

Imfinzi[®] (durwalumab)
w leczeniu chorych z miejscowo
zaawansowanym nieoperacyjnym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
u których nie doszło do progresji po
radykałnej jednoczasowej
radiochemioterapii

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	12
3 Perspektywa	14
4 Horyzont czasowy	15
5 Technika analityczna	16
5.1 Metody.....	16
5.2 Opis modelu	17
5.2.1 Struktura modelu.....	18
5.2.2 Populacja docelowa	20
5.2.3 Skuteczność.....	21
5.2.3.1 Czas do przerwania leczenia (TTD).....	22
5.2.3.2 Czas do progresji (TTP)	23
5.2.3.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	25
5.2.3.4 Przeżycie po progresji (PPS).....	29
5.2.3.5 Umieralność w populacji ogólnej	36
5.2.3.6 Podsumowanie.....	39
5.2.4 Bezpieczeństwo	40
5.2.5 Użyteczności zdrowia	41
5.2.5.1 Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	42
5.2.6 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych.....	43
5.2.6.1 Koszty terapii przed progresją.....	45
5.2.6.2 Koszty podania	46
5.2.6.3 Koszty monitorowania	48
5.2.6.3.1 Monitorowanie w programie lekowym.....	48
5.2.6.3.2 Standardowe monitorowanie przed progresją.....	48
5.2.6.3.3 Standardowe monitorowanie po progresji	49
5.2.6.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia.....	50
5.2.6.5 Koszty opieki końca życia.....	57
5.2.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	57
5.2.7 Dyskontowanie	58
5.2.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	59
5.3 Walidacja modelu	60
5.3.1 Przeżycie bez progresji	61

5.3.2	Przeżycie całkowite	63
5.3.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu.....	65
5.4	Analiza wrażliwości	67
5.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	67
5.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	70
5.5	Analiza progowa	71
6	Wyniki analizy	72
	■ [redacted]	72
	■ [redacted]	72
	■ [redacted]	73
	■ [redacted]	76
	■ [redacted]	78
	■ [redacted]	79
	■ [redacted]	79
	■ [redacted]	81
	■ [redacted]	84
	■ [redacted]	86
7	Ograniczenia i dyskusja	88
8	Wyniki końcowe	100
9	Podsumowanie i wnioski końcowe	103
10	Aneks	106
	■ [redacted]	106
	■ [redacted]	107
	■ [redacted]	107
	■ [redacted]	108
	■ [redacted]	109
	■ [redacted]	110
	■ [redacted]	113
10.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu.....	113
10.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności u chorych z NDRP	118
10.5	Kolejne linie leczenia - jednostkowe dane kosztowe	121
10.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.	132
11	Spis rysunków.....	135

12	Spis tabel	137
13	Piśmiennictwo	140

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BICR	niezależna centralna komisja rewizyjna (ang. <i>blinded independent central review</i>).
CD80/B7.1	antygen różnicowania komórkowego/kompleks różnicowania (ang. <i>cluster of differentiation</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DUR	durwalumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednородne Grupy Pacjentów
KM	Kaplan-Meier
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	po progresji (ang. <i>progressed disease</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci typu 1
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci typu 1
PF	bez progresji (ang. <i>progressive free</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i>)
PLA	placebo
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)

TTP

ZN

czas do progresji (ang. *time to progression*)

zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Strategia analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania durwalumabu z brakiem aktywnego leczenia zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania durwalumabu porównaniu z placebo.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach kolejnych linii leczenia (wraz z dawkowaniem i długością leczenia), zużycie zasobów w ramach monitorowania chorych, koszty zakupu i podania leków oraz badań diagnostycznych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia. W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia) oraz użyteczności (użyteczność w stanie przed progresją i po progresji) z badania PACIFIC.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując 3-stanowy kohortowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami bez progresji, po progresji i zgon. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (a w ramach analizy wrażliwości perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, która jest tożsama z perspektywą NFZ) i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (40-letnim). Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła ■■■ lat). Koszty przypisano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia i dane Narodowego Funduszu Zdrowia (Obwieszczenie MZ, Statystyki JGP, Komunikaty DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ). W modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2017 rok (GUS).



Analizę ekonomiczną oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną PACIFIC z drugiej analizy okresowej w oparciu o dane Wnioskodawcy i publikację Antonia 2018. W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności (PFS, PPS, TTP, TTD; nie uwzględniono danych dla OS ze względu na ich niedojrzałość), bezpieczeństwa (prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych) i użyteczności stanów zdrowia (w zależności od rodzaju

terapii przed progresją) uzyskane w pełnej populacji badania (populacja ITT), zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 139 953 PLN/QALY.

Wyniki

- W grupie durwalumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (placebo), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie durwalumabu.

[Redacted text block]

Wnioski

Durwalumab przynosi choremu korzyści kliniczne w porównaniu z placebo (brakiem leczenia aktywnego), m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia, a także powoduje odsunięcie momentu progresji choroby w czasie. **Zastosowanie durwalumabu pozwala na wydłużenie życia o [redacted] lat oraz [redacted] lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z placebo.** Jednocześnie stosowanie durwalumabu w porównaniu z placebo generuje w horyzoncie dożywotnim wydatki wyższe o [redacted]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [redacted], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [redacted] (odpowiednio analiza [redacted]). Wyniki analiz wskazują na [redacted] durwalumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Uzyskane współczynniki ICUR (dla analizy podstawowej [redacted]) od oficjalnie przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji progu opłacalności w Polsce.

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie

nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie dla durwalumabu jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC i [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] stąd różni się od zarejestrowanego przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (tj. liganda receptora programowanej śmierci typu 1; wyjaśnienie patrz rozdz. 7).

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli (≥18 lat) chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.
interwencja (I)	durwalumab (Imfinzi®)
komparator (C)	placebo
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (tożsama z perspektywą NFZ)
horyzont czasowy	40 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none">na podstawie badania klinicznego PACIFIC użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none">na podstawie badania klinicznego PACIFIC koszty: <ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne ustalone w ramach badania ankietowego i z opublikowanych analiz weryfikacyjnych
wyniki (O)	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Kryterium	Charakterystyka
	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG)

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny), w ramach programu lekowego.

Durwalumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

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

Istniejące programy lekowe leczenia NDRP (B.6 i B.63 - stan na 06.02.2019; od lipca 2019 jedynie B.6), jednakże nie odpowiadają one wnioskowanemu wskazaniu, tj. leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (patrz rozdz. 2.7 w osobnym dokumencie - Analiza problemu decyzyjnego).

Durwalumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie durwalumabu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

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

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

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do

spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

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

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

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii, w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z brakiem dedykowanego leczenia (placebo) wykazano wyższość leczenia durwalumabem (patrz Analiza kliniczna).

Wnioskowana cena durwalumabu dla durwalumabu patrz rozdz. 5.2.6.1.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA). Wyniki z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika (wszystkie koszty procedur medycznych oraz koszty generowane zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ).

