do 31 tyg., krzywa wykładnicza, po 5 latach dane SEER • Krzywa KM do 31 tyg., krzywa wykładnicza, z dostosowaniem • Krzywa KM do 31 tyg., krzywa wykładnicza, bez dostosowania 	
	PEMBR	HR = 0,80	HR = 0,65 / HR = 1	
	PEMBR + PP dla porównania z PP	Na podstawie krzywej TTD – krzywa wykładnicza	Na podstawie krzywej PFS	Ekstrapolacja na podstawie KN189
	PP	Na podstawie krzywej TTD – krzywa Gompertza	Na podstawie krzywej PFS	
	PEMBR + PP dla porównania z PEMBR	Na podstawie krzywej PFS	Zgodnie z analizą wrażliwości dla PFS	Ekstrapolacja na podstawie KN189 i porównania pośredniego
PEMBR	Na podstawie krzywej PFS	Zgodnie z analizą wrażliwości dla PFS		
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie działań niepożądanych (rozdz. 3.3)				
PEMBR + PP	Anemia	16,3%	-	KN189
	Astenia	6,2%	-	
	Biegunka	5,2%	-	
	Duszność	3,7%	-	
	Zmęczenie	5,7%	-	
	Gorączka neutropeniczna	■	-	
	Hiponatremia	■	-	
	Neutropenia	15,8%	-	
	Zapalenie płuc	■	-	
	Małopłytkowość	7,9%	-	
PP	Anemia	15,3%	-	
	Astenia	3,5%	-	
	Biegunka	3,0%	-	
	Duszność	5,4%	-	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Zmęczenie	2,5%	-	
Gorączka neutropeniczna	■	-	
Hiponatremia	■	-	
Neutropenia	11,9%	-	
Zapalenie płuc	■	-	
Małopłytkowość	6,9%	-	
PEMBR			KN024
Anemia	5,8%	-	
Astenia	0,6%	-	
Biegunka	3,9%	-	
Duszność	1,9%	-	
Zmęczenie	1,9%	-	
Gorączka neutropeniczna	■	-	
Hiponatremia	■	-	
Neutropenia	0,0%	-	
Zapalenie płuc	■	-	
Małopłytkowość	0,0%	-	
Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozdz. 3.4, 3.6)			
Terapia podtrzymująca pemetreksedem w ramach schematu PP	Koszty nieuwzględnione	Koszty uwzględnione	Zgodnie z kryteriami refundacji PMX (Obwieszczenie MZ) / zgodnie z KN189
Maksymalny czas terapii PEMBR	Bez ograniczeń	2 lata	Zgodnie z programem lekowym B.6. oraz projektem programu lekowego dla PEMBR + PP / zgodnie z KN189
Dawkowanie leków (łącznie dawka na podanie)	Pembrolizumab w schemacie PEMBR + PP	200 mg	-
	Pembrolizumab w monoterapii	200 mg	-
	Gemcytabina	1250 mg/m ²	-
	Paklitaksel	200 mg/m ²	-
	Pemetreksed	500 mg/m ²	-
	Cisplatyna	75 mg/m ²	-
	Karboplatyna	550 mg	-
	Docetaksel	75 mg/m ²	-
	Winorelbina (w monoterapii)	25 mg/m ²	-
	Winorelbina (w skojarzeniu)	25 mg/m ²	-

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Nintedanib	400 mg	-
Udział schematów leczenia u chorych w kolejnej linii po PEMBR + PP / PEMBR	GEM + CIS	8,04%	-
	GEM + CRB	4,46%	-
	DCT + CIS	2,34%	-
	PAC + CIS	0,33%	-
	WIN + CIS	40,18%	-
	WIN + CRB	25,00%	-
	PMX	19,64%	-
Udział schematów leczenia u chorych w kolejnej linii po PP	PMX	28,00%	-
	DCT	23,00%	-
	GEM	9,50%	-
	WIN	9,50%	-
	Nintedanib + DCT	30,00%	-
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	Po PEMBR + PP / PEMBR	■	-
	Po PP	■	-
Średni czas trwania terapii w kolejnych liniach (dni)	Po PEMBR + PP / PEMBR	■	-
	Po PP	■	-
Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 3.5)			
Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych	■	0,71 / 0,783	KN189 / Chouaid 2013 / Nafees 2017
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego	■	0 / 0,35	
Progresja	■	0,67 / 0,686	
Czas do zgonu ≥360	■	■	KN189
Czas do zgonu = [180, 360)	■	■	
Czas do zgonu = [30, 180)	-	■	
Czas do zgonu <30	-	■	
Parametry dotyczące kosztów leków			
Maksymalna cena hurtowa za opakowanie PEMBR	■	■	-
	■	■	-
Cena jednostkowa za mg pozostałych substancji (■ / ■)	Gemcytabina	0,05 zł / 0,10 zł	-
	Paklitaksel	0,35 zł / 0,76 zł	-
	Pemetreksed	1,04 zł / 4,35 zł	-
	Cisplatyna	0,51 zł / 0,75 zł	-
	Karboplatyna	0,23 zł / 0,26 zł	-
	Docetaksel	0,75 zł / 2,40 zł	-

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Winorelbina	2,06 zł / 2,27 zł	-	
Koszt PP	PMX + CIS / CARB	DCT + CIS	Zgodnie z KN189
Koszty leków dodatkowych za mg pozostałych substancji (NFZ / NFZ + pacjent)	Deksametazon	0,64 zł / 0,88 zł	Obwieszczenie MZ Medycyna Praktyczna
	Kwas foliowy	0 zł / 0,50 zł	
	Witamina B12	0 zł / 1,65 zł	
Koszt podania leków (na podanie)	PEMBR + PP	486,72 zł	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ
	PP	378,56 zł	
	PEMBR	486,72 zł	
Koszt kwalifikacji do leczenia PEMBR + PP / PEMBR	3 352,92 zł	-	Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt monitorowania stanu zdrowia	PEMBR + PP / PEMBR	75,26 zł / tydz.	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 102/2018/DGL Prezesa NFZ
	PP	31,09 zł / tydz.	
	Monitorowanie po progresji	75,26 zł / tydz.	
Koszt kolejnej linii – perspektywa NFZ	PEMBR + PP	7 108 zł / 13 084 zł	Zarządzenia Prezesa NFZ, Schnabel 2012, Barni 2015, Gridelli 2011, analiza BIA dla nintedanibu
	PEMBR	7 108 zł / 13 084 zł	
	PP	4 242 zł / 8 766 zł	
Koszt kolejnej linii – perspektywa NFZ + pacjent	PEMBR + PP	7 126 zł / 13 102 zł	
	PP	7 126 zł / 13 102 zł	
	PEMBR	4 262 zł / 8 785 zł	
Koszty zdarzeń niepożądanych	Anemia	424,49 zł	Ługowska 2012, statystyki JGP, Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ
	Małopłytkowość	811,78 zł	
	Biegunka	1 838,87 zł	
	Neutropenia	696,24 zł	
	Gorączka neutropeniczna	5 100,41 zł	
	Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	1 654,53 zł	
	Duszność	704,72 zł	
	Zmęczenie	33,00 zł	
	Astenia	33,00 zł	
Hiponatremia	429,64 zł		
Koszt opieki terminalnej	2 336,92 zł / tydz.	-	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ

4. Wyniki

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Wyniki dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ przedstawiono oddzielnie dla obydwu komparatorów, ze względu na odmienne założenia dotyczące krzywej czasu trwania leczenia (dla porównania z PP czas trwania leczenia modelowano w oparciu o krzywe ToT, natomiast dla porównania z PEMBR krzywe czasu trwania leczenia modelowano w oparciu o krzywe PFS, porz. 3.2.3), co przekłada się na różne wyniki w zakresie kosztów PEMBR + PP zależnie od przeprowadzonego porównania. Przyjęte założenia są spójne w ramach poszczególnych porównań, zatem różnica w założeniach nie wpływa na wnioskowanie opierające się o względne różnice w kosztach dla poszczególnych porównań.

4.1. Populacja ogólna

4.1.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR + PP oraz PP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Wyniki oceny klinicznej – populacja ogólna

	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

4.1.2. Wyniki analizy podstawowej

4.1.2.1. Perspektywa NFZ

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 76).

Tabela 76.
Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 77).

Tabela 77.
Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 78).

Tabela 78.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ,

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.2.2. Perspektywa NFZ

(Tabela 79).

Tabela 79.
Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]			
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]			
Koszty kwalifikacji [zł]			
Koszty dodatkowych leków [zł]			
Koszty podania leków [zł]			
Koszty monitorowania [zł]			
Koszty terapii kolejnych linii [zł]			
Koszty opieki terminalnej [zł]			
Koszty leczenia AE [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

(Tabela 80).

Tabela 80.
Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	
ICER [zł / QALY]	

(Tabela 81).

Tabela 81.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ,

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml		

4.1.2.3. Perspektywa NFZ + pacjent

(Tabela 82).

Tabela 82.
Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]			
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]			
Koszty kwalifikacji [zł]			
Koszty dodatkowych leków [zł]			
Koszty podania leków [zł]			
Koszty monitorowania [zł]			
Koszty terapii kolejnych linii [zł]			
Koszty opieki terminalnej [zł]			
Koszty leczenia AE [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

(Tabela 83).

Tabela 83.
Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	
ICER [zł / QALY]	

(Tabela 84).

Tabela 84.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml		

4.1.2.4. Perspektywa NFZ + pacjent

(Tabela 85).

Tabela 85.
Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]			
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]			
Koszty kwalifikacji [zł]			
Koszty dodatkowych leków [zł]			
Koszty podania leków [zł]			
Koszty monitorowania [zł]			
Koszty terapii kolejnych linii [zł]			
Koszty opieki terminalnej [zł]			
Koszty leczenia AE [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

(Tabela 86).

Tabela 86.
Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	
ICER [zł / QALY]	

(Tabela 87).

Tabela 87.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent,

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml		

4.1.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

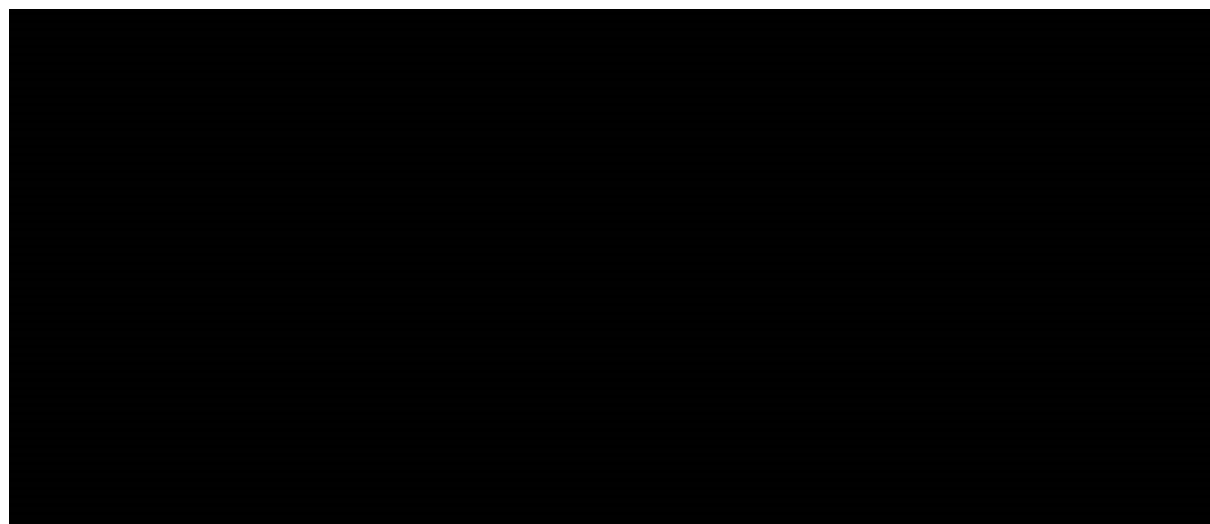
4.1.3.1. Perspektywa NFZ

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 47, Wykres 48, Wykres 49, Wykres 50).

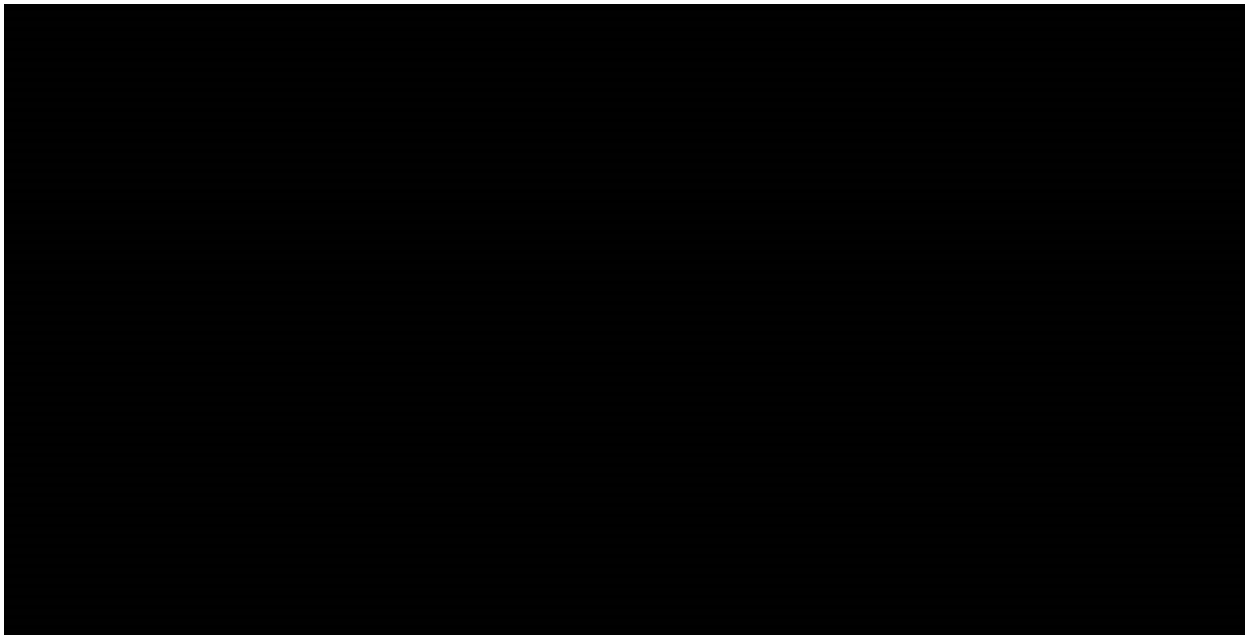


Wykres 47.

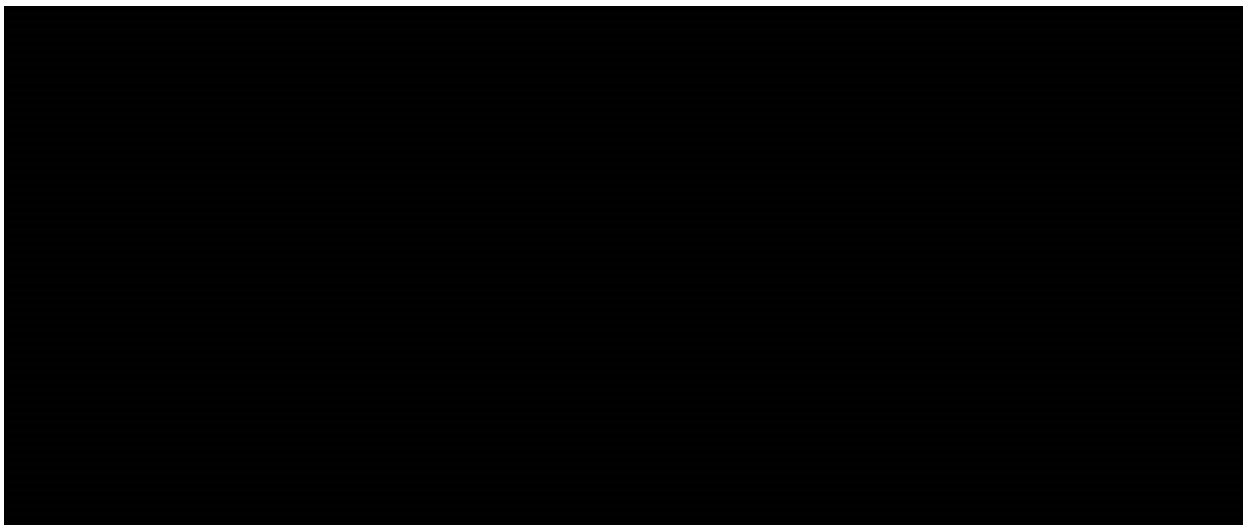
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ, [redacted]



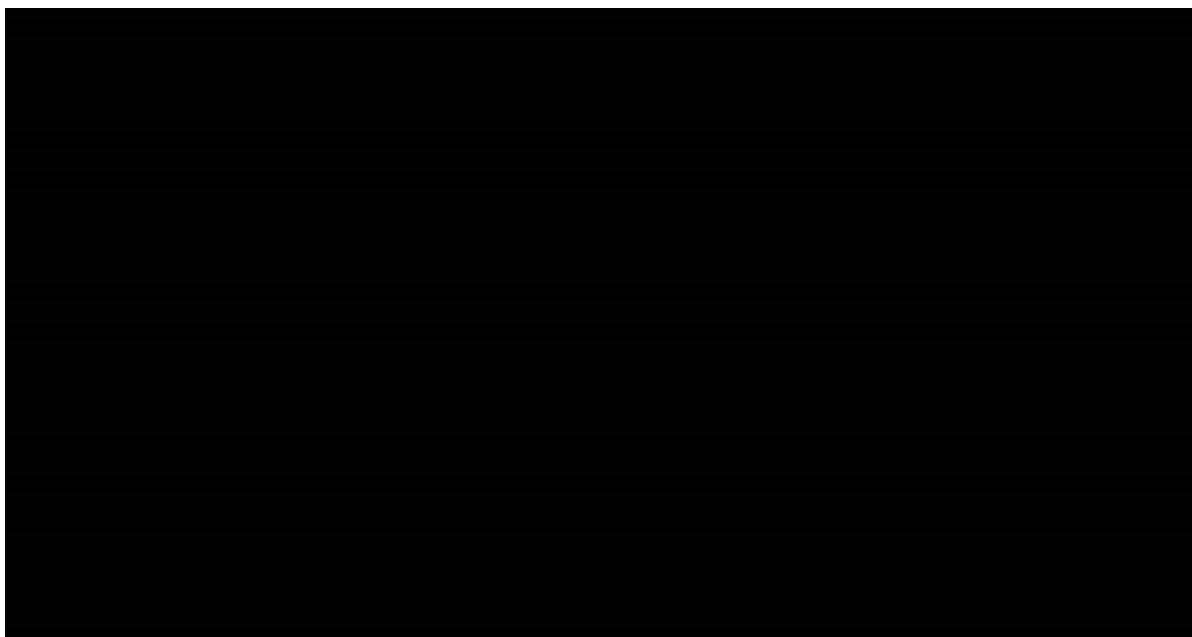
Wykres 48.
Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ, [REDACTED]



Wykres 49.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ, [REDACTED]



Wykres 50.
Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████



W poniższej tabeli (Tabela 88) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 88.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	██████████	██████████
I	████	████
II	██	██
III	██	██
IV	██	██

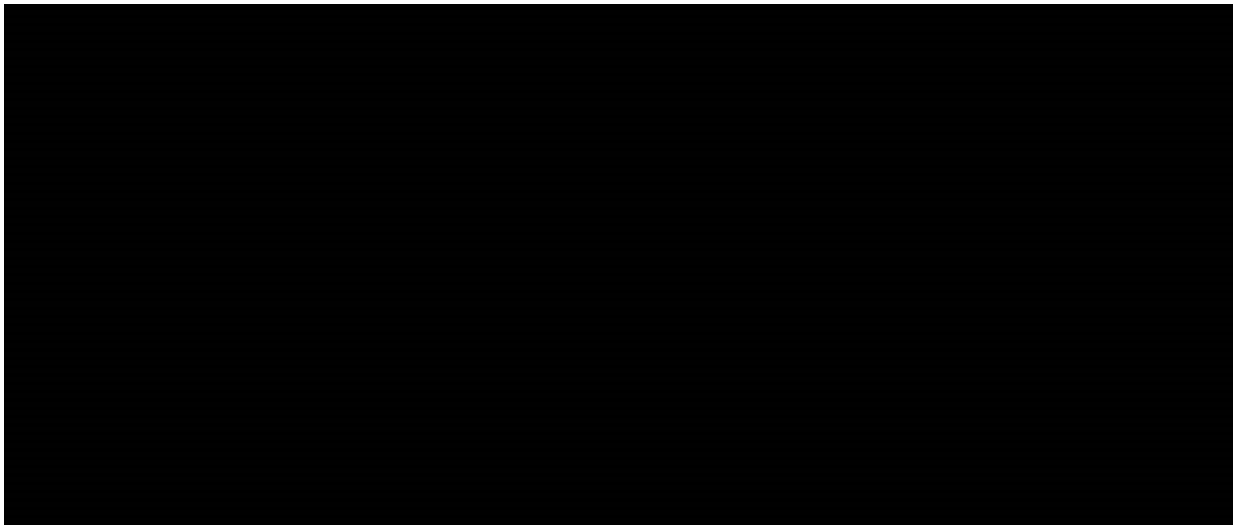
4.1.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 51, Wykres 52, Wykres 53, Wykres 54).