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy PACIFIC porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu z placebo wynosiła 64 lata, Antonia 2017; co więcej, zgodnie z danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów, około 50% zachorowań na nowotwory złośliwe płuca u obu płci [populacja szersza niż wnioskowana] przypada na populację osób po 65 roku życia, KRN), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (40 lat; chorzy wchodzi do modelu w wieku ok. ■ lat - patrz rozdz. 5.2.2) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu NDRP. Przyjęty dożywotni horyzont czasowy na poziomie 40 lat jest dłuższy niż dotychczas przyjmowany dla leków immunokompetentnych w NDRP (20 lat) ze względu na fakt, że durawalumab jest stosowany na wcześniejszym etapie zaawansowania choroby (III stadium) oraz jest to leczenie dające szansę na wyleczenie, która jest bezpowrotnie tracona w razie progresji choroby do stadium uogólnienia (IV stadium). Ze względu na fakt, iż badany wynik jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne.

W ramach analizy wrażliwości badano jaki wpływ na wyniki ma skrócenie horyzontu czasowego analizy do 30 lat (założenie arbitralne przyjęte w związku z tym, że horyzont czasowy 20 lat przyjmowany jest w przypadku analiz leków z kolejnych linii leczenia, a więc w sytuacji bardziej zaawansowanej choroby z krótszym czasem przeżycia, w związku z czym w analizowanym wskazaniu spodziewane jest dłuższe przeżycie chorych; AE Opdivo, AE Keytruda).

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

5.1 Metody

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę BresMed, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Niniejsza analiza dotyczy durwalumabu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego fazy III PACIFIC. Badanie PACIFIC jest wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem fazy III, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby dotyczącym porównania durwalumabu z placebo w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po dwóch lub więcej cyklach radio-chemioterapii na bazie platyny. Badanie to w momencie tworzenia modelu jeszcze się nie zakończyło - w modelu wykorzystano dane z drugiej analizy okresowej (tj. odpowiadającej okresowi analizowanemu w publikacji Antonia 2018 (Antonia 2018 oraz dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę). Dojrzałość danych wynosi ██████████, z wyjątkiem przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS; patrz tabela niżej), przy czym dla TTD (tj. czas do przerwania leczenia, ang. *time to treatment discontinuation*; wykorzystywany do szacowania kosztów leczenia durwalumabem) wynosi ██████████ z powodu przerwania leczenia w badaniu PACIFIC po 12 miesiącach zgodnie z protokołem badania. Z uwagi na wysoką skuteczność durwalumabu, okres badania PACIFIC nie był wystarczający do wychwycenia mediany przeżycia (mediana okresu obserwacji uwzględnionych w modelu wynosiła 25,2 miesiąca). W związku z przyjętym horyzontem czasowym (patrz rozdz. 3) wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Table 1: Dane KM z badania PACIFIC KM - dojrzałość danych (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Dane wg KM	Dojrzałość danych w ramieniu durwalumabu	Dojrzałość danych w ramieniu placebo
TTD	■	■
PFS (BICR)	■	■
OS	■	■
PPS (BICR)	■	■

BICR - zaślepiena niezależna ocena centralna (ang. *blinded independent central review*); KM - Kaplan-Meier; OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); PPS - przeżycie po progresji (ang. *post-progression survival*); TTD - czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*).

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów oraz oszacowania kosztów terapii w ramieniu durwalumabu i komparatora, kolejnych etapów terapii (dalszego leczenia), leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania chorych oraz opieki końca życia.

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

5.2 Opis modelu

Wykorzystany w niniejszej analizie model umożliwia uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy terapia durwalumabem jest kosztowo-efektywna w stosunku do braku leczenia (placebo) u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii.

Ze względu na wyzwania związane z niezależnym ekstrapolowaniem PFS i OS (krzywe PFS i OS się przecinają w związku z czym zastosowanie podejścia przeżycia podzielonego [ang. *partitioned survival model*] nie jest właściwe), do analizy wybrano model semi-Markowa wykorzystujący PFS i PPS. Model ten to 3-stanowy kohortowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy następującymi stanami: bez progresji (ang. *progressive free*, PF), po progresji (ang. *progressed disease*, PD) i zgon. Opiera się on na TTD, TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*), PFS i PPS z badania PACIFIC, ale nie na OS, ponieważ dane z badania PACIFIC dla OS są niedojrzałe i nie odzwierciedlałyby właściwie efektów leczenia (ekstrapolacja tego parametru jest obciążona dużą niepewnością). Ekstrapolacja OS i PFS osobno może prowadzić do sprzecznych wyników. Ekstrapolacja PFS przy zastosowaniu oszacowania Kaplana-Meiera (KM) wykazuje plateau, podczas gdy OS nie, co powoduje, że krzywa OS spada poniżej PFS. Zjawisko takie w rzeczywistości jest niemożliwe i odzwierciedla fakt, że dane dla OS są niewystarczająco dojrzałe, aby wykorzystać je do ekstrapolacji w przyjętym horyzoncie czasowym.

Wielkość badanej kohorty ustalono na 1, co sprawia, że wyniki modelu są łatwe do zrozumienia, ponieważ pokazują one średnie wyniki na pacjenta.

5.2.1 Struktura modelu

Strukturę modelu przedstawiono na poniższej rycinie. Obejmuje ona 3 stany zdrowia: bez progresji choroby (PF), po progresji choroby (PD) i zgon. Struktura ta odzwierciedla klinicznie ważne aspekty odnoszące się do miejscowego zaawansowanego NDRP, tj. pozwala na określenie okresu spędzonego bez progresji i czasu życia chorych. Podejście oparte na wykorzystaniu modelu Markowa z trzema stanami zdrowia jest powszechną praktyką w onkologii. Kluczową wartością durwalumabu jest opóźnienie progresji, a zatem potrzeby stosowania kolejnych linii leczenia. Durwalumab ma podobny mechanizm działania do leków immunoterapeutycznych (pembrolizumab i niwolumab) stosowanych w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuc, raku nerki i czerniaku. Durwalumab blokuje interakcje między PD-L1 oraz jednocześnie PD-1 i CD80, odwracając w niektórych nowotworach zdolność komórek rakowych do unikania wykrywania przez układ odpornościowy. Dlatego też uznano za stosowne zastosowanie podobnych stanów zdrowia i założeń do poprzednich ocen immunoterapii złożonych do NICE (NICE TA428, NICE TA483, NICE TA447, NICE TA402, NICE TA347, NICE TA531, NICE TA484, NICE TA124, NICE TA403, NICE TA520).

Pacjenci wchodzi do modelu po leczeniu jednoczasową radio-chemioterapią (CRT) i po rozpoczęciu leczenia durwalumabem lub placebo (chorzy nieleczeni aktywnie). Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie bez progresji i pozostają tam do momentu progresji (na podstawie danych PFS z badania PACIFIC) lub zgonu z powodów niezwiązanych z chorobą (umieralność ogólna dla populacji polskiej; GUS). Chorzy, którzy przeszli do stanu po progresji pozostają w nim aż do zgonu.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 2 tygodnie przez pierwszy rok analizy (co odpowiada długości cyklu leczenia durwalumabem stosowanego zgodnie z zapisem programu maksymalnie przez 12 miesięcy), a następnie 4 tyg. (założenie upraszczające).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Imfinzi® durwalumab podawany jest „co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.” (Imfinzi ChPL) Również w badaniu klinicznym PACIFIC analizowano stosowanie durwalumabu jako leczenia konsolidującego w okresie 12 miesięcy (Antonia 2017). W związku z tym długość leczenia w modelu (interwencją lub komparatorem) wynosi 12 miesięcy.

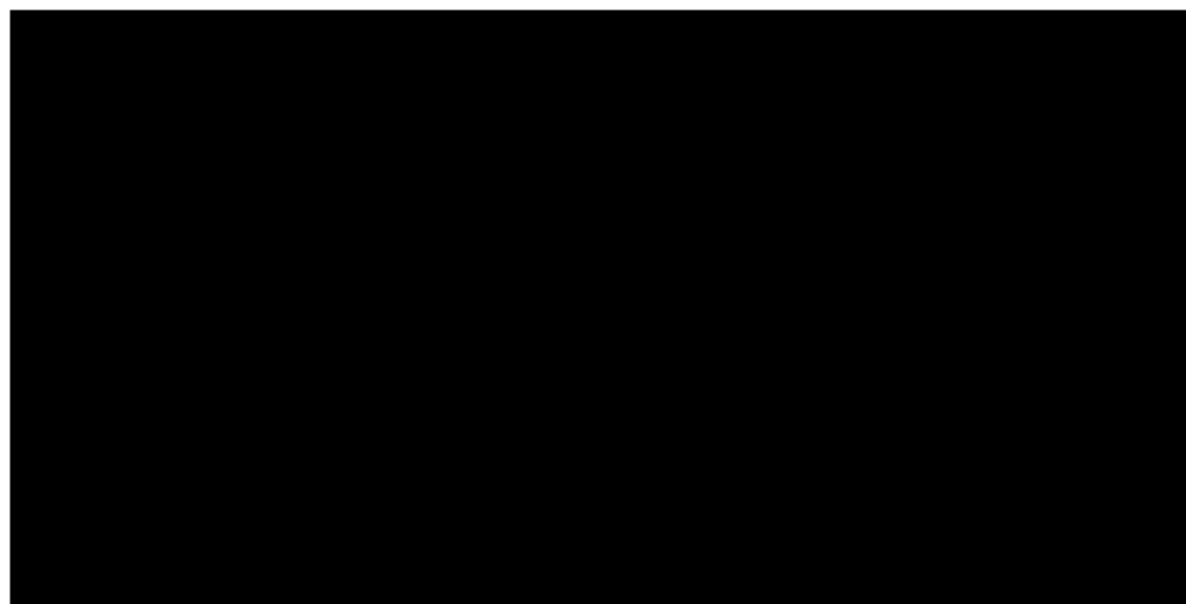
Zastosowano korektę połowy cyklu.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia

Model wykorzystuje dane dla PFS z badania PACIFIC do wyznaczania prawdopodobieństwa pozostania pacjentów w stanie bez progresji w każdym cyklu modelu. Dane dla TTP (czas do progresji) z badania PACIFIC zostały wykorzystane do wyznaczania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez progresji do stanu po progresji. Dla chorych, którzy osiągnęli progresję choroby, ale nadal żyją, model wykorzystuje prawdopodobieństwa przejścia ze stanu po progresji do stanu zgonu wyznaczone na podstawie danych dla PPS z badania PACIFIC. W badaniu PACIFIC czas przeżycia po progresji był podobny dla durwalumabu i placebo. W związku z tym dane PPS połączono dla obu ramion (założono, że nie ma różnicy w przeżywalności po progresji między durwalumabem i placebo - założenie konserwatywne). Wyżej wymienione prawdopodobieństwa przejścia są wystarczające do oszacowania całkowitego czasu przeżycia w każdym cyklu, dlatego dane dla OS z badania

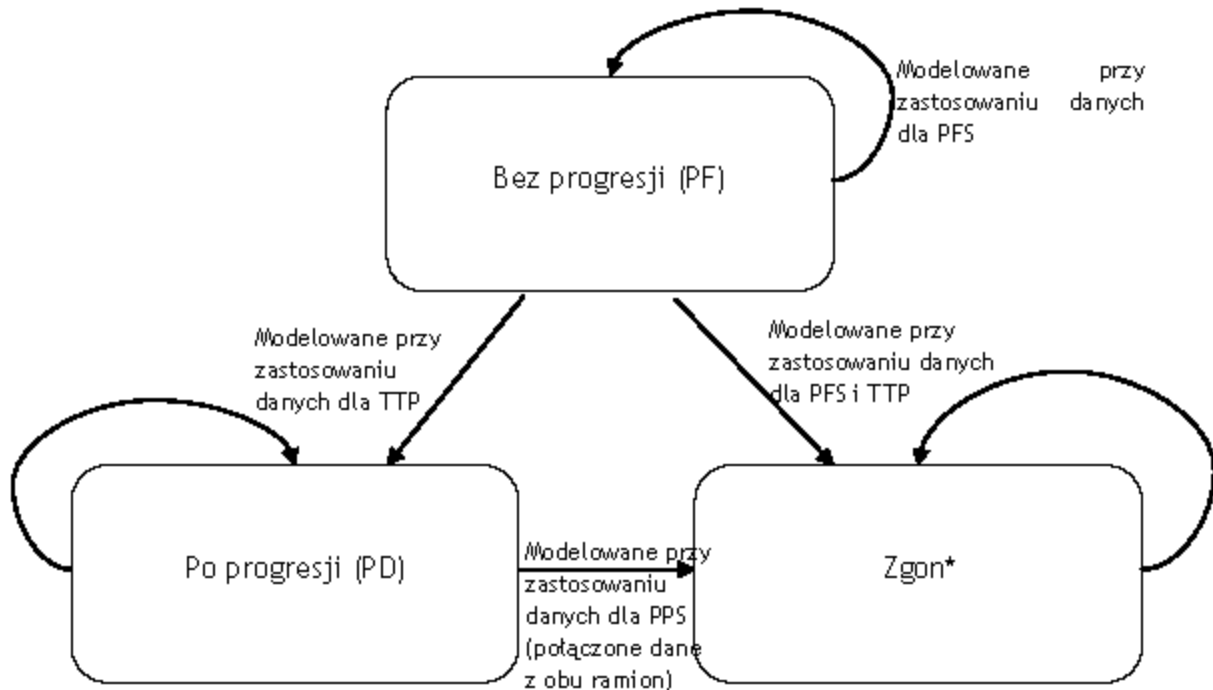
PACIFIC nie muszą być wykorzystywane bezpośrednio do ekstrapolacji wyników OS. Zamiast tego obserwowane dane dla OS z badania PACIFIC zostały użyte wyłącznie do sprawdzania poprawności wewnętrznej. Przewidywany OS przy użyciu tego podejścia był zgodny z obserwowanym w badaniu PACIFIC i innych odpowiednich badaniach klinicznych, co oznacza, że wyniki modelu OS można uznać za wiarygodne klinicznie - patrz wykres poniżej.