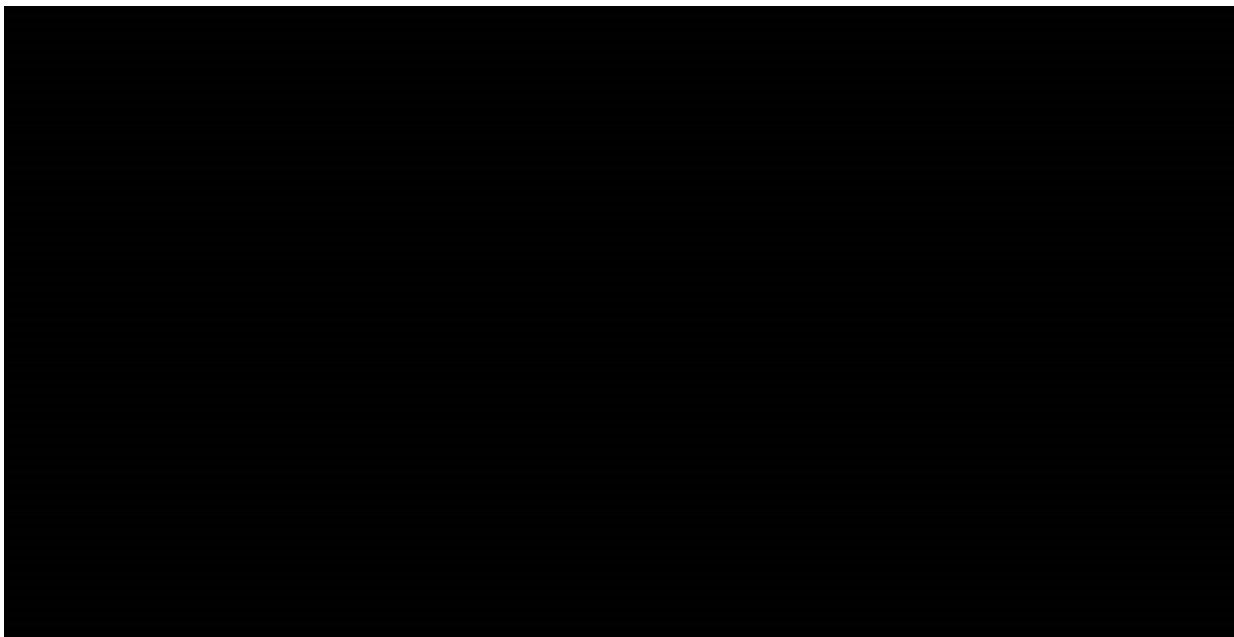
Wykres 51.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



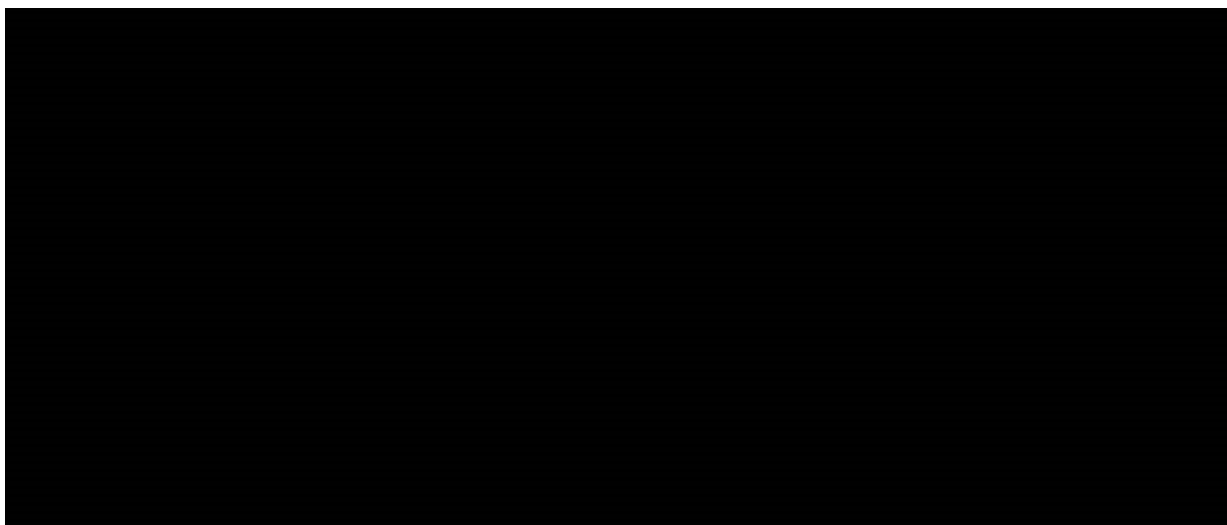
Wykres 52.

Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]



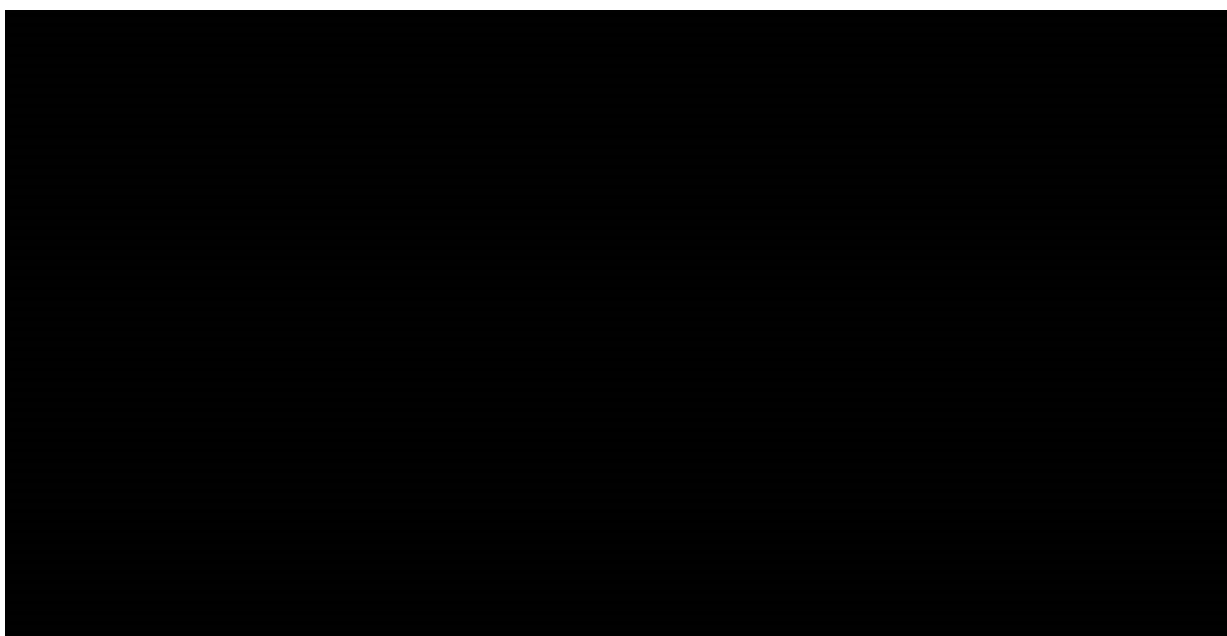
Wykres 53.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████



Wykres 54.

Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████



W poniższej tabeli (Tabela 89) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 89.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
I	■	■
II	■	■
III	■	■
IV	■	■

4.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PP

4.2.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

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

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR + PP oraz PP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP

	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
LY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.2. Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED] Perspektywa NFZ [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(Tabela 91).

Tabela 91.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty opieki terminalnej [zł]	■	■	■
Koszty leczenia AE [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

■
■ (Tabela 95).

Tabela 95.
Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ■

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	■
ICER [zł / QALY]	■

■
■
■ (Tabela 96).

Tabela 96.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ■

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	■	■

4.2.2.3. Perspektywa NFZ + pacjent ■

■
■
■ (Tabela 97).

Tabela 97.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ■

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	■	■	■
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	■	■	■
Koszty kwalifikacji [zł]	■	■	■
Koszty dodatkowych leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty dodatkowych leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	■	■	■
Koszty opieki terminalnej [zł]	■	■	■
Koszty leczenia AE [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

■

■ (Tabela 101).

Tabela 101.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ■

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	■
ICER [zł / QALY]	■

■

■

■

(Tabela 102).

Tabela 102.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ■

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	■	■

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.2.3.1. Perspektywa NFZ

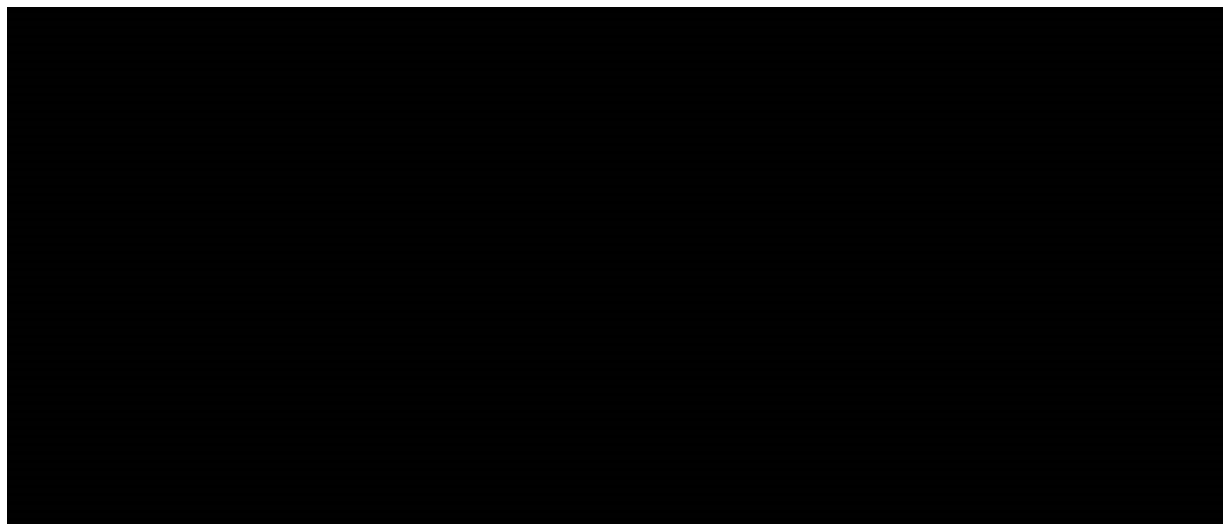
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 55, Wykres 56, Wykres 57, Wykres 58).

■

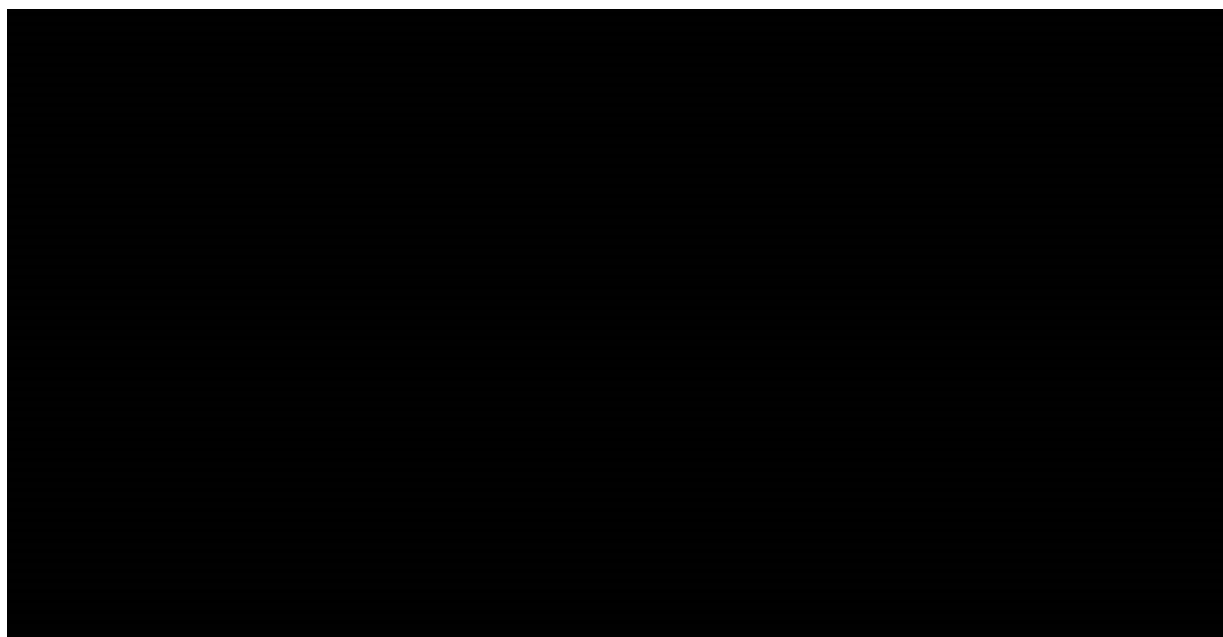
■



Wykres 55.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ [REDACTED]

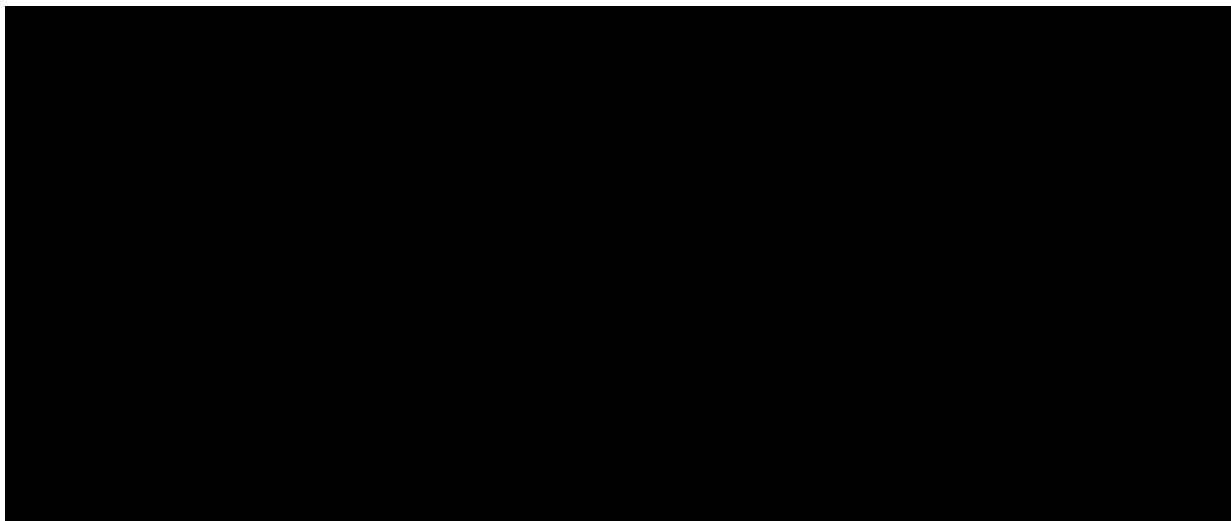


Wykres 56.
Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]



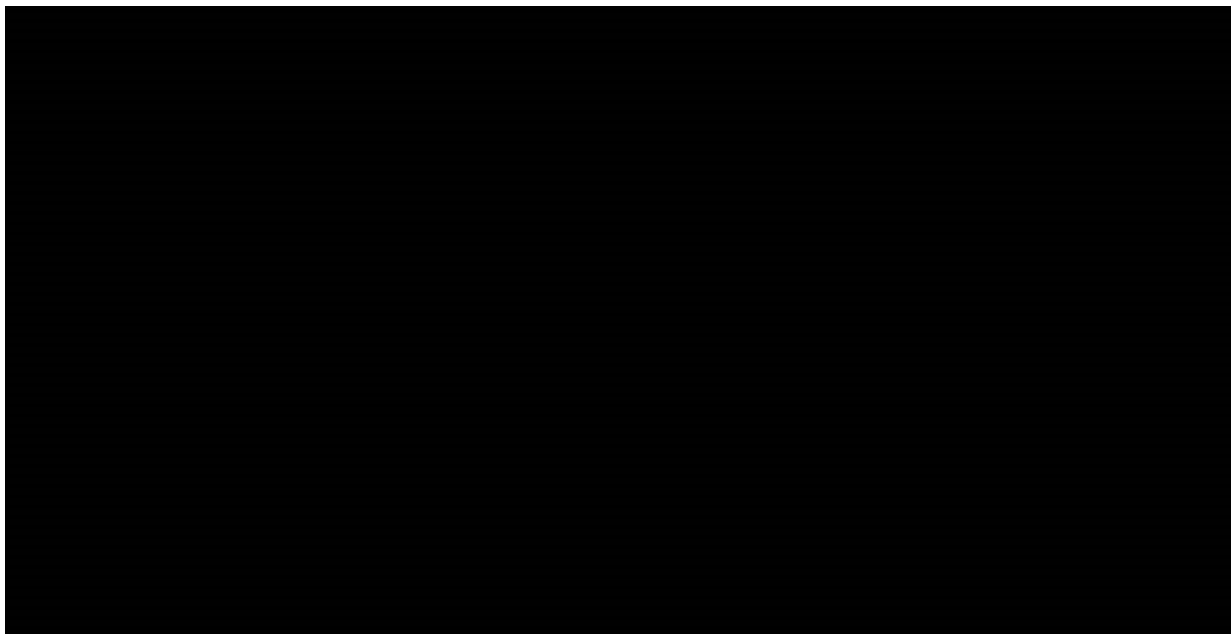
Wykres 57.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ



Wykres 58.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ,



W poniższej tabeli (Tabela 103) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 103.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ

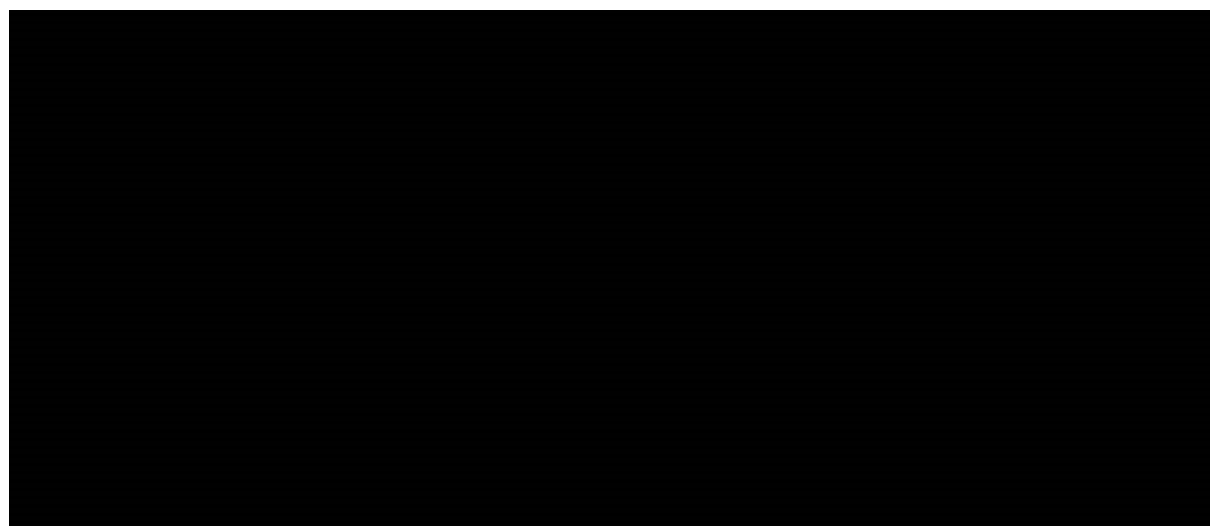
Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]

4.2.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 59, Wykres 60, Wykres 61, Wykres 62).