Ryc. 1. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.



W poniższych rozdziałach opisano dane wejściowe wykorzystywane w modelu. Dane wejściowe obejmują informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwach przejścia do innych stanów zdrowia, użytecznościach stanów zdrowia i kategoriach kosztowych.

Ryc. 2. Struktura modelu.



*przy przejściach do stanu zgon uwzględniono umieralność ogólną w celu skorygowania przeżycia w oparciu o dane z badania PACIFIC; TTP definiowany jest jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu i nie uwzględnia zgonu; PFS jest zdefiniowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu lub zgonu; w przypadku oceny progresji choroby wykorzystano wyniki uzyskane w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej (ang. *blinded independent central review*, BICR), którą uznano za najbardziej wiarygodną metodę, ponieważ jest przeprowadzana przez centralną komisję rewizyjną.

5.2.2 Populacja docelowa

Docelową populację stanowią chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii.

Durwalumab zarejestrowany jest w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Wnioskowana populacja dotyczy dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP III stopnia bez progresji (tj. z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną) po chemioradioterapii opartej na platynie, niezależnie od ekspresji PD-L1. Modelowa populacja opiera się na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) w badaniu PACIFIC i odzwierciedla tę populację w odniesieniu do wieku, płci i historii palenia. Oczekuje się, że populacja ta będzie reprezentatywna dla populacji w praktyce klinicznej.

Badanie PACIFIC obejmowało populację dorosłych (≥ 18 r.ż.) chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po dwóch lub więcej cyklach radio-chemioterapii na bazie platyny (zgodnie z kryteriami włączenia do badania choroby mogli być leczeni chemioterapią na bazie platyny lub jednoczasową

chemio- i radioterapią, ale aż 99,7% chorych było leczonych jednoczasową chemio- i radioterapią; Antonia 2017).

Populacja z badania klinicznego odpowiada zatem populacji docelowej w niniejszej analizie.

Dodatkowymi kryteriami włączenia do badania były: stopień sprawności wg *World Health Organization* (WHO) 0-1, oczekiwana długość życia min 12 tyg. oraz zakończenie ostatniej dawki radioterapii w ciągu 1-42 dni przed randomizacją (Antonia 2017).

Mediana wieku chorych w badaniu wyniosła 64 lata (zakres od 23 do 90 lat). 52,9% chorych miało stopień sprawności IIIA a 44,7% - stopień sprawności IIIB. Typ płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy NDRP miało odpowiednio 45,7% i 54,3% chorych w badaniu (Antonia 2017).

W modelu wykorzystano charakterystykę pacjentów z badania PACIFIC dla populacji ITT (patrz tabela poniżej): średni wiek pacjentów wynoszący [redacted] roku oraz odsetek mężczyzn wynoszący [redacted] (dane wewnętrzne Wnioskodawcy, Antonia 2017). Informacje te są wykorzystywane do określenia śmiertelności populacji w horyzoncie czasowym analizy, w ten sposób, aby w żadnym punkcie czasu w modelu pacjenci nie mieli większego oczekiwanego przeżycia niż członkowie populacji ogólnej. Średni wiek jest również wykorzystywany w analizie wrażliwości, w której stosuje się spadki wartości użyteczności związane z wiekiem.

Dawka durwalumabu zależna jest od masy ciała, a dawki leków stosowanych po progresji zależne są od powierzchni ciała chorego. Średnią masę i powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na poziomie 65 kg i 1,68 m² tj. zgodnie z wartościami przyjętymi w analizach dla innych leków immunokompetentnych niwolumabu i pembrolizumabu ocenionych w leczeniu NDRP przez AOTMiT (AE Opdivo, AE Keytruda). W związku z tym, że dawka durwalumabu zależna jest od masy ciała jest to kluczowy parametr modelu i w analizie wrażliwości odchyłono go w górę i w dół o 6,1 kg – różnica między średnią masą ciała z badania PACIFIC dla populacji ITT (71,1 kg, NICE) oraz masą ciała przyjętą w analizie podstawowej (65 kg).

Tab. 2. Charakterystyka pacjentów.

	Wartość	Źródło
Średni wiek, lata	[redacted]	Badanie PACIFIC (druga analiza okresowa - dane wewnętrzne Wnioskodawcy)
Odsetek mężczyzn, %	[redacted]	Badanie PACIFIC (druga analiza okresowa - dane wewnętrzne Wnioskodawcy)
Powierzchnia ciała, m ²	1,68	odpowiada przeciętnemu polskiemu pacjentowi z NDRP wg średniej z opinii 5 ekspertów (AE Keytruda, AE Opdivo)
Średnia masa ciała, kg	65 (58,9-71,1)	65 kg w BC: jak w analizach podstawowych dla pembrolizumabu i niwolumabu (AE Keytruda, AE Opdivo); w analizie wrażliwości odchyłono go w górę i w dół o 6,1 kg – różnica między średnią masą ciała z badania PACIFIC dla populacji ITT (71,1 kg, NICE) oraz masą ciała przyjętą w analizie podstawowej (65 kg).

5.2.3 Skuteczność

W modelu wykorzystano dane z drugiej analizy okresowej badania PACIFIC (Antonia 2018, dane wewnętrzne Wnioskodawcy) dla PFS, PPS, TTP i TTD - patrz kolejne rozdziały.

Dane dla PFS, PPS i TTP z badania PACIFIC zostały modelowane przy użyciu modeli parametrycznych dopasowanych do danych Kaplana Meiera. Metody opisane w *NICE Decision Support Unit* (DSU) zostały użyte do wykonania parametrycznego modelowania przeżycia (NICE DSU).