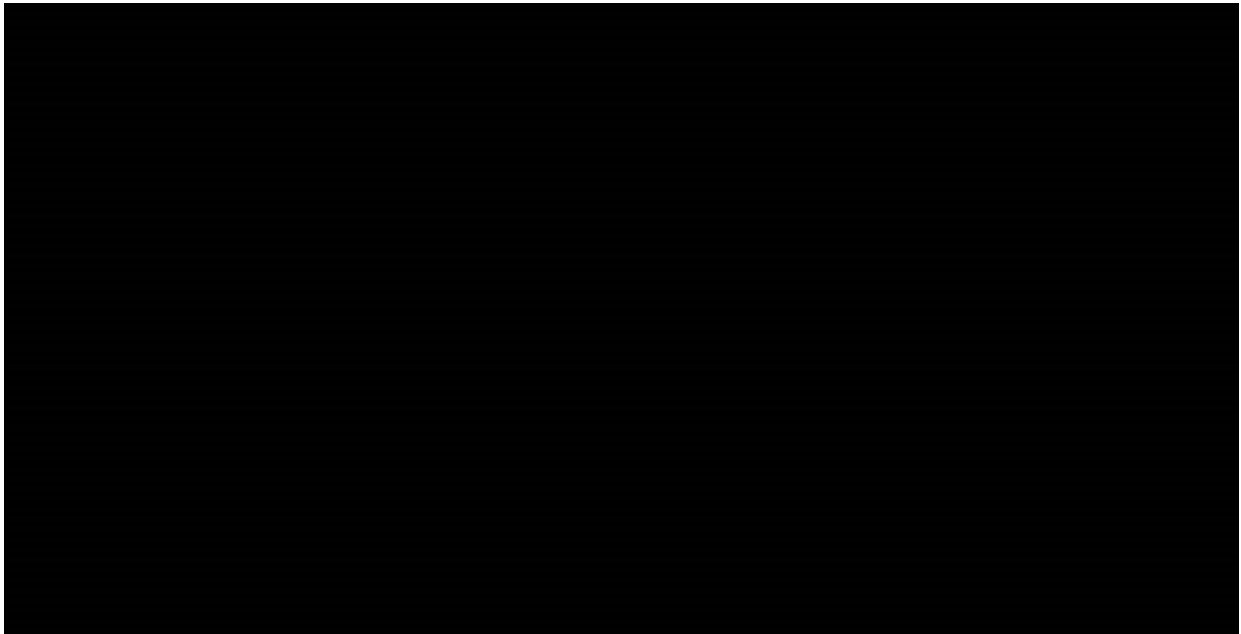


Wykres 59.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [Redacted]



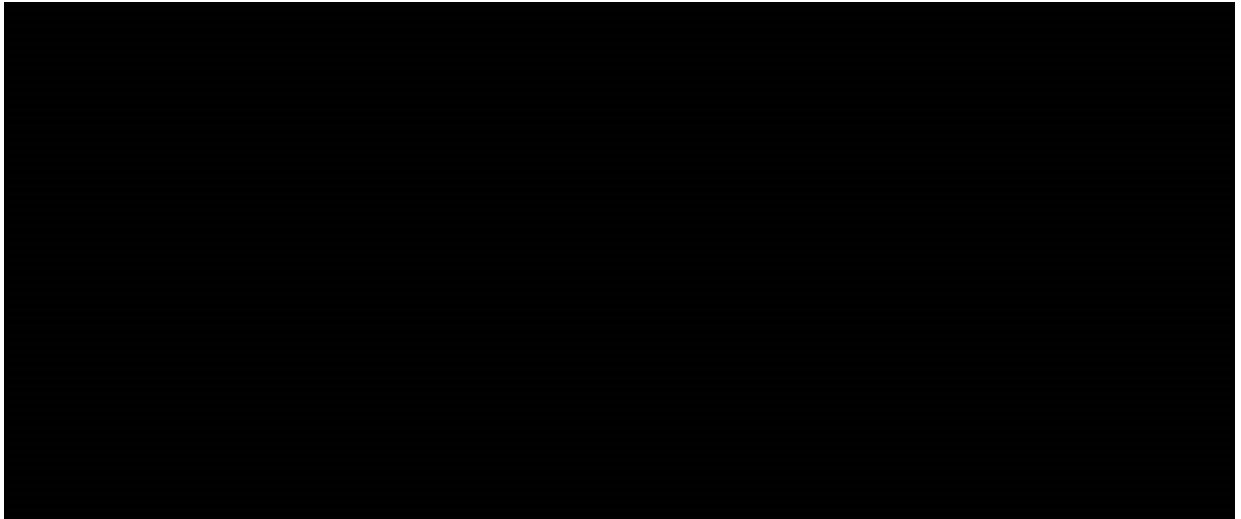
Wykres 60.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



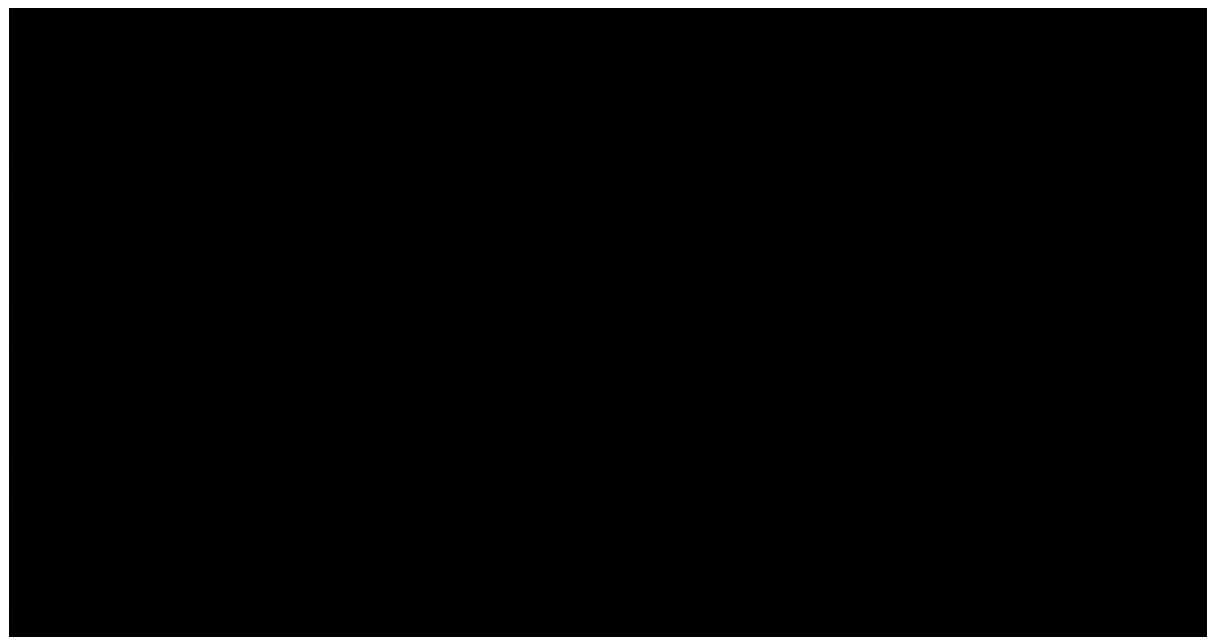
Wykres 61.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



Wykres 62.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent,



W poniższej tabeli (Tabela 104) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 104.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
II	[Redacted]	[Redacted]
III	[Redacted]	[Redacted]
IV	[Redacted]	[Redacted]

4.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR

4.3.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR + PP oraz PEMBR przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 105).

Tabela 105.
Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR

	PEMBR + PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PEMBR

4.3.2. Wyniki analizy podstawowej

4.3.2.1. Perspektywa NFZ

(Tabela 106).

Tabela 106.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PEMBR
Koszty PEMBR [zł]			
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]			
Koszty kwalifikacji [zł]			
Koszty dodatkowych leków [zł]			
Koszty podania leków [zł]			
Koszty monitorowania [zł]			
Koszty terapii kolejnych linii [zł]			
Koszty opieki terminalnej [zł]			
Koszty leczenia AE [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

(Tabela 107).

Tabela 107.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PEMBR
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]

(Tabela 108).

[REDACTED]

Tabela 108.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 109.

Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR
CUR [zł / QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 110.

Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – CUR [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]

4.3.2.2. Perspektywa NFZ

(Tabela 111).

Tabela 111.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PEMBR
Koszty PEMBR [zł]			
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]			
Koszty kwalifikacji [zł]			
Koszty dodatkowych leków [zł]			
Koszty podania leków [zł]			
Koszty monitorowania [zł]			
Koszty terapii kolejnych linii [zł]			
Koszty opieki terminalnej [zł]			
Koszty leczenia AE [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

(Tabela 112).

Tabela 112.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP vs PEMBR
ICUR [zł / QALY]	
ICER [zł / QALY]	

(Tabela 113).

Tabela 113.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ,

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml		

[REDACTED]

Tabela 114.
Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR
CUR [zł / QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 115.
Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – CUR [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]

4.3.2.3. Perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 116).

Tabela 116.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PEMBR
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 117).

Tabela 117.
Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PEMBR
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(Tabela 118).

Tabela 118.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabela 119.
Współczynnik CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR
CUR [zł / QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 120.
Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – CUR [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 124.
Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PEMBR
CUR [zł / QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 125.
Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – CUR [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]

4.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

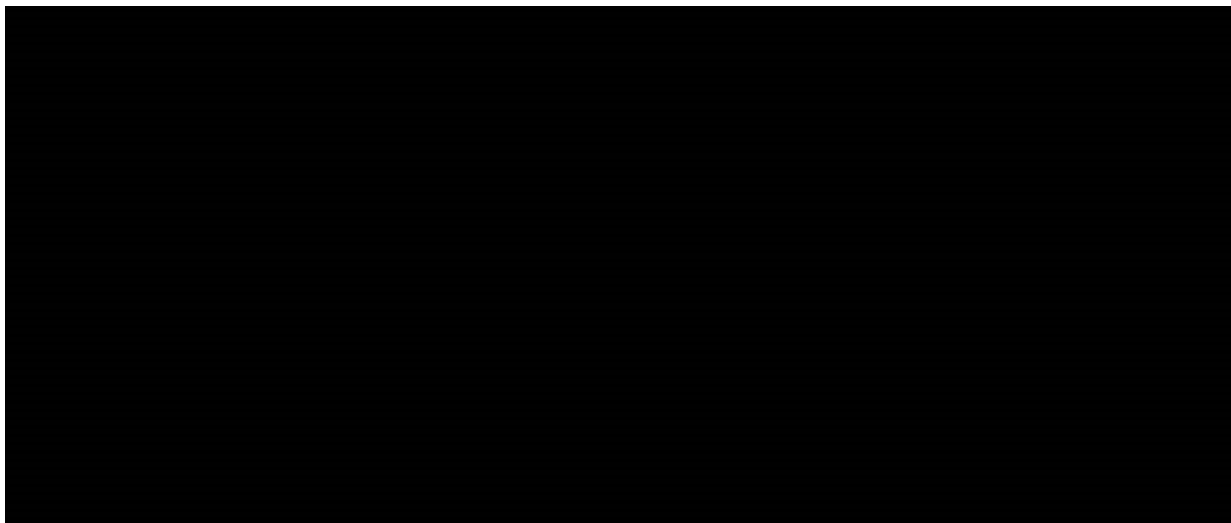
4.3.3.1. Perspektywa NFZ

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 63, Wykres 64, Wykres 65, Wykres 66).

[REDACTED]

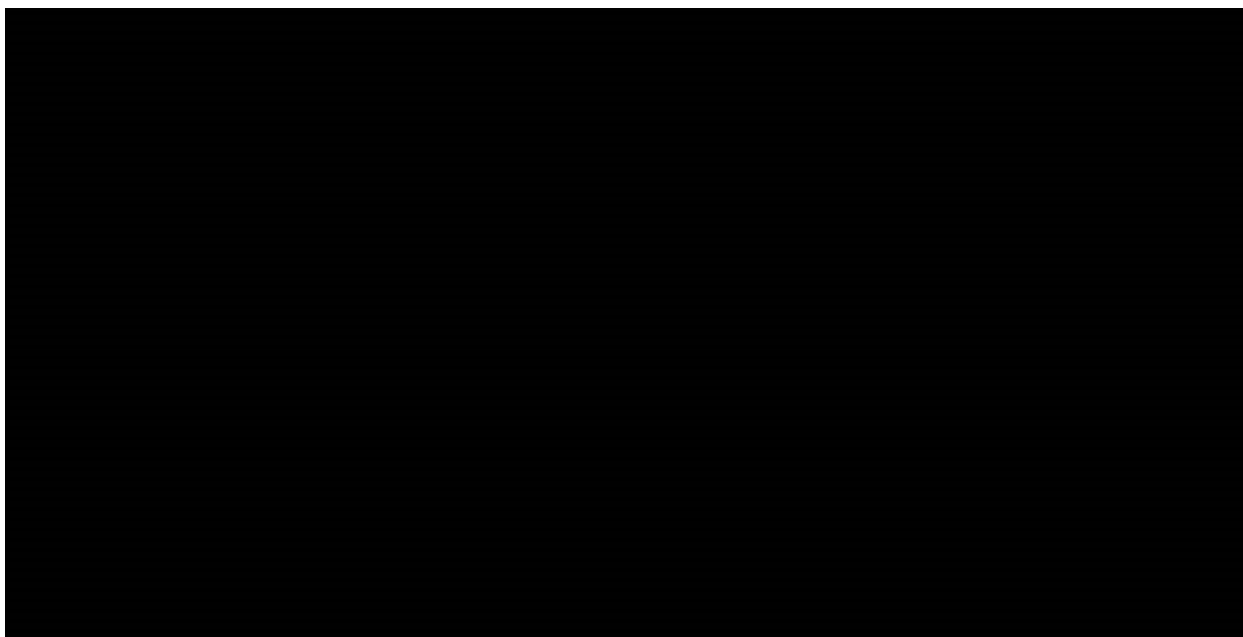
Wykres 63.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, █████



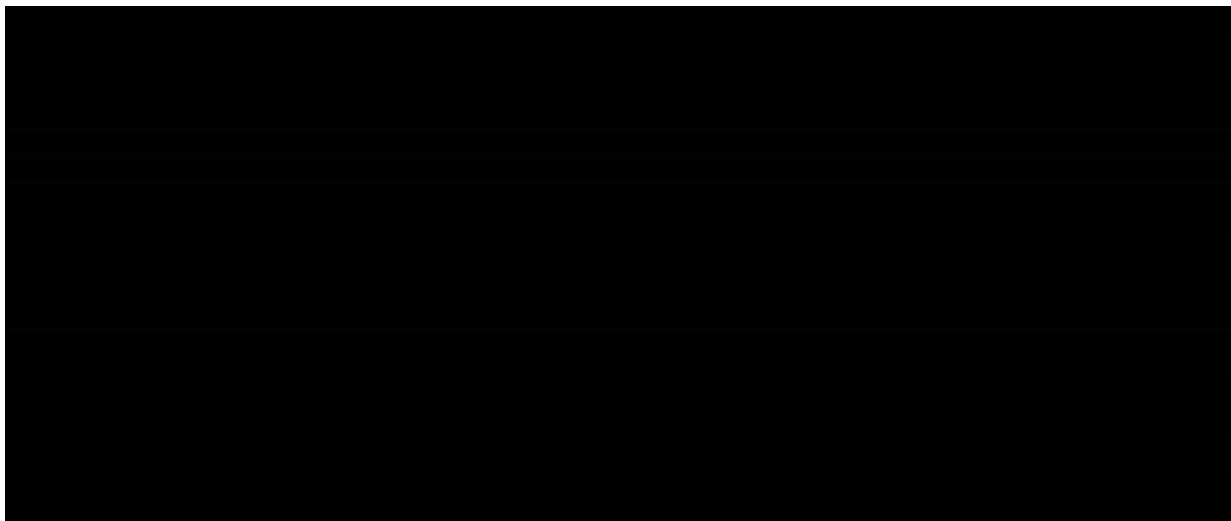
Wykres 64.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, █████