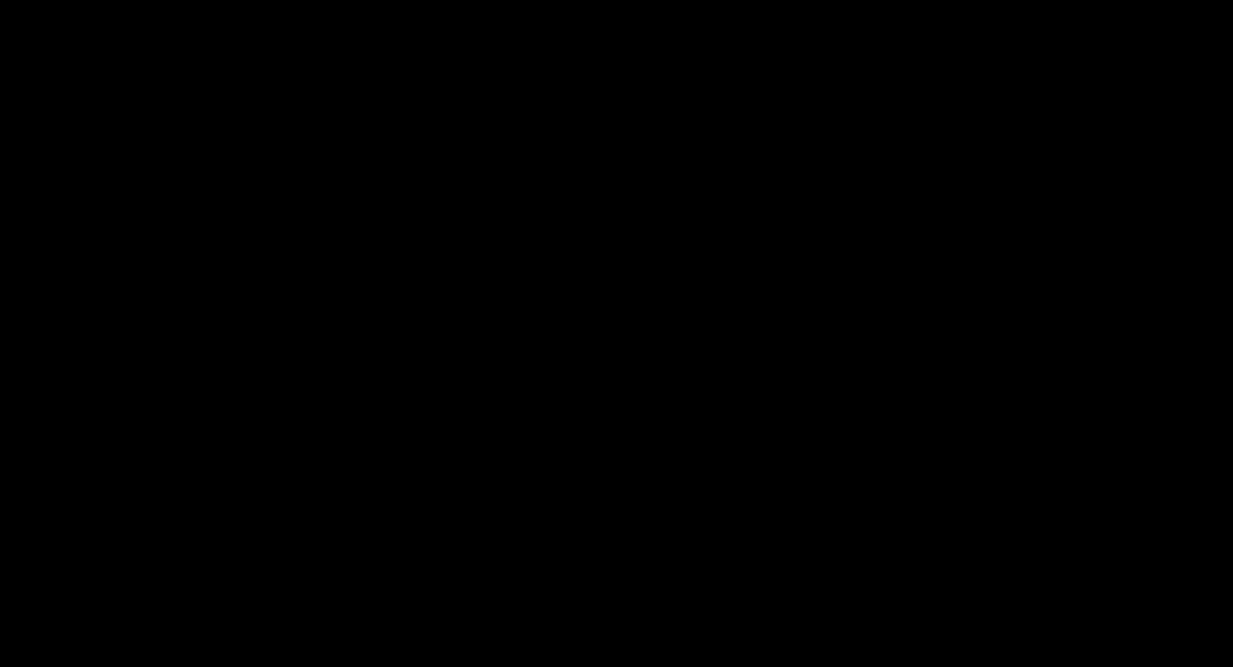
Porównano standardowe modele parametryczne, obejmowały one modele: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma.

W wyborze krzywych uwzględniono przede wszystkim zapewnienie najlepszego dopasowania statystycznego, zgodnie z kryterium informacyjnym Akaikiego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) i Bayesowskim kryterium informacyjnym Schwartz (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC).

5.2.3.1 Czas do przerwania leczenia (TTD)

Czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) służy do określania kosztów nabycia i podania leków. Czas do przerwania leczenia wg danych Kaplana-Meiera (KM) pochodzi z badania PACIFIC, w którym chorzy przerywają leczenie po max 12 miesiącach. W związku z tym dane te są pełne i nie wymagają ekstrapolacji. Czas do przerwania leczenia określono wzorem: data zakończenia leczenia - data rozpoczęcia leczenia + 1. Średnia wartość czasu do przerwania leczenia wynosiła [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla ramienia durwalumabu i placebo (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). TTD uwzględniany jest w naliczaniu kosztów terapii (patrz rozdz. 5.2.6.1).

Ryc. 3. Czas do przerwania leczenia z badania PACIFIC wg Kaplana-Meiera (dane Wnioskodawcy)



5.2.3.2 Czas do progresji (TTP)

Czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) jest stosowany w modelu semi-Markowa w połączeniu z czasem przeżycia bez progresji, aby odróżnić pacjentów bez progresji, u których nastąpiła progresja od tych, którzy umarli.

TTP w ramieniu DUR i PLA w modelu został określony poprzez ekstrapolację metodą stratyfikacji krzywej w oparciu o dane dla TTP z badania PACIFIC w populacji ITT (przy wykorzystaniu oceny progresji choroby wg BICR) odpowiednio w ramieniu DUR i PLA z wykorzystaniem rozkładu uogólnionego gamma, związanego z najlepszym dopasowaniem zgodnie z kryteriami AIC i BIC - patrz tabele i wykresy poniżej.