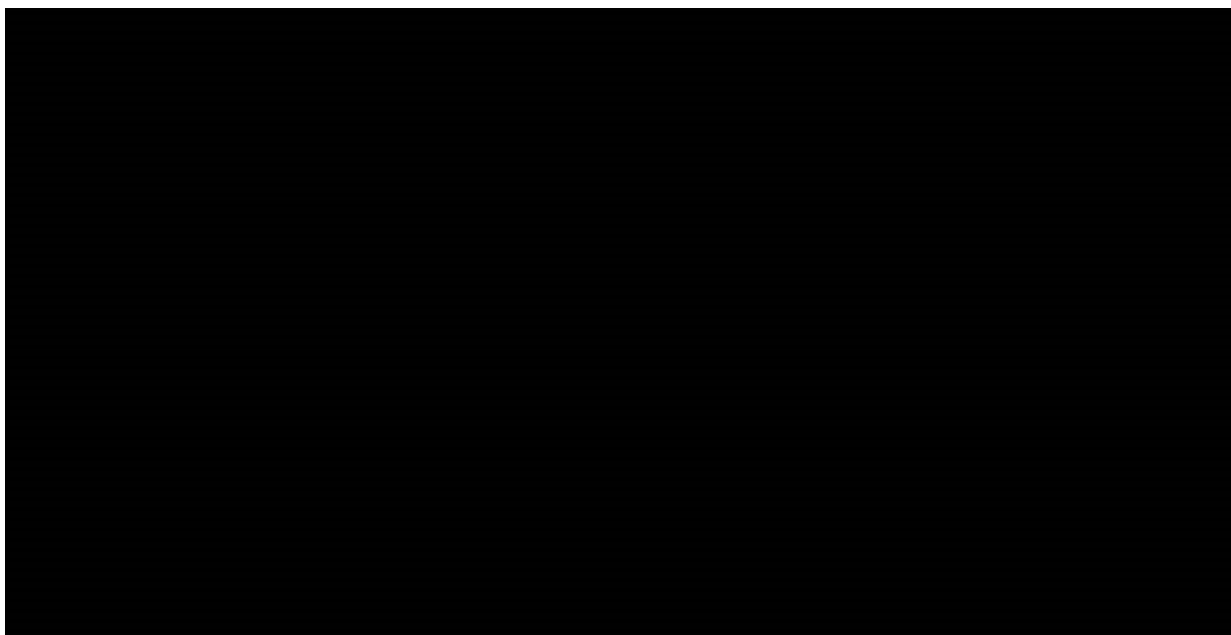
Wykres 65.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]



Wykres 66.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]



W poniższej tabeli (Tabela 126) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 126.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ

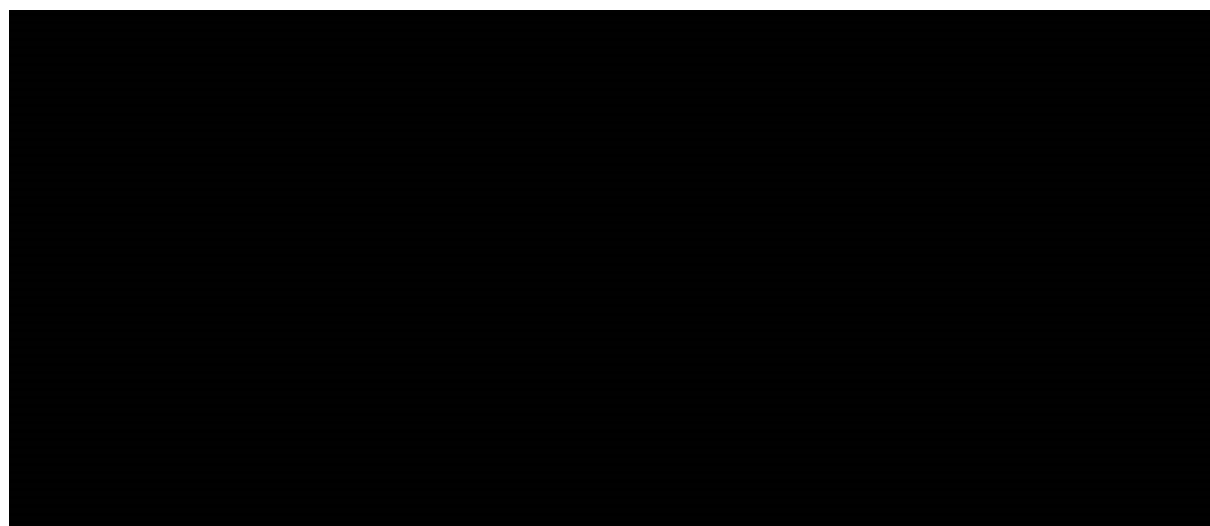
Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
I	■	■
II	■	■
III	■	■
IV	■	■

4.3.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 67, Wykres 68, Wykres 69, Wykres 70).

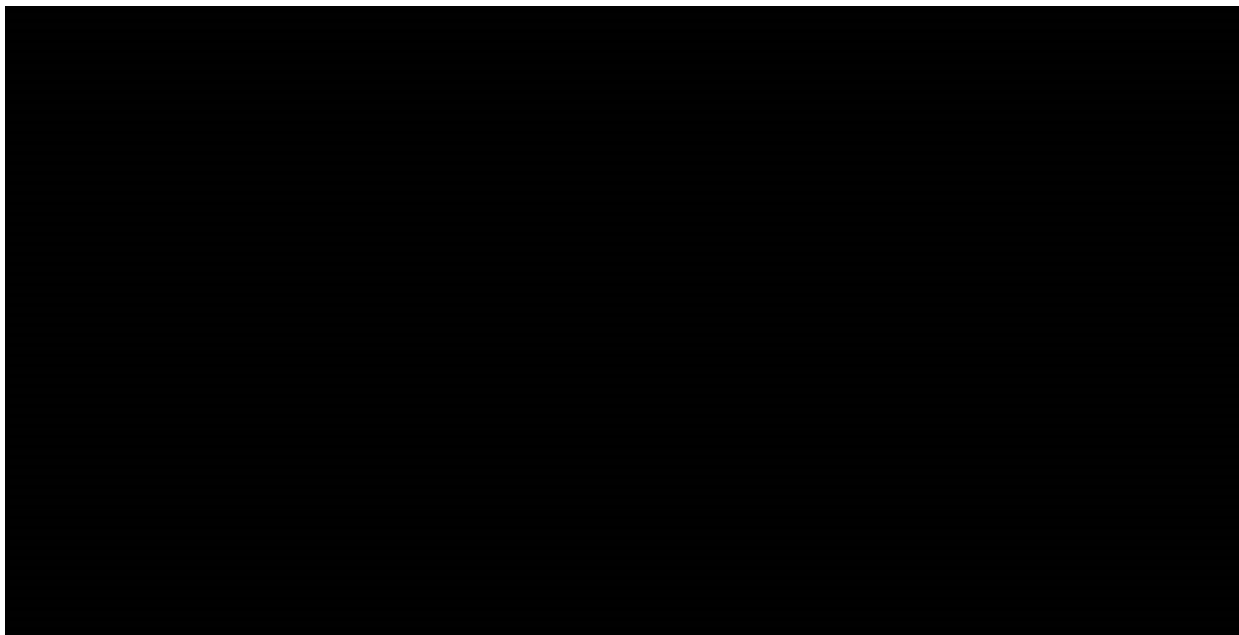


Wykres 67.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, ■



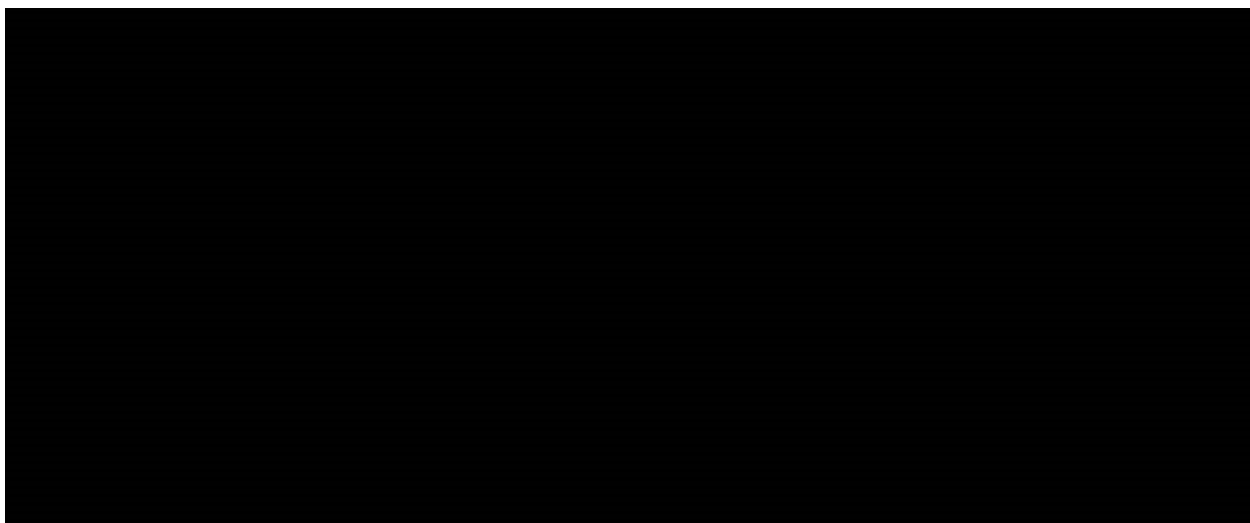
Wykres 68.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



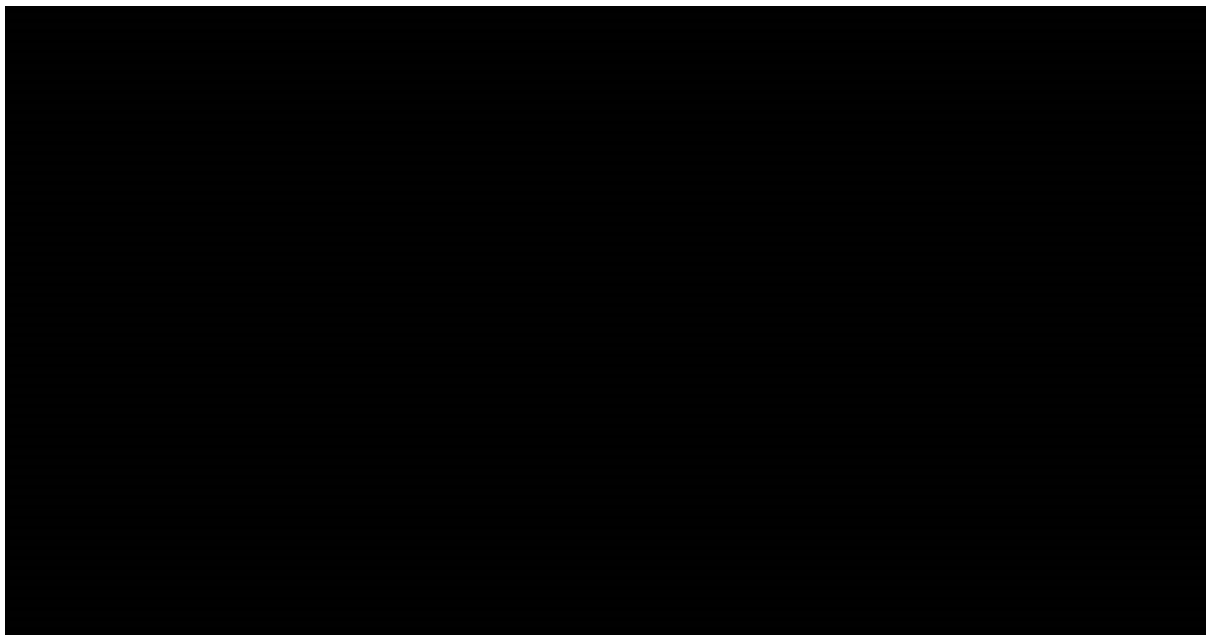
Wykres 69.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



Wykres 70.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



W poniższej tabeli (Tabela 127) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 127.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]
III	[REDACTED]	[REDACTED]
IV	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

4.4.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych



Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR + PP oraz PP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 128).

Tabela 128.
Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

4.4.2. Wyniki analizy podstawowej

4.4.2.1. Perspektywa NFZ

(Tabela 129).

Tabela 129.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ,

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	■	■	■
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	■	■	■
Koszty kwalifikacji [zł]	■	■	■
Koszty dodatkowych leków [zł]	■	■	■
Koszty podania leków [zł]	■	■	■
Koszty monitorowania [zł]	■	■	■
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	■	■	■
Koszty opieki terminalnej [zł]	■	■	■
Koszty leczenia AE [zł]	■	■	■
Koszty całkowite [zł]	■	■	■

(Tabela 130).

Tabela 130.
Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 131.
Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.2.2. Perspektywa NFZ [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 132).

Tabela 132.
Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 133).

Tabela 133.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
(Tabela 134).

Tabela 134.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.2.3. Perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 135).

Tabela 135.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 136).

Tabela 136.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
(Tabela 137).

Tabela 137.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.2.4. Perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 138).

Tabela 138.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 139).

Tabela 139.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 140.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

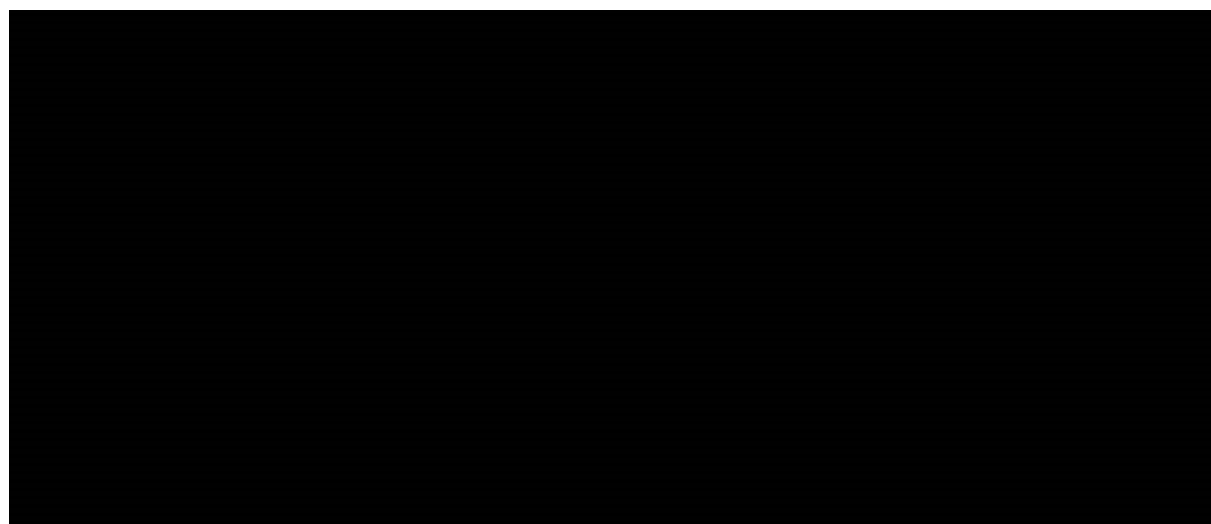
4.4.3.1. Perspektywa NFZ

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 71, Wykres 72, Wykres 73, Wykres 74).



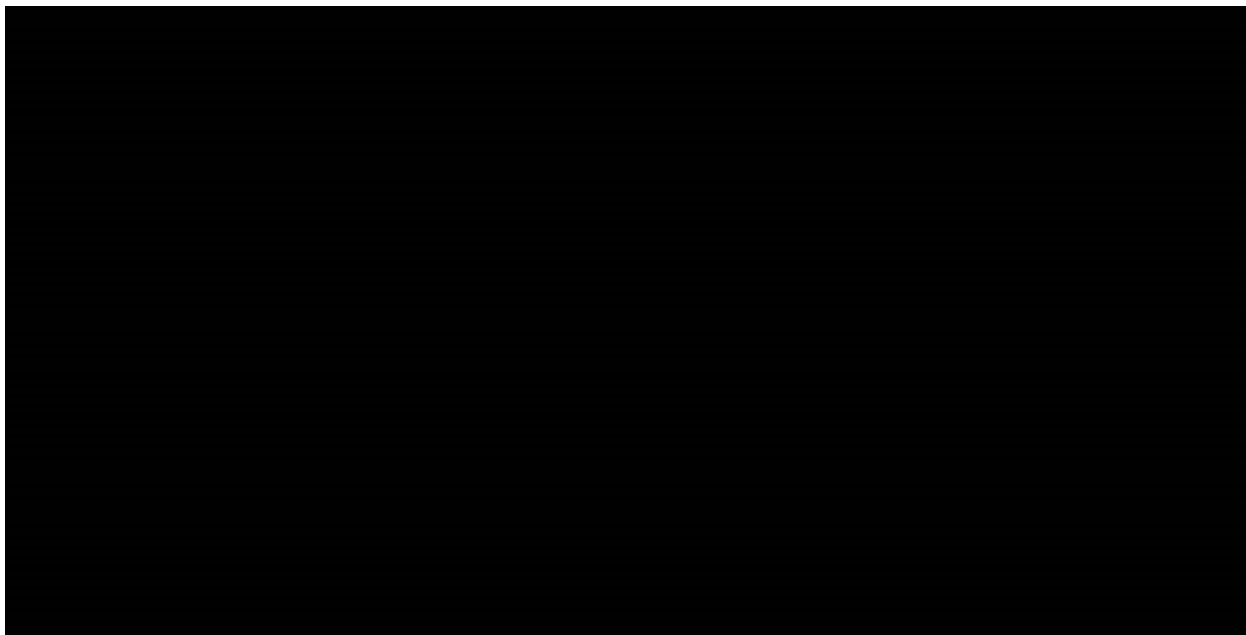
Wykres 71.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, 



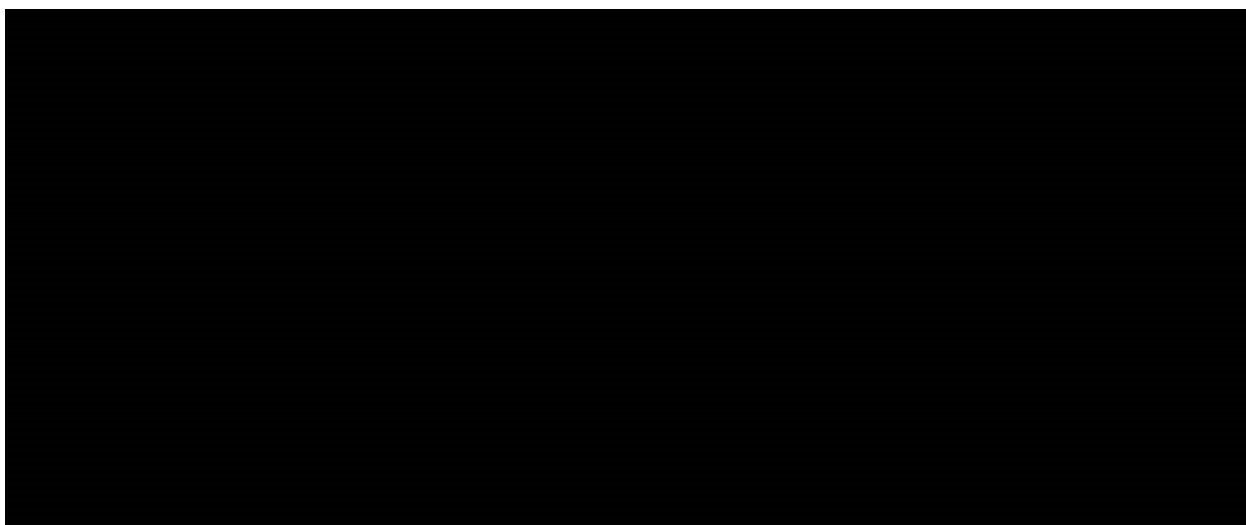
Wykres 72.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]



Wykres 73.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]



Wykres 74.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, ██████████

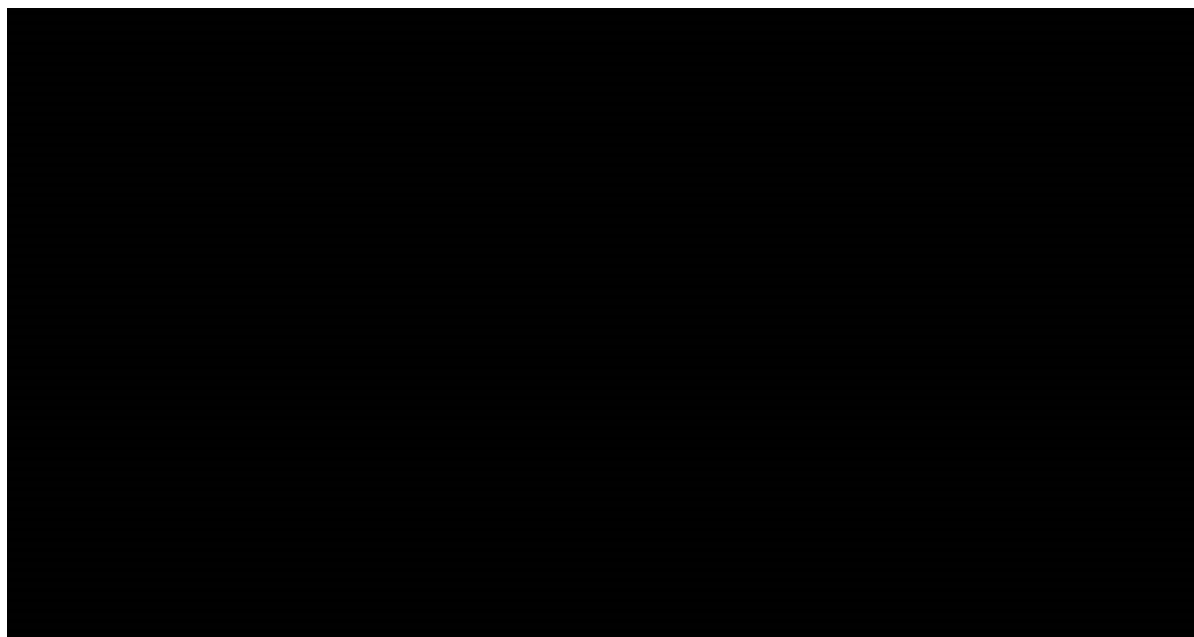


Tabela 141.

Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	██████████	██████████
I	████	████
II	██	██
III	██	██
IV	██	██

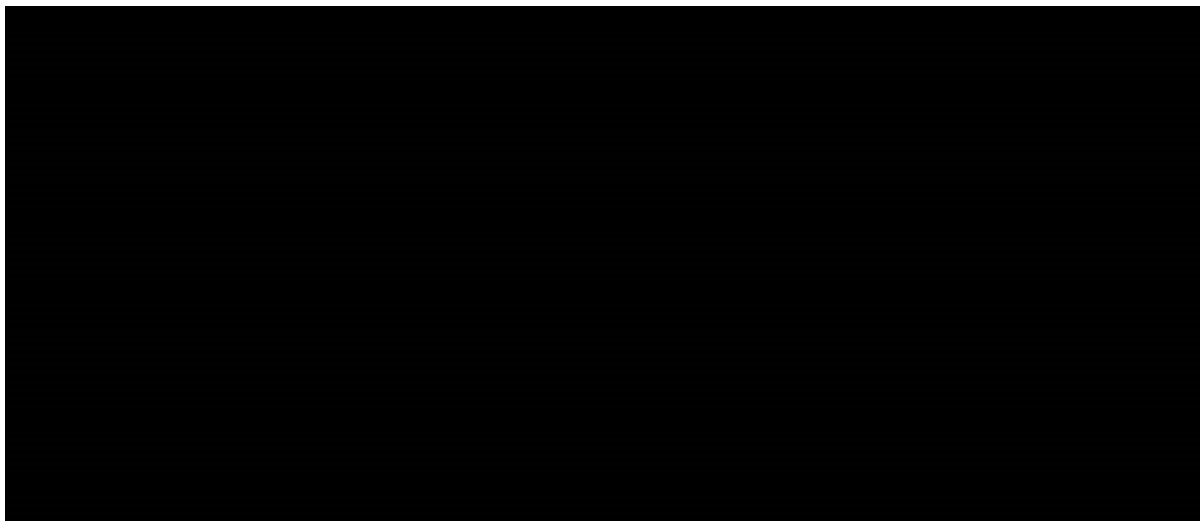
4.4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 75, Wykres 76, Wykres 77, Wykres 78).



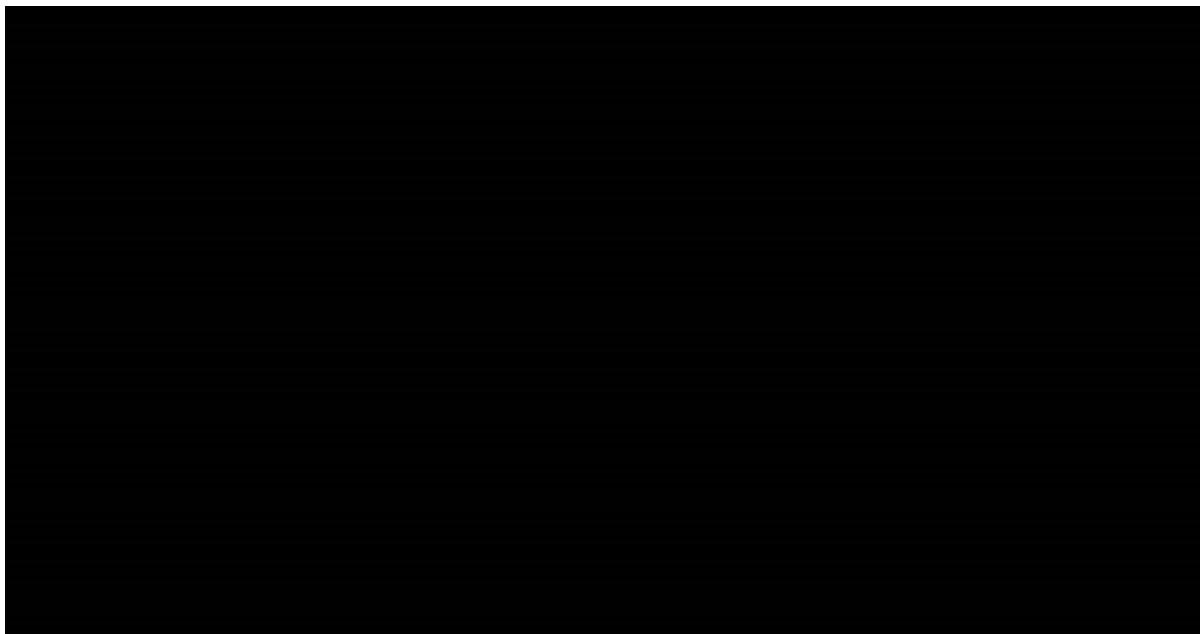
Wykres 75.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



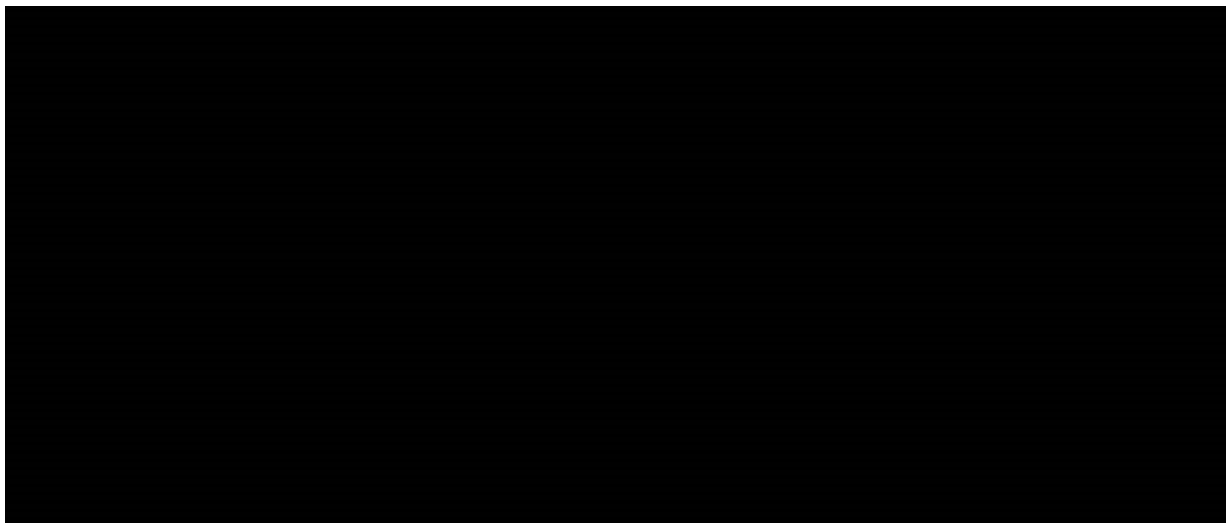
Wykres 76.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



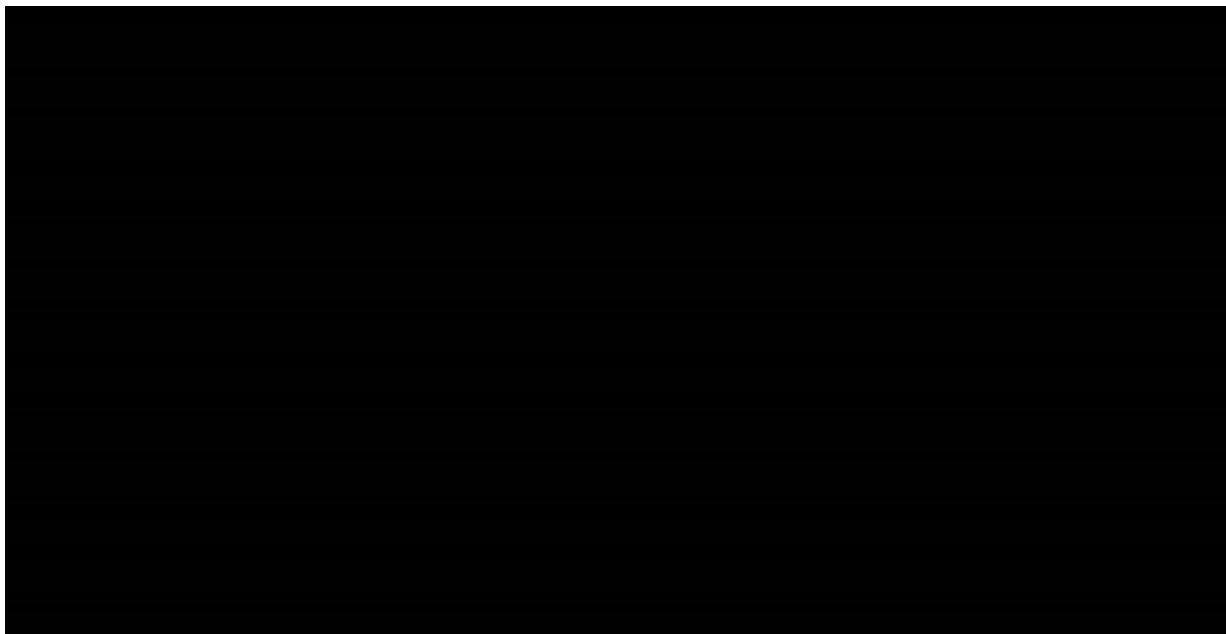
Wykres 77.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



Wykres 78.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



W poniższej tabeli (Tabela 142) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 142.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
I	■	■
II	■	■
III	■	■
IV	■	■

4.5. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

4.5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

■
■
■
■
■

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania PEMBR + PP oraz PP przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 143).

Tabela 143.
Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
LY	■	■	■
QALY	■	■	■

4.5.2. Wyniki analizy podstawowej

4.5.2.1. Perspektywa NFZ

■
■
■ (Tabela 144).

Tabela 147.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 148).

Tabela 148.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

(Tabela 149).

Tabela 149.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2.3. Perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 150).

Tabela 150.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 151).

Tabela 151.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(Tabela 152).

Tabela 152.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2.4. Perspektywa NFZ + pacjent [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 153).

Tabela 153.

Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Koszty PEMBR [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałych leków w I linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty dodatkowych leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania leków [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty terapii kolejnych linii [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia AE [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 154).

Tabela 154.

Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Kategoria	PEMBR + PP vs PP
ICUR [zł / QALY]	[REDACTED]
ICER [zł / QALY]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

(Tabela 155).

Tabela 155.

Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]

Opakowanie	Cena progowa – ICUR [zł]	Cena progowa – ICER [zł]
Keytruda® 1 x 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

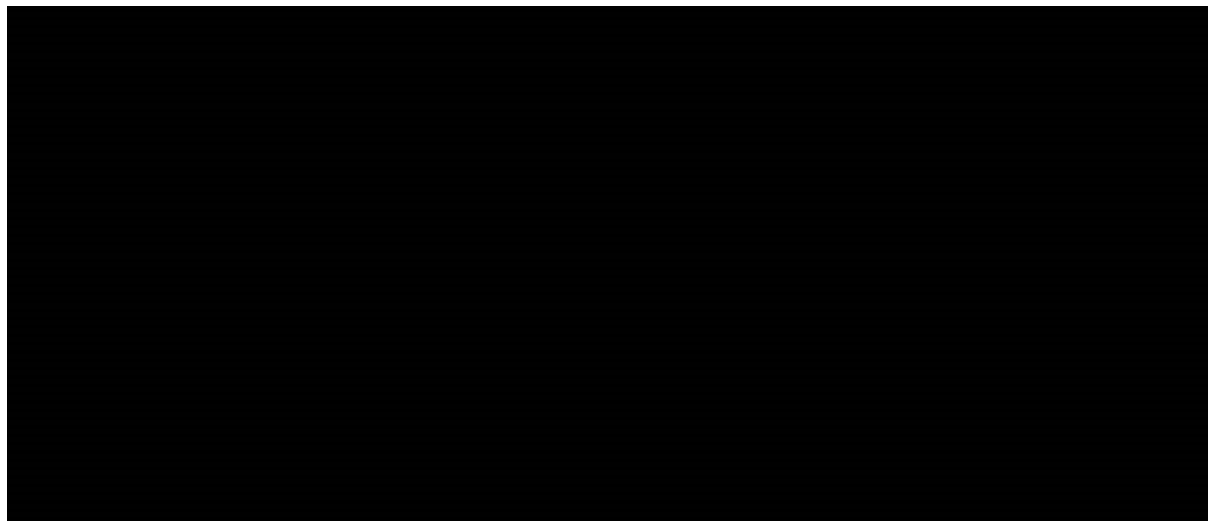
4.5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.5.3.1. Perspektywa NFZ

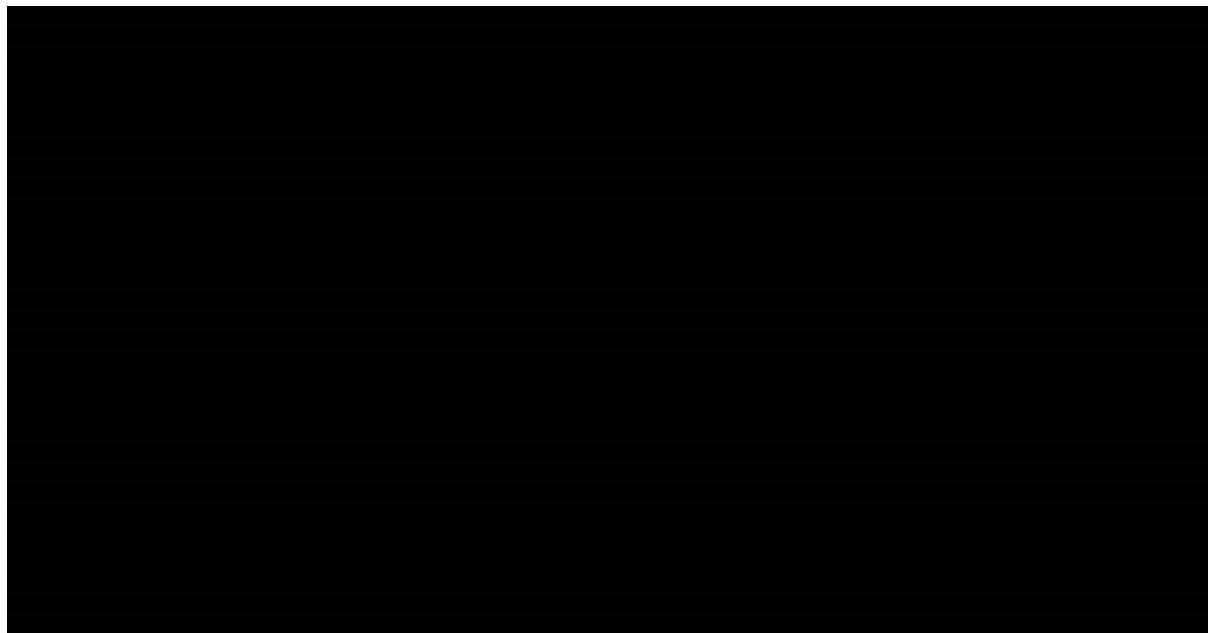
Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 79, Wykres 80, Wykres 81, Wykres 82).



Wykres 79.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, [redacted]

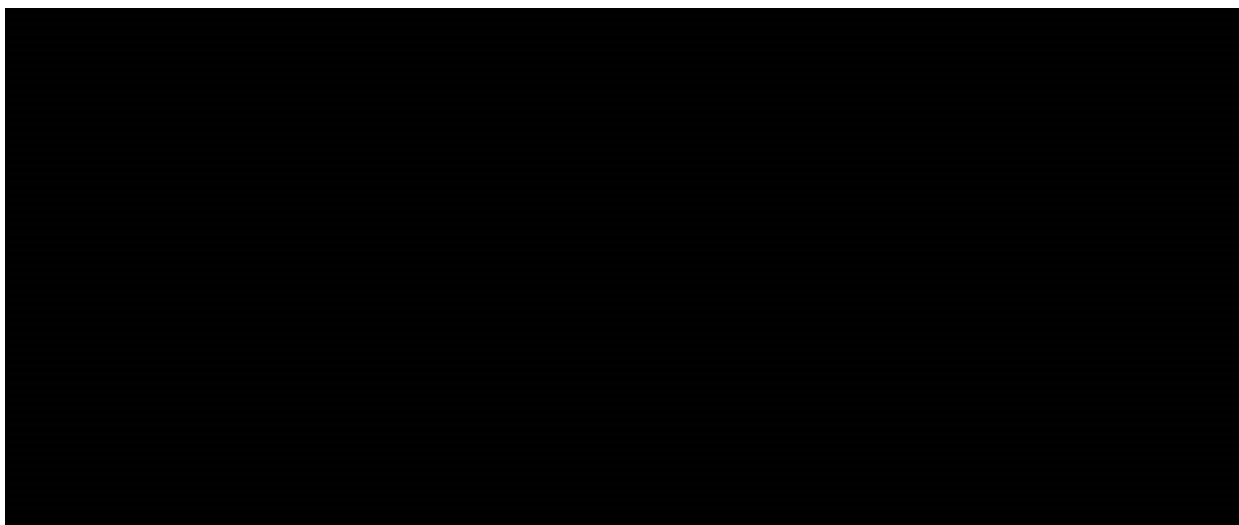


Wykres 80.
Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, [redacted]



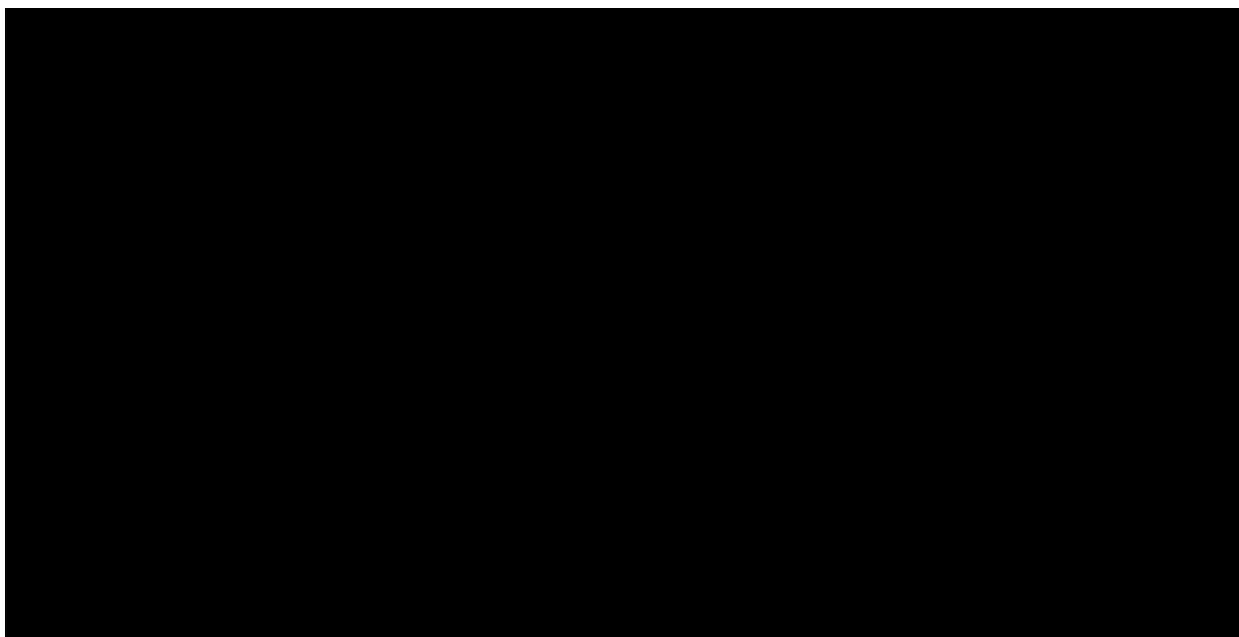
Wykres 81.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, ██████████



Wykres 82.

Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ, ██████████



W poniższej tabeli (Tabela 156) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 156.
Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ

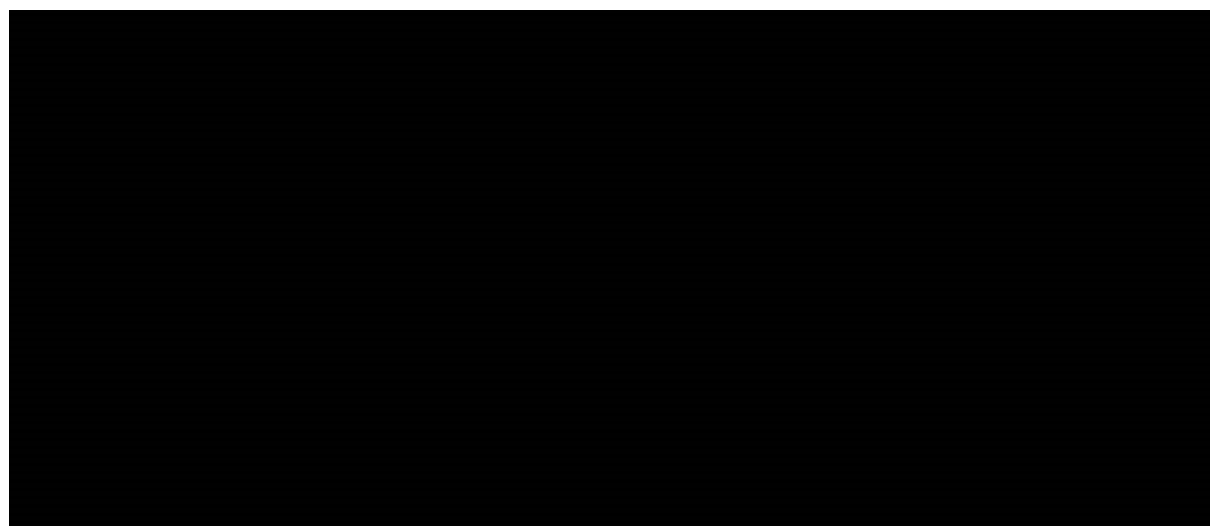
Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
I	■	■
II	■	■
III	■	■
IV	■	■

4.5.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki PSA i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej (Wykres 83, Wykres 84, Wykres 85, Wykres 86).

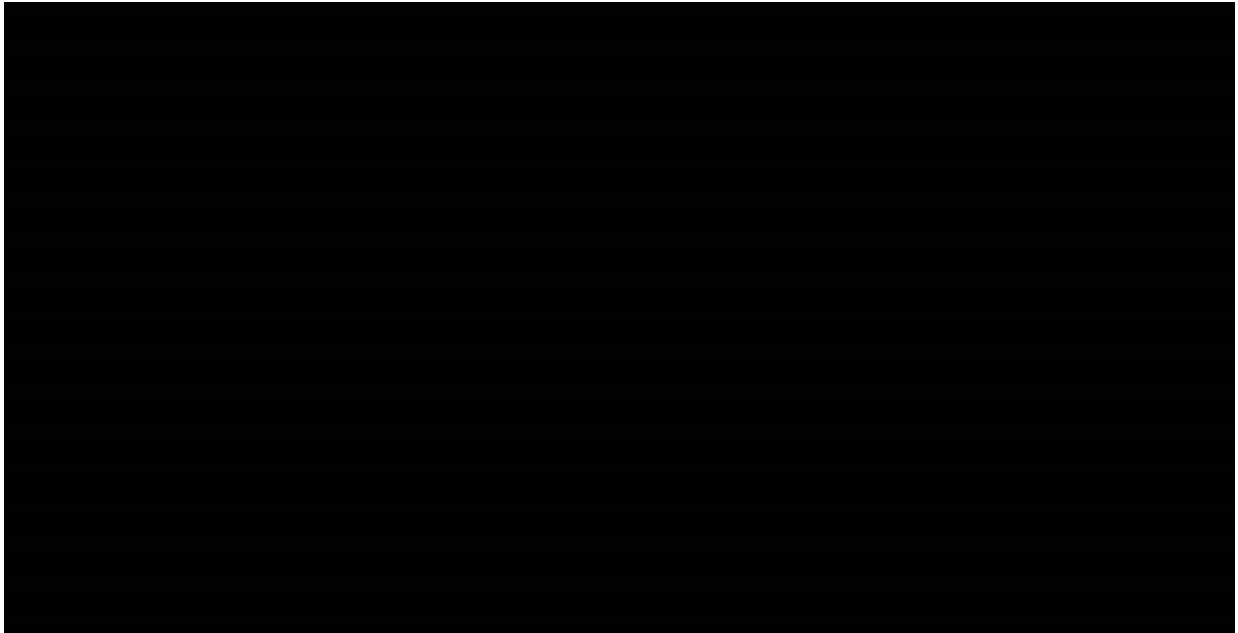


Wykres 83.
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent,



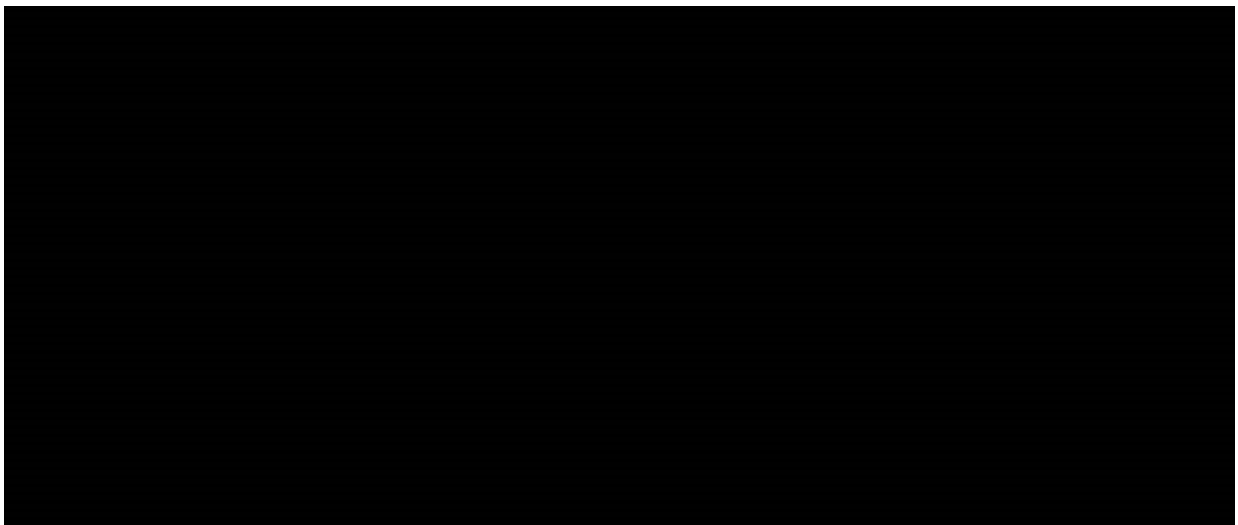
Wykres 84.

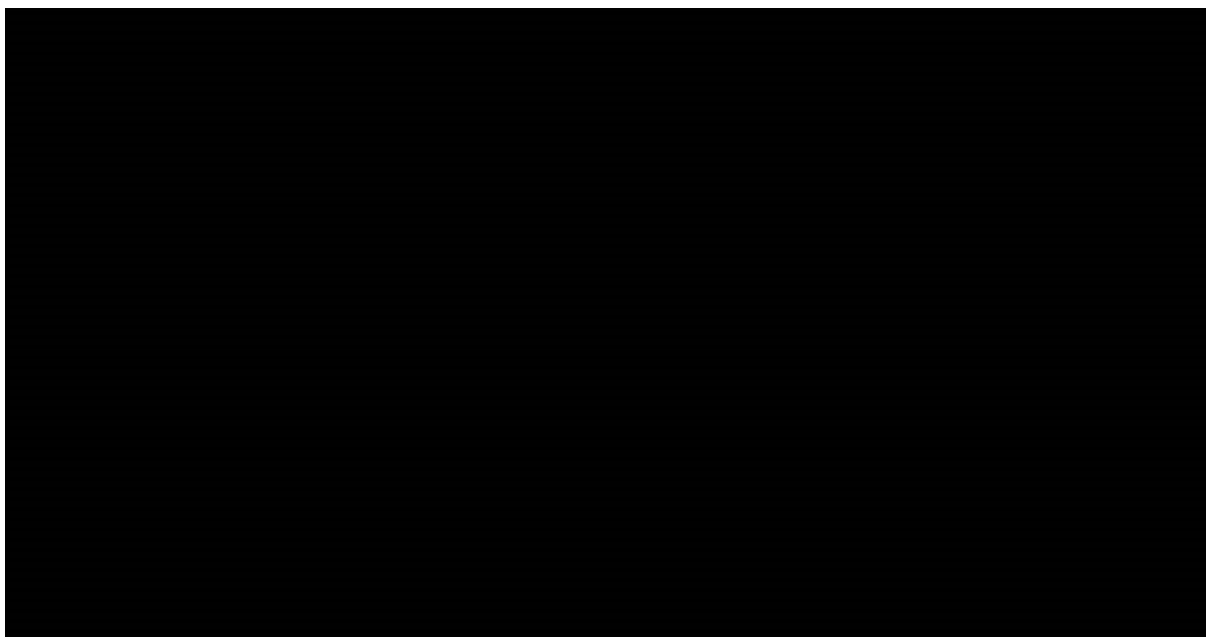
Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



Wykres 85.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]



Wykres 86.**Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████**

W poniższej tabeli (Tabela 157) zestawiono prawdopodobieństwa, że oszacowany ICUR dla porównania PEMBR + PP vs PP znajdzie się w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności.

Tabela 157.**Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent**

Ćwiartka	Prawdopodobieństwo	
	██████████	██████████
I	██	██
II	██	██
III	██	██
IV	██	██

4.6. Podsumowanie wyników

W poniższych tabelach zestawiono podsumowanie wyników analizy deterministycznej z perspektywy NFZ ██████████ dla populacji ogólnej i uwzględnionych subpopulacji (Tabela 158, Tabela 159).

Tabela 158.

Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ██████████

	PEMBR + PP	PP	PEMBR + PP vs PP
Populacja ogólna			
LY	████	████	████
QALY	████	████	████
Koszty [zł]	██████	██████	██████
ICUR [zł / QALY]	█	█	██████
ICER [zł / QALY]	█	█	██████
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	██████
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	██████
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%			
LY	████	████	████
QALY	████	████	████
Koszty [zł]	██████	██████	██████
ICUR [zł / QALY]	█	█	██████
ICER [zł / QALY]	█	█	██████
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	██████
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	██████
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%			
LY	████	████	████
QALY	████	████	████
Koszty [zł]	██████	██████	██████
ICUR [zł / QALY]	█	█	██████
ICER [zł / QALY]	█	█	██████
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	██████
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	██████
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%			
LY	████	████	████
QALY	████	████	████
Koszty [zł]	██████	██████	██████
ICUR [zł / QALY]	█	█	██████
ICER [zł / QALY]	█	█	██████
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	██████
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	██████

Tabela 159.

Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████

	PEMBR + PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PEMBR
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%			
LY	████	████	████
QALY	████	████	████
Koszty [zł]	██████	██████	██████
CUR	██████	██████	█
ICUR [zł / QALY]	█	█	██████
ICER [zł / QALY]	█	█	██████
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	██████
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	██████
Cena progowa – CUR [zł]	█	█	██████

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 160.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (rozdz. 2.10)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont (20 lat)	5 lat (rozdz. 2.6)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
3a	Przeżycie wolne od progresji: PEMBR + PP: Log-normalna PP: Weibulla PEMBR: HR = 0,69	PEMBR + PP: Weibulla PP: Weibulla PEMBR: HR = 0,69	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej PFS na wyn ki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
3b		PEMBR + PP: Log-normalna PP: Uogólniona gamma PEMBR: HR = 0,69	
4a	Przeżycie całkowite Dane SEER w latach 1-5 oraz po 5 latach	Bez uwzględnienia SEER przez pierwsze 5 lat + dane SEER po 5 latach	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej OS na wyn ki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne dopasowania
4b		HR dla PEMBR + PP vs PP: 0,74	
4c		Bez uwzględnienia SEER, z dostosowaniem dla PP	
	HR dla PEMBR + PP vs PP: 0,74	HR dla PEMBR + PP vs PP: 0,74	
		Bez uwzględnienia SEER, bez dostosowania dla PP	
		HR dla PEMBR + PP vs PP: 0,65	
5	Czas trwania terapii (PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych ToT)	PEMBR + PP i PP na podstawie krzywych PFS	W celu zbadania wpływu założeń dotyczących kształtu krzywej ToT na wyn ki analizy, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne podejście
6	Maksymalny czas trwania terapii PEMBR + PP / PEMBR (bez ograniczeń, rozdz. 3.2.3)	2 lata (rozdz. 3.2.3)	Zgodnie z programem lekowym B.6. Oraz projektem programu lekowym maksymalny czas terapii PEMBR nie jest określony. W badaniach KN189 i KN024 czas terapii ograniczono do 2 lat – wpływ takiego ograniczenia testowano w analizie wrażliwości.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7	Efektywność PEMBR w monoterapii względem PEMBR + PP (na podstawie HR)	Brak różnic w efektywności w zakresie PFS, OS i ToT	W celu spełnienia wytycznych AOTMiT, ze względu na brak dowodów na istotną statystycznie różnicę dla PFS i OS między PEMBR + PP i PEMBR w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant zakładający brak różnic w zakresie PFS i OS.
8a		Użyteczności uzależnione od czasu do zgonu (Tabela 32)	
8b	Użyteczności (Tabela 31)	Użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (Tabela 33)	Ze względu na zidentyfikowanie alternatywnych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia dla NDRP, w analizie wrażliwości przeanalizowano alternatywne warianty z zastosowaniem najbardziej wiarygodnych źródeł danych.
8c		Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Nafees 2017 (Tabela 34)	
9	Koszty PP (koszt schematu PMX + CIS / CRB, Tabela 44)	Koszt schematu DCT + CIS (Tabela 44)	Komparatorem w analizie jest schemat PP, co stanowi podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty najtańszego schematu spośród wszystkich schematów P-CTH
10	Koszty podania (Tabela 51)	Tabela 51	W analizie podstawowej założono, że podanie PEMBR + PP, PEMBR, PP odbywa się w ramach hospitalizacji. W ramach analizy wrażliwości założono, że podanie odbywa się ambulatoryjnie.
11	Pemetreksed w terapii podtrzymującej w ramieniu PP (nieuwzględniony, rozdz. 3.2.3.1)	Uwzględniony (rozdz. 3.2.3.1)	Terapia podtrzymująca pemetreksedem nie jest finansowana w Polsce, co uwzględniono w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono schemat terapii zgodny z badaniem KN189.

[Redacted]

1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													
1													

5.2.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – PEMBR + PP vs PP

[REDACTED]													
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

5.2.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – PEMBR + PP vs PEMBR

[REDACTED]


[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Wzrost	Waga	Stadium	Typ	Charakterystyka	Przebieg choroby	Wzrost	Waga	Stadium	Typ	Charakterystyka	Przebieg choroby	Wzrost	Waga
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	
32																	
33																	
34																	
35																	
36																	
37																	
38																	
39																	
40																	
41																	
42																	
43																	
44																	
45																	
46																	
47																	
48																	
49																	
50																	
51																	
52																	
53																	
54																	
55																	
56																	
57																	
58																	
59																	
60																	
61																	
62																	
63																	
64																	
65																	
66																	
67																	
68																	
69																	
70																	
71																	
72																	
73																	
74																	
75																	
76																	
77																	
78																	
79																	
80																	
81																	
82																	
83																	
84																	
85																	
86																	
87																	
88																	
89																	
90																	
91																	
92																	
93																	
94																	
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	

5.2.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

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

5.2.5. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%



№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Waga	Wzrost	PM	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL	PL
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

5.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

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

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

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

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.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz.A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczną dla PEMBR + PP we wnioskowanym wskazaniu (Insigna 2018 [49], NICE 2018 [50]). Analizy te zostały przeprowadzona na tym samym modelu, co wykorzystany w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w analizie Insigna 2018 (w analizie Insigna 2018 uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu, Tabela 182). [REDACTED]

[REDACTED] wynikają głównie z następujących różnic w założeniach:

- w analizie Insigna 2018 uwzględniono krzywe OS bez dostosowania do zmiany terapii w ramieniu PP (nie uwzględniono korekty dla *cross-over*),
- w analizie Insigna 2018 uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu.

Tabela 182.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY				
	PEMBR + PP	PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PP	PEMBR + PP vs PEMBR
Populacja ogólna					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2018 [49]	2,84	1,40	–	1,44	–
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2018 [49]	3,24	1,37	2,06	1,86	1,18
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2018 [49]	3,47	1,47	–	2,00	–
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2018 [49]	1,89	1,44	–	0,45	–

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w analizie NICE 2018 (Tabela 183).

Zidentyfikowano kilka istotnych różnic, które istotnie wpływają na wyniki modelowania:

- w analizie NICE przy modelowaniu OS nie uwzględniono danych z bazy SEER; przeprowadzono modelowanie w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera (do 28 tygodnia), a następnie przeprowadzono ekstrapolację na 20-letni horyzont,
- w analizie NICE uwzględniono krzywe OS bez dostosowania do zmiany terapii w ramieniu PP (nie uwzględniono korekty dla cross-over),
- w analizie NICE uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu.