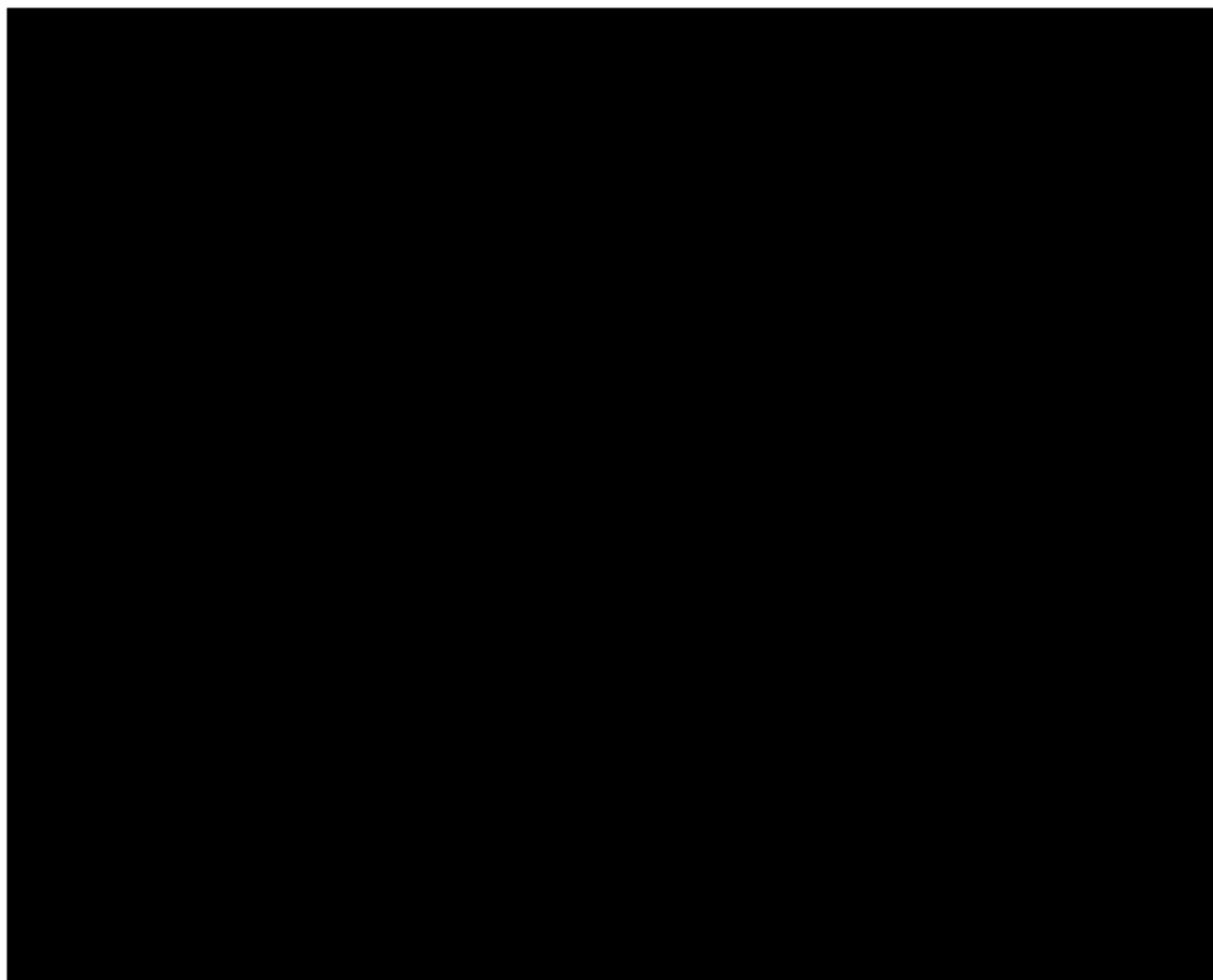


W analizie podstawowej założono, że efekt leczenia durwalumabem zanika (ang. *treatment waning*) [redacted] (staje się równy efektowi PLA, tj. HR=1 [redacted]; HR - hazard względny, ang. *hazard ratio*), ponieważ długoterminowy efekt leczenia durwalumabem jest nieznan (patrz rozdz. 5.2.3.3). W związku z niepewnością tego parametru w analizie wrażliwości analizowano zanikanie efektów [redacted], tj. po 5 latach (wartość zaakceptowana przez NICE dla immunoterapii w zaawansowanym NDRP z przerzutami; NICE TA520) oraz przyjęcie braku zanikania efektów (maksymalny potencjalny efekt dla durwalumabu).

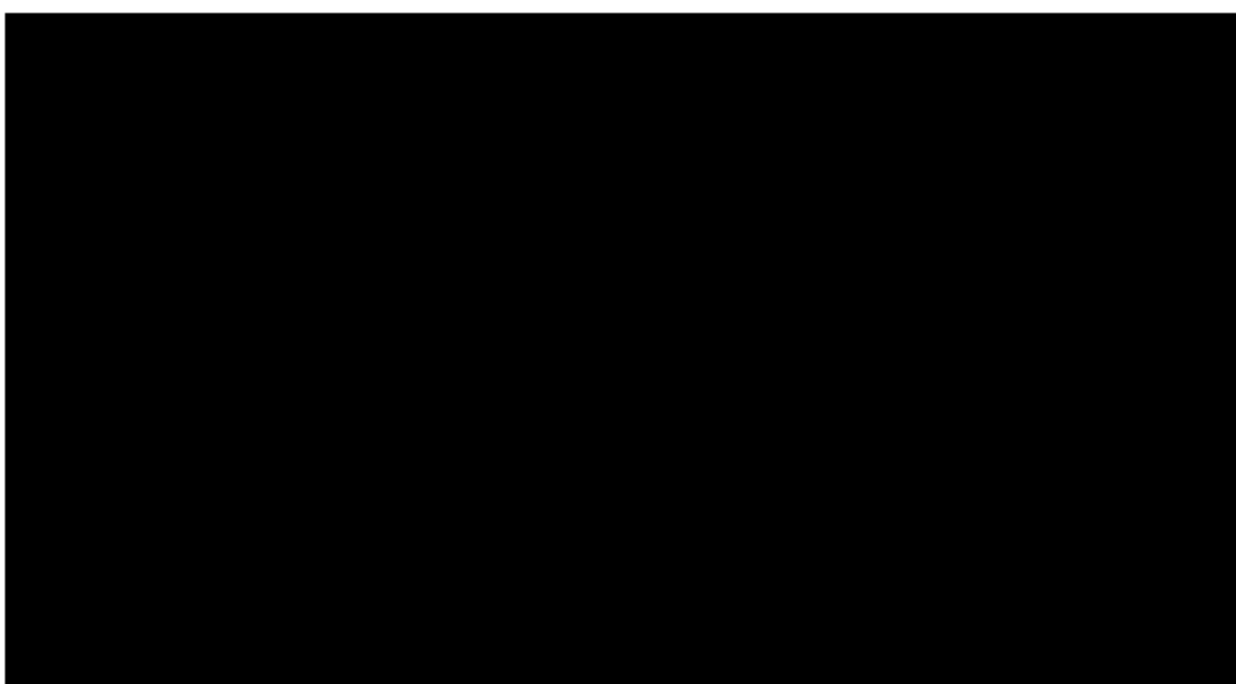
Tab. 3. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych TTP z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).

Rozkład	AIC - PLA	BIC - PLA	AIC - DUR	BIC - DUR
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ryc. 4. Stratyfikowane ekstrapolowane krzywe dla TTP w ramieniu DUR (dane Wnioskodawcy).



Ryc. 5. Stratyfikowane ekstrapolowane krzywe dla TTP w ramieniu PLA (dane Wnioskodawcy).



5.2.3.3 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dane KM dla PFS pochodzą z badania PACIFIC, z uwzględnieniem progresji mierzonej kryteriami BICR. Krzywe przeżycia zostały ekstrapolowane za pomocą ekstrapolacji warstwowej/stratyfikowanej (niezależne dopasowanie krzywych, tj. oddzielne modele parametryczne dopasowane do obu krzywych Kaplana-Meiera).

Dopasowanie krzywych przeżycia dla PFS przeprowadzono zgodnie z NICE DSU TSD14 (Latimer 2017). Dopasowanie alternatywnych modeli zostało przeprowadzone przez pierwotnych autorów modelu biorąc pod uwagę:

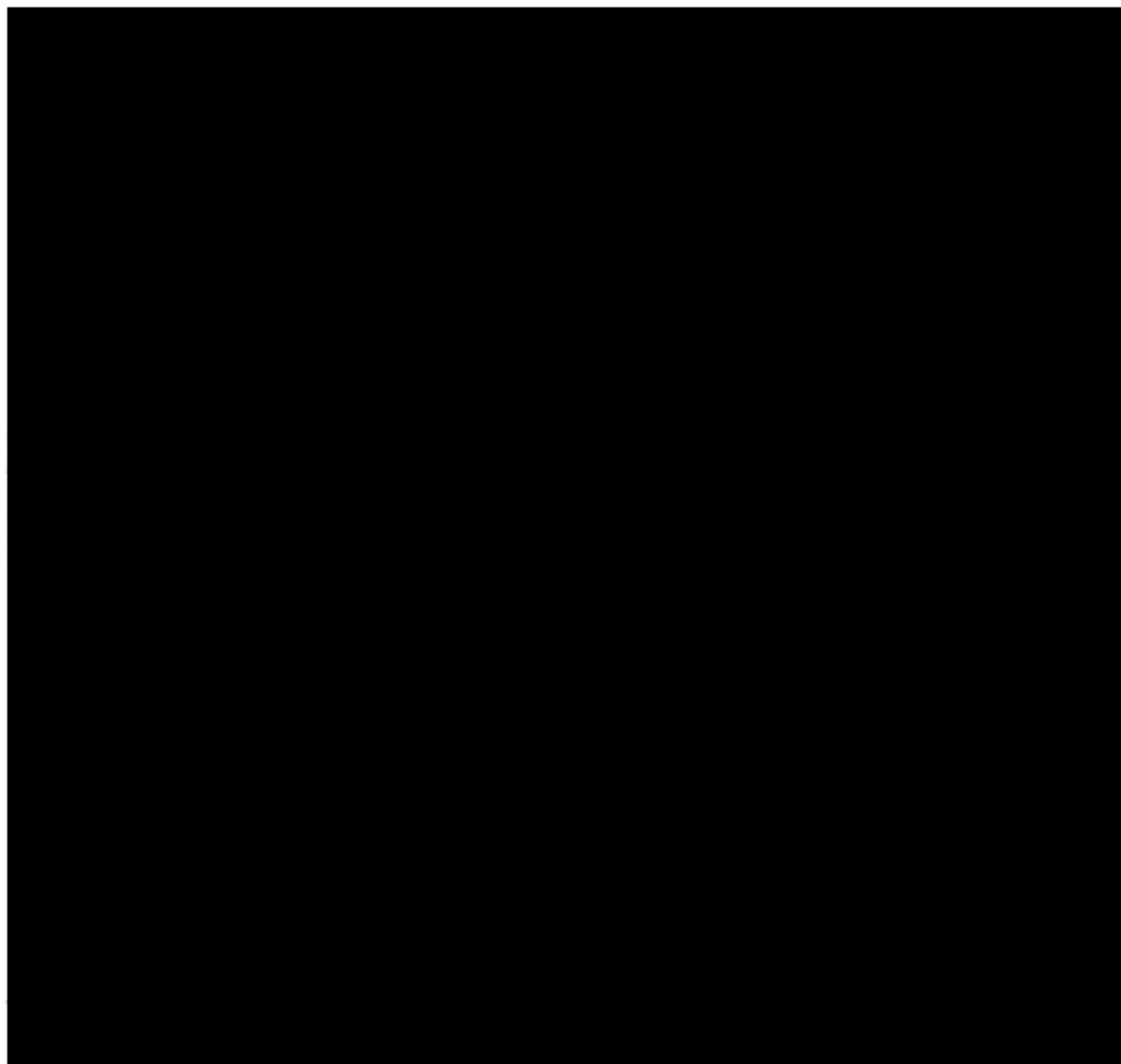
- przebieg wykresów skumulowanego ryzyka,
- wizualne dopasowanie krzywych,
- porównania kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego kryterium informacyjnego między typami modeli, oraz
- wiarygodność długoterminowej ekstrapolacji na podstawie opinii eksperta klinicznego i oczekiwanego czasu przeżycia z innych źródeł danych.

Wykresy logarymiczno-logarymiczne dla PFS dla obydwu ramion przedstawiono na Ryc. 6. Wykresy są równoległe do siebie na odcinku, na którym dane są najbardziej zagęszczone, co sugeruje, że założenie o proporcjonalnym ryzyku może być uzasadnione. Jednakże, jak stwierdzono w TSD14 (Latimer 2017), kiedy dostępne są dane indywidualne pacjentów, opieranie się na założeniu proporcjonalnego ryzyka jest zbędne. Ponieważ obecnie nie ma przesłanek, że założenie o proporcjonalnym ryzyku będzie spełnione w dłuższym okresie, nie ma powodu, aby zakładać, że oba ramiona mają podobne krzywe przeżywalności.

Elastyczne modele

Załamania krzywych są spowodowane przez stromy spadek danych Kaplana-Meiera, tj. w czasie pierwszej oceny nowotworu. Oznacza to, że należałoby rozważyć bardziej elastyczne modelowanie. Jednakże, biorąc pod uwagę niewielką ilość obserwacji w bardziej stromej części wykresu logarymicznego skumulowanego ryzyka oraz dobre dopasowanie modeli parametrycznych do danych Kaplana-Meiera (omówione poniżej), które dostarczają rozsądne oszacowanie długoterminowego przeżycia, bardziej elastyczne modele nie są wymagane.

Ryc. 6. Wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka na podstawie badania PACIFIC.



Stratyfikowane parametryczne krzywe przeżycia - wybór krzywej przeżycia

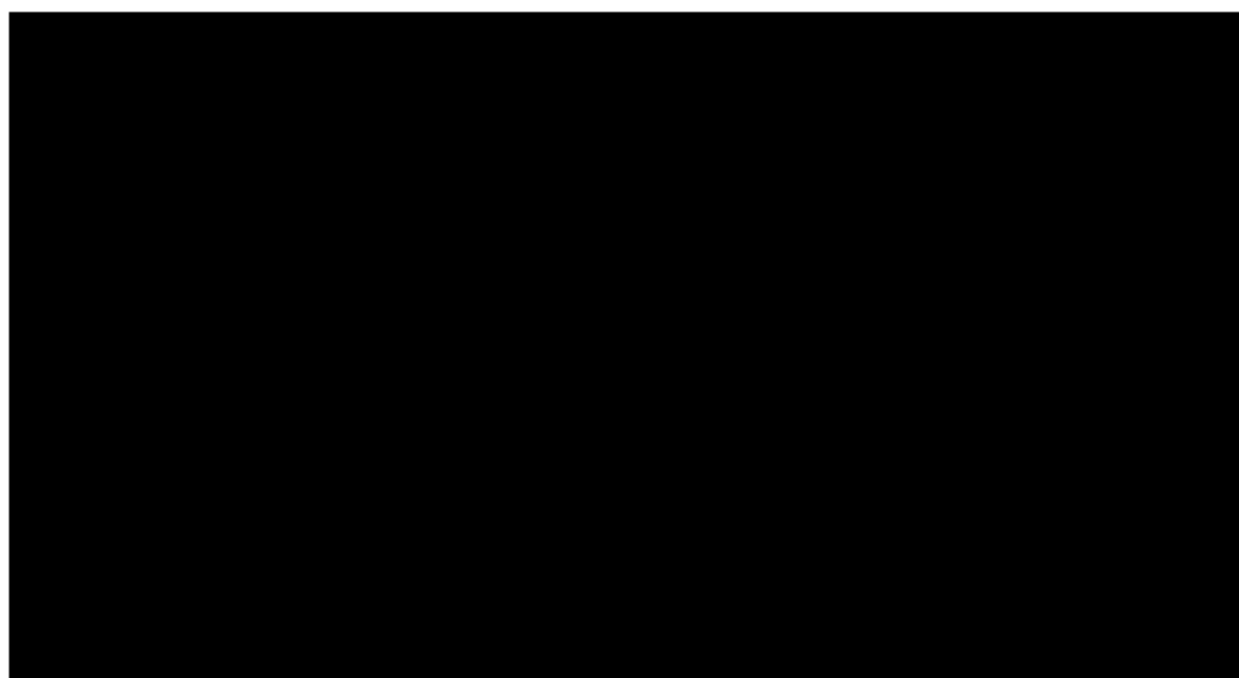
Porównano standardowe modele parametryczne – obejmowały one modele: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma.