Tabela 183.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY				
	PEMBR + PP	PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PP	PEMBR + PP vs PEMBR
Populacja ogólna					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%)					
NICE 2018 [50]	1,81	0,92	–	0,89	–

Analiza	QALY				
	PEMBR + PP	PP	PEMBR	PEMBR + PP vs PP	PEMBR + PP vs PEMBR
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq50%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%)	■	■	■	■	■
NICE 2018 [50]	2,35	0,95	1,57	1,39	0,78
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%)	■	■	■	■	■
NICE 2018 [50]	2,03	0,97	–	1,05	–
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3,5%)	■	■	■	■	■
NICE 2018 [50]	1,30	0,77	–	0,53	–

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

7. Podsumowanie i wnioski

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

[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 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]

8. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model 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. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla PEMBR + PP i PP modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badania KN189, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- W badaniu KN189 pacjenci po zakończeniu terapii PP w ramieniu komparatora stosowali terapię podtrzymującą pemetreksedem. Taki typ terapii nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych i w związku z tym w niniejszej analizie założono brak terapii podtrzymującej u tych pacjentów. Założenie to prowadzi do uwzględnienia wyższej efektywności PP niż będzie w rzeczywistości osiągnięta w warunkach polskich – stanowi zatem podejście konserwatywne.
- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu PEMBR + PP lub komparatorów. Zgodnie z sugestią klinicysty w modelu oryginalnym uwzględniono również ogólne zapalenie płuc. W praktyce liczba zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania terapii może być większa od ujętej w modelu.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN189. W związku z charakterem badania wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN189 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy.



- 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.
- Brak jest danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie w ramach kolejnej terapii. Wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu.

- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- Przyjęto, że krzywa czasu trwania leczenia dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR będzie jednakowa z krzywą PFS. Krzywa ToT dla PEMBR z badania KN024 w okresie od 39. do 103. tygodnia jest znacznie wyżej niż krzywa PFS. W konsekwencji uwzględnienie krzywej wprost z badania (jak również krzywej parametrycznej dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera) prowadziło do zawyżenia kosztów PEMBR w monoterapii, gdyż zgodnie z programem lekowym B.6 terapia PEMBR może być kontynuowana jedynie do progresji choroby. Przyjęte założenie prowadzi do podobnego zawyżenia kosztów dla obydwu porównywanych interwencji w ramach porównania PEMBR + PP vs PEMBR.
- Porównanie PEMBR + PP vs PEMBR przeprowadzono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu (z uwzględnieniem wyników dla indywidualnych pacjentów). Uzyskane współczynniki HR nieznacznie odbiegają od współczynników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (uzyskanych na podstawie danych raportowanych w badaniach klinicznych). Różnica ta nie wpływa na wnioskowanie.

9. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z pemetreksedem i pochodną platyny w ramach terapii indukcyjnej oraz skojarzonego z pemetreksedem w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

- IV stopień zaawansowania,
- brak mutacji w genie EGFR,
- brak rearanżacji genu ALK,
- brak rearanżacji genu ROS-1,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego z powodu NDRP o typie niepłaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów:
 - $\geq 50\%$,
 - 1–49%,
 - $< 1\%$.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda, za wyjątkiem dodatkowego zawężenia pacjentów do populacji, w której nie występuje rearanżacja genu ROS-1. Zawężenie takie jest uzasadnione w świetle wytycznych praktyki klinicznej [51], gdzie w przypadku pacjentów, u których występuje rearanżacja genu ROS-1 zalecana jest terapia celowana kryzotynibem. Terapia ta jest finansowana w ramach programu lekowego B.6. Jednocześnie wytyczne zalecają terapię celowaną dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600, jednak terapia ta nie jest finansowana w Polsce, więc wnioskowana populacja nie zawęży pacjentów względem mutacji BRAF V600.

W zgodzie z treścią proponowanego programu lekowego stanowiącego wnioskowane wskazanie refundacyjne analiza zawiera wyniki uzyskane w populacji ogólnej pacjentów niezależnie od braku/obecności i poziomu ekspresji PD-L1 oraz wyniki uzyskane w podziale na trzy subpopulacje o określonym odsetku ekspresji PD L1 (PD-L1 TPS) na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49% oraz $< 1\%$. Populacja ogólna jak i ww. subpopulacje stanowią populację wnioskowaną będącą przedmiotem oceny HTA.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy zastosowaniu modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego. W modelu zastosowane były dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, obejmujące pacjentów z badania KN189.

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

W ramach analizy przeprowadzono porównanie PEMBR + PP ze schematem PP w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach:

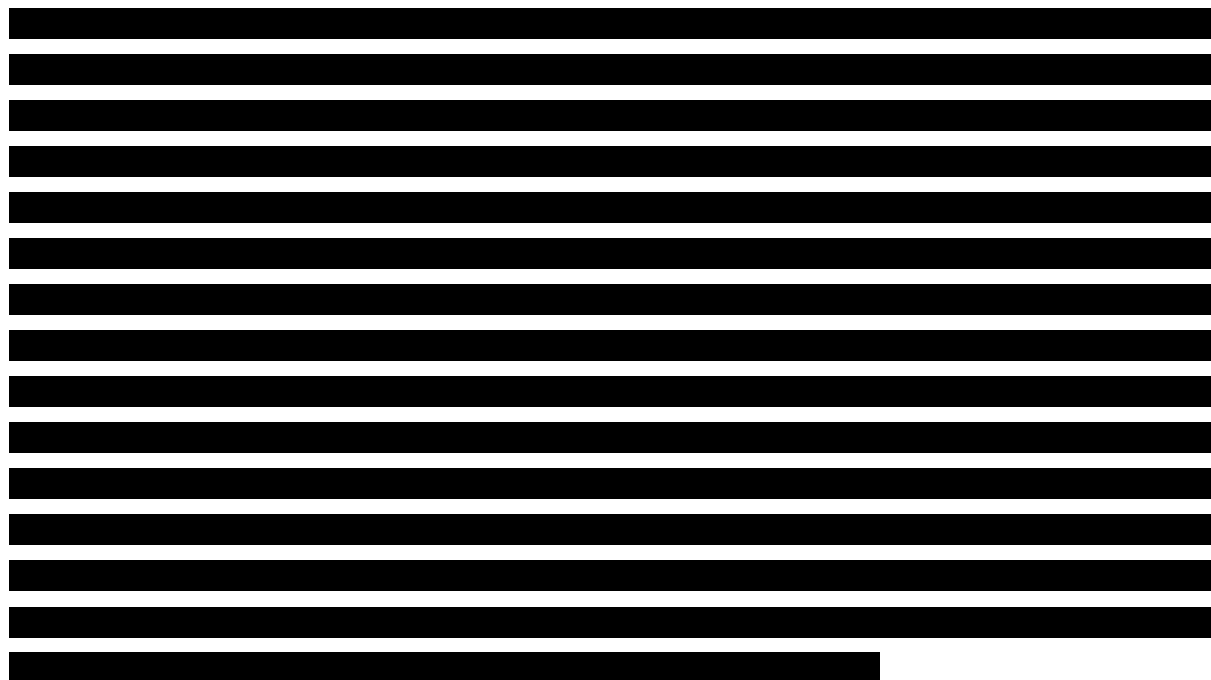
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$,
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$

oraz porównanie z PEMBR w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Porównanie PEMBR + PP z PEMBR przeprowadzono na podstawie porównania na podstawie badań KN189 i KN024. W analizie wykorzystano wyniki porównania przeprowadzonego przez autorów oryginalnego modelu, ze względu na fakt, że uwzględniono w nim wyniki dla indywidualnych pacjentów i przeprowadzono porównanie z dostosowaniem populacji. Ponadto autorzy oryginalnego modelu uwzględnili dostosowanie związane z możliwością zmiany terapii i w ramieniu komparatora w badaniach KN189 i KN024 (*cross-over*). Wyniki uzyskane przez autorów oryginalnego modelu i wyniki uzyskane w ramach analizy klinicznej na podstawie danych raportowanych w publikacjach dla KN189 i KN024 są zbliżone.

Podejście ekstrapolacji krzywych za pomocą modeli parametrycznych zostało zastosowane zarówno do oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, jak i do krzywych czasu trwania terapii PEMBR + PP i PP. Maksymalny czas trwania terapii wynoszący 2 lata, zgodnie z protokołem badania KN189 nie został uwzględniony ze względu na kryteria projektu programu lekowego, jednakże założenie to przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

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 KN189 w zakresie kwestionariusza EQ-5D. 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.6. – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe dotyczące terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

10. Bibliografia

1. (2018) Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy in 1L Metastatic Non-Squamous NSCLC. Model and report prepared by Merck CORE EDS.
2. ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2018.
3. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r](#) (20.11.2018).
4. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 378(22):2078–2092.
5. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
6. 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://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
7. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
8. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf.
9. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit 2011. Dostęp: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
10. Gould W. Chow tests. Dostęp: <https://www.stata.com/support/faqs/statistics/chow-tests/>.
11. Chow GC. (1960) Tests of Equality Between Sets of Coefficients in Two Linear Regressions. *Econometrica* 28(3):591–605.
12. Latimer N, Abrams K. (2014) NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. Dostęp: http://www.nice.dsu.org.uk/TSD16_Treatment_Switching.pdf.
13. Latimer NR. (2013) Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making* 33(6):743–754.
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 375(19):1823–1833.
15. ██████████. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. Analiza kliniczna. HTA Consulting 2018.
16. Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer* 78(3):263–269.
17. Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. *Lung Cancer* 90(2):234–242.
18. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crinò L, Caprioli A, Piazza E, Lorusso V, Barbera S, Zilembo N, Gebbia V, Adamo V, Pela R, Marangolo M, Morena R, Filippelli G, i in. (2011) Medical treatment choices for patients

affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUNG cancer maNagement) study. *Lung Cancer* 74(3):462–468.

19. Analiza weryfikacyjna AOTMiT do zlecenia 131/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/AWA/131_OT_4351_43_VARGATEF_nintedanib_ndr_p_II_2016.01.21_AWA.pdf.
20. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern 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.
21. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2017) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* 13(5):e195–e203.
22. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski D. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20opłucnej_internet2014.pdf.
23. ChPL Keytruda (pembrolizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf.
24. ChPL Vargatef (nintedanib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf.
25. Pemetrexed Lilly (pemetrexed) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150914132782/anx_132782_pl.pdf (21.11.2018).
26. Docetaxel Accord (docetaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.11.2018).
27. Paclitaxel Kabi (paclitaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf (21.11.2018).
28. Gemcitabine Strides (gemcitabine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabine_10_0.pdf (21.11.2018).
29. Vinorelbine Strides (vinorelbine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf (21.11.2018).
30. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (21.11.2018).
31. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.11.2018).
32. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/> (20.11.2018).
33. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-982018dgl,6825.html> (20.11.2018).
34. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (20.11.2018).
35. Projekt programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca.
36. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872018dsoz,6811.html> (21.11.2018).
37. Jagus P. (2015) EGFR mutation diagnostic program for NSCLC patients in Poland between 2011-2014. *EUROPEAN RESPIRATORY journal*.
38. ALK - badanie rearanzacji genu EML4-ALK. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/alk-badanie-rearanzacji-genu- eml4-alk/> (21.11.2018).
39. ROS1 - Badanie rearanzacji genu ROS1. Dostęp: <http://oncogene.pl/badania/ros1-badanie-rearanzacji-genu- ros1/> (27.5.2019).
40. Program lekowy - B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).
41. Program lekowy - B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34).
42. Zarządzenie Nr 102/2018/DGL. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1022018dgl,6830.html> (21.11.2018).

43. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (21.11.2018).
44. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (21.11.2018).
45. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (21.11.2018).
46. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (21.11.2018).
47. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki P, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. (2012) Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (2):41–47.
48. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (21.11.2018).
49. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ* 21(12):1191–1205.
50. (2018) NICE. Single Technology Appraisal Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID1173]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10182/documents/committee-papers>.
51. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 29(Supplement_4):iv192–iv237.
52. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
53. CEA Registry. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx> (14.12.2018).
54. Centre for Reviews and Dissemination, The University of York. Dostęp: <https://www.york.ac.uk/crd/> (14.12.2018).
55. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (14.12.2018).
56. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (14.12.2018).
57. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (14.12.2018).
58. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (14.12.2018).
59. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (14.12.2018).
60. Cochrane Library. Dostęp: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>.
61. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, i in. (2017) Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18(12):1600–1609.
62. Doyle S, Lloyd A, Walker M. (2008) Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 62(3):374–380.
63. 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.
64. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl 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.
65. Khan I, Morris S. (2014) A non-linear beta-binomial regression model for mapping EORTC QLQ- C30 to the EQ-5D-3L in lung cancer patients: a comparison with existing approaches. *Health Qual Life Outcomes* 12:163.
66. Khan I, Morris S, Pashayan N, Matata B, Bashir Z, Maguirre J. (2016) Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 14(1):60.
67. Lal R, Hillerdal GN, Shah RNH, Crosse B, Thompson J, Nicolson M, Vikström A, Potter VA, Visseren-Grul C, Lorenzo M, D'yachkova Y, Bourayou N, Summers YJ. (2015) Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 89(2):154–160.
68. 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.
69. Pickard AS, Neary MP, Cella D. (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70.

70. Sturza J. (2010) A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making* 30(6):685–693.
71. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, Summerhayes M, Lees M. (2006) PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY - Value in Health. *Value in Health* 9(6):A298.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Meerbeeck JP van, Legrand C, Klavereen RJ van, Giaccone G. (2001) Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *The Lancet* 358(9289):1271.
76. Yang S-C, Lai W-W, Su W-C, Wu S-Y, Chen HH, Wu Y-L, Hung M-C, Wang J-D. (2013) Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. *BMC Cancer* 13(1):579.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podział kohorty na poszczególne stany modelu.....	28
Tabela 2.	Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.....	34
Tabela 3.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie.....	35
Tabela 4.	Współczynniki AIC i BIC – PFS – populacja ogólna – PEMBR + PP.....	36
Tabela 5.	Współczynniki AIC i BIC – PFS – populacja ogólna – PP.....	38
Tabela 6.	Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$	39
Tabela 7.	Współczynnik HR dla PFS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR.....	41
Tabela 8.	Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%.....	42
Tabela 9.	Współczynniki AIC i BIC – PFS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	44
Tabela 10.	Przeżycie wolne od progresji – podsumowanie.....	46
Tabela 11.	Współczynniki AIC i BIC – OS – populacja ogólna – PEMBR + PP.....	49
Tabela 12.	Współczynniki AIC i BIC – OS – populacja ogólna – PP.....	50
Tabela 13.	Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$	52
Tabela 14.	Współczynnik HR dla OS dla porównania PEMBR + PP vs PEMBR.....	54
Tabela 15.	Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%.....	56
Tabela 16.	Współczynniki AIC i BIC – OS – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	58
Tabela 17.	Porównanie przeżycia wynikającego z dopasowanej krzywej parametrycznej i bazy SEER (PP).....	61
Tabela 18.	6-miesięczne prawdopodobieństwa zgonu i ryzyka względne dla PEMBR + PP vs PP w KN189.....	62
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu – lata 2-5.....	63
Tabela 20.	Przeżycie całkowite – podsumowanie.....	64
Tabela 21.	Współczynniki AIC i BIC – ToT – populacja ogólna – PEMBR + PP.....	67
Tabela 22.	Współczynniki AIC i BIC – ToT – populacja ogólna – PP.....	68
Tabela 23.	Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$	70
Tabela 24.	Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%.....	74
Tabela 25.	Współczynniki AIC i BIC – ToT – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	76
Tabela 26.	Czas trwania terapii – podsumowanie.....	78
Tabela 27.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	79
Tabela 28.	Parametry dotyczące stosowanie kolejnych linii leczenia z badania KN189.....	81
Tabela 29.	Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach.....	81
Tabela 30.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Chouaid 2013.....	82
Tabela 31.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.....	83
Tabela 32.	Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości.....	83
Tabela 33.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości.....	84
Tabela 34.	Wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ - analiza wrażliwości.....	84
Tabela 35.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie.....	84
Tabela 36.	Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie.....	85
Tabela 37.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie.....	86
Tabela 38.	Koszt preparatu Keytruda®.....	86
Tabela 39.	Koszt terapii pembrolizumabem.....	86
Tabela 40.	Dawkowanie leków w schematach P-CTH.....	87
Tabela 41.	Koszty jednostkowe leków stosowanych w schematach P-CTH.....	88
Tabela 42.	Koszt leków stosowanych w schematach P-CTH.....	91

Tabela 43.	Średni koszt leczenia jednego pacjenta P-CTH	91
Tabela 44.	Koszty P-CTH – dane uwzględnione w analizie	92
Tabela 45.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon	92
Tabela 46.	Średnia cena za mg deksametazonu ważona liczbą mg w opakowaniu	93
Tabela 47.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12	93
Tabela 48.	Koszty leków dodatkowych – dane uwzględnione w analizie	94
Tabela 49.	Koszt podania leków w programach lekowych	95
Tabela 50.	Koszt podania PP i innych leków z katalogu chemioterapii	95
Tabela 51.	Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	95
Tabela 52.	Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych	96
Tabela 53.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	96
Tabela 54.	Koszty monitorowania – PEMBR + PP / PEMBR	97
Tabela 55.	Koszty monitorowania – PP.....	97
Tabela 56.	Koszt monitorowania pacjentów po progresji	97
Tabela 57.	Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib + DCT – ██████████	98
Tabela 58.	Koszty kolejnej linii terapii – nintedanib + DCT – ██████████	98
Tabela 59.	Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii – ██████████	98
Tabela 60.	Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii – ██████████	99
Tabela 61.	Koszty podania leków kolejnych linii leczenia.....	99
Tabela 62.	Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji	100
Tabela 63.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej.....	101
Tabela 64.	Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.....	101
Tabela 65.	Koszty leczenia anemii i małopłytkowości	102
Tabela 66.	Koszt leczenia biegunki, neutropenii i gorączki neutropenicznej.....	102
Tabela 67.	Przyjęty w analizie koszt leczenia zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym	103
Tabela 68.	Koszty leczenia duszności.....	103
Tabela 69.	Koszt leczenia zmęczenia	103
Tabela 70.	Przyjęty w analizie koszt leczenia hiponatremii.....	104
Tabela 71.	Koszty leczenia AE – hospitalizacje	104
Tabela 72.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym	104
Tabela 73.	Koszty leczenia AE – dane przyjęte w analizie.....	104
Tabela 74.	Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy.....	105
Tabela 75.	Wyniki oceny klinicznej – populacja ogólna.....	110
Tabela 76.	Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ ██████████	111
Tabela 77.	Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████	111
Tabela 78.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████	111
Tabela 79.	Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████	112
Tabela 80.	Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████	112
Tabela 81.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████████	112
Tabela 82.	Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	113
Tabela 83.	Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	113
Tabela 84.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	113
Tabela 85.	Wyniki analizy kosztów – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	114
Tabela 86.	Współczynnik ICUR i ICER – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	114
Tabela 87.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	114
Tabela 88.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ	117
Tabela 89.	Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent	120
Tabela 90.	Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + PP vs PP	121

Tabela 91. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	121
Tabela 92. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	122
Tabela 93. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	122
Tabela 94. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	122
Tabela 95. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	123
Tabela 96. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, [REDACTED]	123
Tabela 97. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	123
Tabela 98. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	124
Tabela 99. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	124
Tabela 100. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	124
Tabela 101. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	125
Tabela 102. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	125
Tabela 103. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ	128
Tabela 104. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent	130
Tabela 105. Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR	131
Tabela 106. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	131
Tabela 107. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	132
Tabela 108. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	132
Tabela 109. Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	132
Tabela 110. Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	132
Tabela 111. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	133
Tabela 112. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	133
Tabela 113. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	133
Tabela 114. Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	134
Tabela 115. Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	134
Tabela 116. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	134
Tabela 117. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	135
Tabela 118. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	135
Tabela 119. Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	135

Tabela 120. Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	135
Tabela 121. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	136
Tabela 122. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	136
Tabela 123. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	136
Tabela 124. Współczynniki CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	137
Tabela 125. Cena progowa (ceny zbytu netto) dla CUR – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	137
Tabela 126. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ	140
Tabela 127. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent	142
Tabela 128. Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%	143
Tabela 129. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	143
Tabela 130. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	144
Tabela 131. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	144
Tabela 132. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	144
Tabela 133. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	145
Tabela 134. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, [REDACTED]	145
Tabela 135. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	145
Tabela 136. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	146
Tabela 137. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	146
Tabela 138. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	146
Tabela 139. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	147
Tabela 140. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, [REDACTED]	147
Tabela 141. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ	150
Tabela 142. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent	153
Tabela 143. Wyniki oceny klinicznej – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$	153
Tabela 144. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	154
Tabela 145. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	154
Tabela 146. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	154
Tabela 147. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	155
Tabela 148. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	155
Tabela 149. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, [REDACTED]	155

Tabela 150. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	156
Tabela 151. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	156
Tabela 152. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	156
Tabela 153. Wyniki analizy kosztów – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	157
Tabela 154. Współczynnik ICUR i ICER – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	157
Tabela 155. Ceny progowe (ceny zbytu netto) – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	157
Tabela 156. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ	160
Tabela 157. Rozkład ICUR w poszczególnych ćwiartkach płaszczyzny opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – perspektywa NFZ + pacjent	162
Tabela 158. Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ██████████	163
Tabela 159. Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████	164
Tabela 160. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	165
██████████	167
██████████	168
██████████	169
██████████	170
██████████	172
██████████	173
██████████	174
██████████	175
██████████	176
██████████	177
██████████	179
██████████	180
██████████	181
██████████	182
██████████	183
██████████	184
██████████	185
██████████	186
██████████	187

.....	188
.....	189
Tabela 182. Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych	191
Tabela 183. Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych	191
Tabela 184. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	215
Tabela 185. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	218
Tabela 186. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	219
Tabela 187. Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w bazie MEDLINE	220
Tabela 188. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	220
Tabela 189. Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	221
Tabela 190. Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów	222
Tabela 191. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	223

Spis wykresów

Wykres 1. Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – PEMBR + PP	37
Wykres 2. Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – PP	38
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji – populacja ogólna – analiza podstawowa	39
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP	40
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP	40
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – analiza podstawowa	41
Wykres 7. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP	42
Wykres 8. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP	43
Wykres 9. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie	44
Wykres 10. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PEMBR + PP	45
Wykres 11. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PP	45
Wykres 12. Przeżycie wolne od progresji – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – dane przyjęte w analizie	46
Wykres 13. Walidacja krzywej OS dla PP w porównaniu do danych z bazy Flatiron Health	48
Wykres 14. Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PEMBR + PP	49
Wykres 15. Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PP – z dostosowaniem	50
Wykres 16. Przeżycie całkowite – populacja ogólna – PP – bez dostosowania	51
Wykres 17. Przeżycie całkowite – populacja ogólna – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych	51
Wykres 18. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP	53
Wykres 19. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP – bez dostosowania	53
Wykres 20. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP – z dostosowaniem	54

Wykres 21. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych.....	55
Wykres 22. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP	56
Wykres 23. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP – bez dostosowania	57
Wykres 24. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP – z dostosowaniem	57
Wykres 25. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych.....	58
Wykres 26. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PEMBR + PP	59
Wykres 27. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PP – bez dostosowania	59
Wykres 28. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PP – z dostosowaniem	60
Wykres 29. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – ekstrapolacja z zastosowaniem krzywych parametrycznych.....	60
Wykres 30. Przeżycie całkowite – populacja ogólna – analiza podstawowa	65
Wykres 31. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – analiza podstawowa	65
Wykres 32. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie	66
Wykres 33. Przeżycie całkowite – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – dane przyjęte w analizie	66
Wykres 34. Czas trwania leczenia – populacja ogólna – PEMBR + PP	68
Wykres 35. Czas trwania leczenia – populacja ogólna – PP	69
Wykres 36. Czas trwania leczenia – populacja ogólna – analiza podstawowa	70
Wykres 37. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + PP	71
Wykres 38. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PP	72
Wykres 39. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – analiza podstawowa (PEMBR + PP vs PP)	72
Wykres 40. Porównanie krzywych PFS i ToT dla PEMBR w monoterapii	73
Wykres 41. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + PP	74
Wykres 42. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PP	75
Wykres 43. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – dane przyjęte w analizie	76
Wykres 44. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PEMBR + PP	77
Wykres 45. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – PP	77
Wykres 46. Czas trwania leczenia – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – dane przyjęte w analizie	78
Wykres 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████	115
Wykres 48. Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ ██████	116
Wykres 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████	116
Wykres 50. Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ, ██████	117
Wykres 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████	118
Wykres 52. Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent ██████	118
Wykres 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████	119
Wykres 54. Krzywa opłacalności – populacja ogólna – perspektywa NFZ + pacjent, ██████	119
Wykres 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ ██████	126
Wykres 56. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ██████	126
Wykres 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ ██████	127

Wykres 58. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ, ██████████	127
Wykres 59. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	128
Wykres 60. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	129
Wykres 61. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	129
Wykres 62. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	130
Wykres 63. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████	138
Wykres 64. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████	138
Wykres 65. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████	139
Wykres 66. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, ██████████	139
Wykres 67. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	140
Wykres 68. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	141
Wykres 69. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	141
Wykres 70. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ - PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	142
Wykres 71. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, ██████████	148
Wykres 72. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, ██████████	149
Wykres 73. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, ██████████	149
Wykres 74. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ, ██████████	150
Wykres 75. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	151
Wykres 76. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	151
Wykres 77. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	152
Wykres 78. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	152
Wykres 79. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, ██████████	158
Wykres 80. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, ██████████	158
Wykres 81. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, ██████████	159
Wykres 82. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ, ██████████	159
Wykres 83. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	160
Wykres 84. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	161
Wykres 85. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	161
Wykres 86. Krzywa opłacalności – subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ – perspektywa NFZ + pacjent, ██████████	162

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu – zasada działania	27
Rysunek 2. Struktura modelu – stany zdrowia oraz zasady przechodzenia	28
Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	219
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP	221

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 184.

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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz.4.3.1 i 4.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz.A.1.1 i A.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
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;	Rozdz. 4
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;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 i 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 4
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 4
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	
	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	
	Rozdz. 3.5.1 i A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
	Rozdz. 4.4
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	
	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	
	Rozdz. A.1.1 i A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania PEMBR + PP u pacjentów z NDRP z kosztami i efektami leków opcjonalnych, przeszukano następujące bazy danych:

- PubMed, [52]
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry* – rejestr analiz ekonomicznych), [53]
- DARE (*Database of Abstracts of Review of Effects*), [54]
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), [55]
- CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), [56]
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), [57]
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*), [58]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), [59]
- CL (*Cochrane Library*). [60]

Przeszukania przeprowadzono w dniu 29 listopada 2018. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 185, Tabela 186).

Tabela 185.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	
#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	2 972 165
#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"	159 918
#3	pembrolizumab OR MK3475 OR "MK-3475"	1992
#4	#1 AND #2 AND #3	50
Data ostatniego przeszukania: 29 listopada 2018		

Tabela 186.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

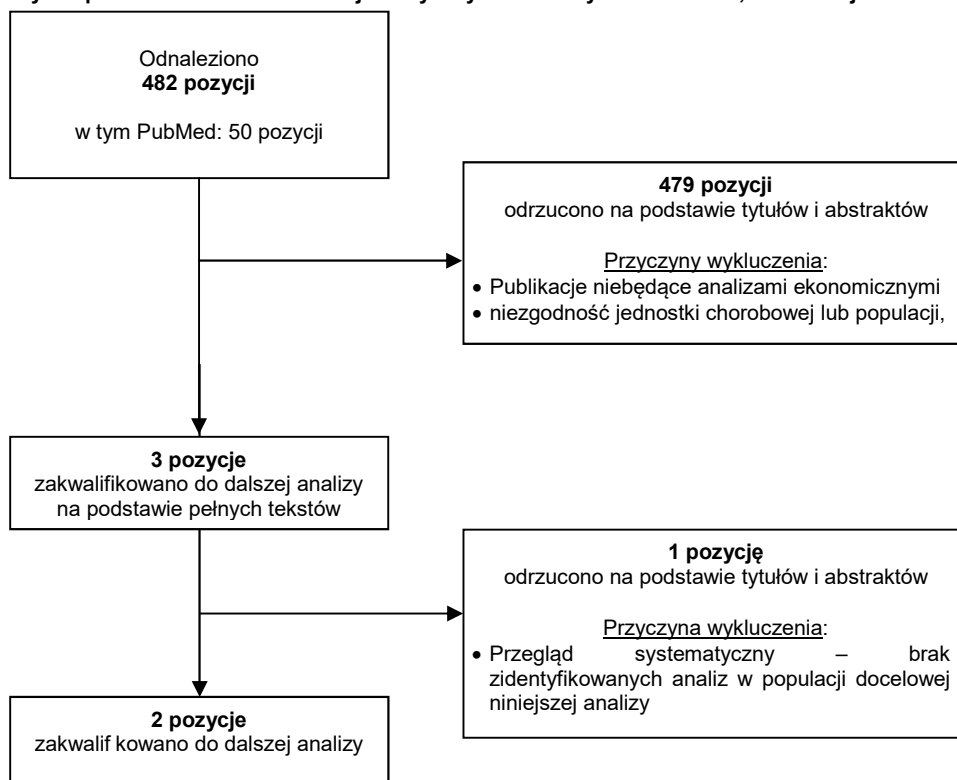
L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników							
		NICE	PBAC	SMC	DARE	CEAR	ISPOR	CADTH	CL
#1	Pembrolizumab	55	163	16	49	7	104	34	4

Data wyszukania: 29 listopada 2018

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 482 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 pozycje. Ostatecznie do analizy włączono 2 analizy. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 3).

Rysunek 3.

Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych oraz raportowane w nich uzyskane wartości QALY i ICER /ICUR dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdziale A.2.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed [52]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 4 grudnia 2018 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 187, Tabela 188).

Tabela 187.

Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm"	160 035
#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"	39 368
#3	#1 AND #2	676
Data ostatniego przeszukania: 4 grudnia 2018		

Tabela 188.

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

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

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 676 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie abstraktów przeprowadzono wybór w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów przyjęto 15 publikacji. Dodatkowo włączono 3 publikacje odnalezione w ramach referencji do publikacji uwzględnionych wcześniej w analizie na poziomie pełnych tekstów. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 18 badań odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania (Rysunek 4). Finalnie odrzucono 17 badań (Tabela 190), zaś w analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 badania, którego wyniki opisano w rozdziale 3.5.1. Szczegółową charakterystykę publikacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 189).

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP

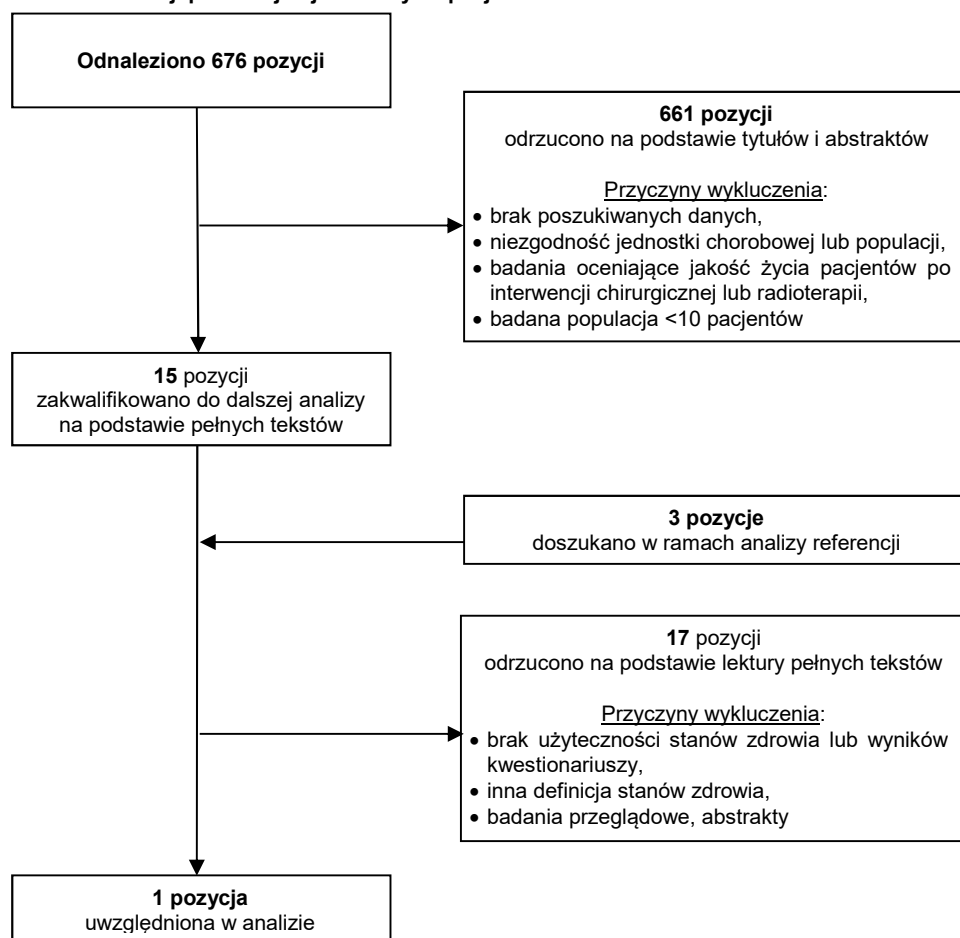


Tabela 189.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki ^a
Chouaid 2013 [20]	EQ-5D. EQ-VAS	<p>Cel: ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym NDRP</p> <p>Badana grupa: chorzy leczeni w ramach I, II, III/IV linii terapii w jednym z 25 ośrodków biorących udział w badaniu</p> <p>Charakterystyka grupy: 263 osoby, 61,2% mężczyzn, wiek ≥ 18lat, z NDRP stopnia IIIB/IV, ze statusem 0-2 wg ECOG</p> <p>Państwo: badanie wieloośrodkowe (Europa, Canada, Australia, Turcja)</p>	<p>Wszyscy pacjenci (N = 255) średnia: 0,66 (SD=0,29); pierwsza linia PF (n = 111) średnia: 0,71 (SD=0,24); pierwsza linia PD (n = 26) średnia: 0,67 (SD=0,2); druga linia PF (n = 44) średnia: 0,74 (SD=0,18); druga linia PD (n = 17) średnia: 0,59 (SD=0,34); trzecia/czwarta linia PF (n = 24) średnia: 0,62 (SD=0,29); trzecia/czwarta linia PD (n = 21) średnia: 0,46 (SD=0,38); Ogółem: PF (n = 182) średnia: 0,70 (SD=0,25); PD (n = 64) średnia: 0,58 (SD=0,32)</p>

a) Wyniki tylko dla skali EQ-5D

Tabela 190.
Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia
Brahmer 2017 [61]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia
Doyle 2008 [62]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>brak stanu progresja choroby</i>
Iyer 2013 [63]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności dla średniego stanu zdrowia oraz wartość użyteczności w dniu badania</i>
Jang 2010 [64]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby</i>
Khan 2014 [65]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i>
Khan 2016 [66]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i>
Lal 2015 [67]	Brak poszukiwanych danych
Maric 2016 [68]	Wyniki kwestionariusza SF-36
Nafees 2017 [21]	Niska wiarygodność danych: <i>wartość użyteczności dla stanu progresja równa 0,095</i>
Pickard 2007 [69]	Brak poszukiwanych danych
Sturza 2010 [70]	Artykuł przeglądowy
Tabberer 2007 [71]	Abstrakt
Tramontano 2015 [72]	Brak poszukiwanych danych
Trippoli 2001 [73]	Wyniki kwestionariuszy SF-36, EuroQOL-S.C. oraz EuroQOL-VAS
van den Hout 2006 [74]	Analiza ekonomiczna porównująca dwa rodzaje radioterapii
van Meerbeeck 2001 [75]	Brak poszukiwanych danych
Yang 2013 [76]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>użyteczność w zależności od czasu</i>

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 191.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<u>Populacja ogólna</u> QALY: PEMBR + CHEM: 2,84 CHEM: 1,40 PEMBR + CHEM vs CHEM: 1,44 ICUR: 104 823 USD / QALY	
						<u>Subpopulacja PD-L1 ≥ 50%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 3,24 CHEM: 1,37 PEMBR: 2,06 PEMBR + CHEM vs CHEM: 1,86 PEMBR + CHEM vs PEMBR: 1,18 ICUR: PEMBR + CHEM vs CHEM: 103 402 USD / QALY PEMBR + CHEM vs PEMBR: 147 365 USD / QALY	3%
Insigna 2018 [49]	NDRP, IV stopień, bez EGFR i ALK, I linia leczenia	PEMBR + CHEM CHEM PEMBR	Partitioned survival model, CUA	20 lat, 1 tydzień	USA Płatnik publiczny	<u>Subpopulacja PD-L1 1-49%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 3,47 CHEM: 1,47 PEMBR + CHEM vs CHEM: 2,00 ICUR: 66 387 USD / QALY	
						<u>Subpopulacja PD-L1 <1%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 1,89 CHEM: 1,44 PEMBR + CHEM vs CHEM: 0,45 ICUR: 183 529 USD / QALY	

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
						<u>Populacja ogólna</u> QALY: PEMBR + CHEM: 1,81 CHEM: 0,92 PEMBR + CHEM vs CHEM: 0,89 ICUR: 46 568 GBP / QALY	
						<u>Subpopulacja PD-L1 ≥ 50%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 2,35 CHEM: 0,95 PEMBR: 1,57 PEMBR + CHEM vs CHEM: 1,39 PEMBR + CHEM vs PEMBR: 0,78 ICUR: PEMBR + CHEM vs CHEM: 43 468 GBP / QALY PEMBR + CHEM vs PEMBR: 38 699 GBP / QALY	
NICE 2018 [50]	NDRP, IV stopień, bez EGFR i ALK, I linia leczenia	PEMBR + CHEM CHEM PEMBR	<i>Partitioned survival model</i> , CUA	20 lat, 1 tydzień	Wielka Brytania Płatnik publiczny	<u>Subpopulacja PD-L1 1-49%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 2,03 CHEM: 0,97 PEMBR + CHEM vs CHEM: 1,05 ICUR: 40 139 GBP / QALY	3,5%
						<u>Subpopulacja PD-L1 <1%</u> QALY: PEMBR + CHEM: 1,30 CHEM: 0,77 PEMBR + CHEM vs CHEM: 0,53 ICUR: 68 563 GBP / QALY	