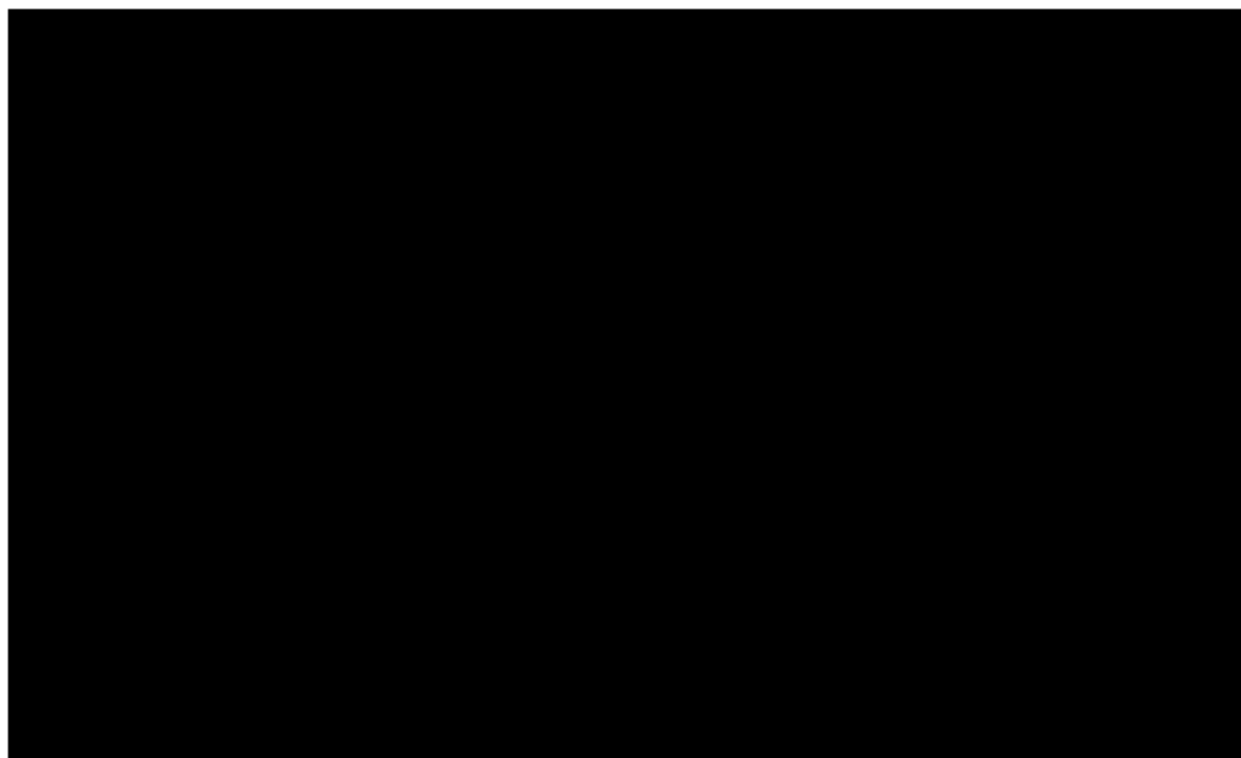
Tab. 4. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).

Rozkład	AIC - PLA	BIC - PLA	AIC - DUR	BIC - DUR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 7. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PFS w ramieniu DUR (dane Wnioskodawcy).

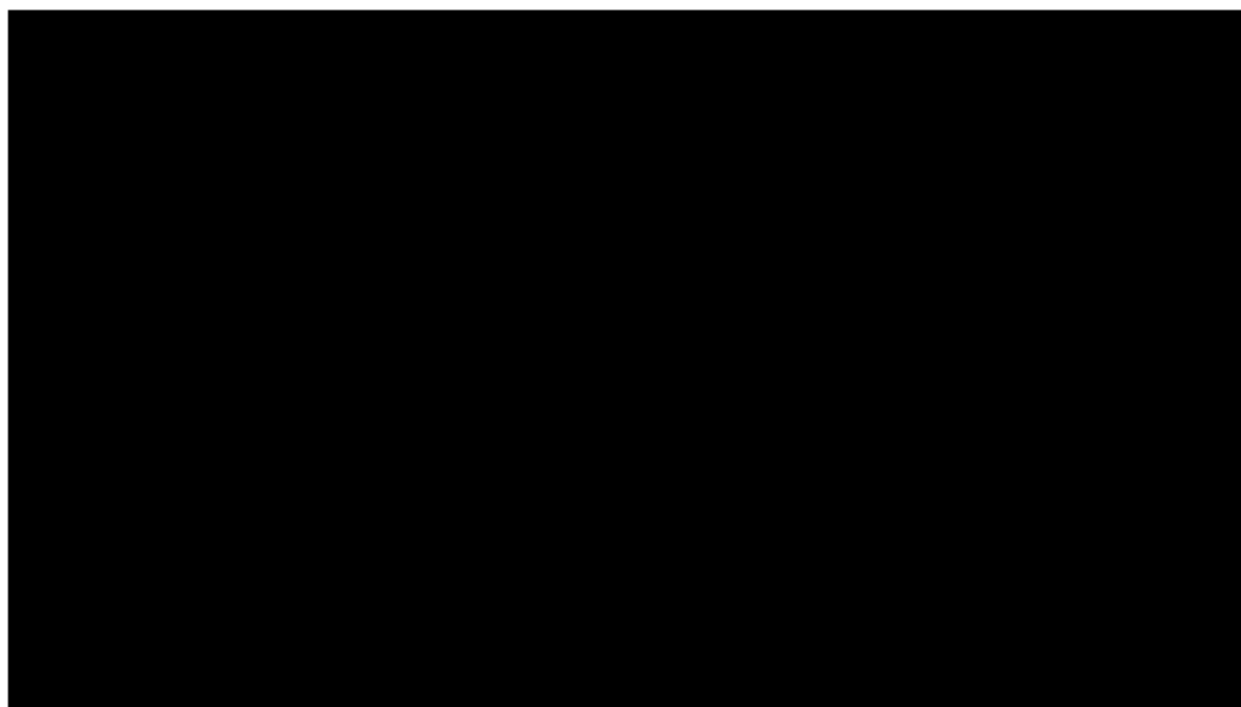


Ryc. 8. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PFS w ramieniu PLA (dane Wnioskodawcy).



Na poniższej nycinie przedstawiono wykresy dla najlepszego dopasowania ([redacted]) do danych Kaplana-Meiera (KM) dla PFS.

Ryc. 9. Dopasowanie danych ekstrapolowanych za pomocą rozkładu [redacted] do danych Kaplana-Meiera dla PFS (dane Wnioskodawcy).



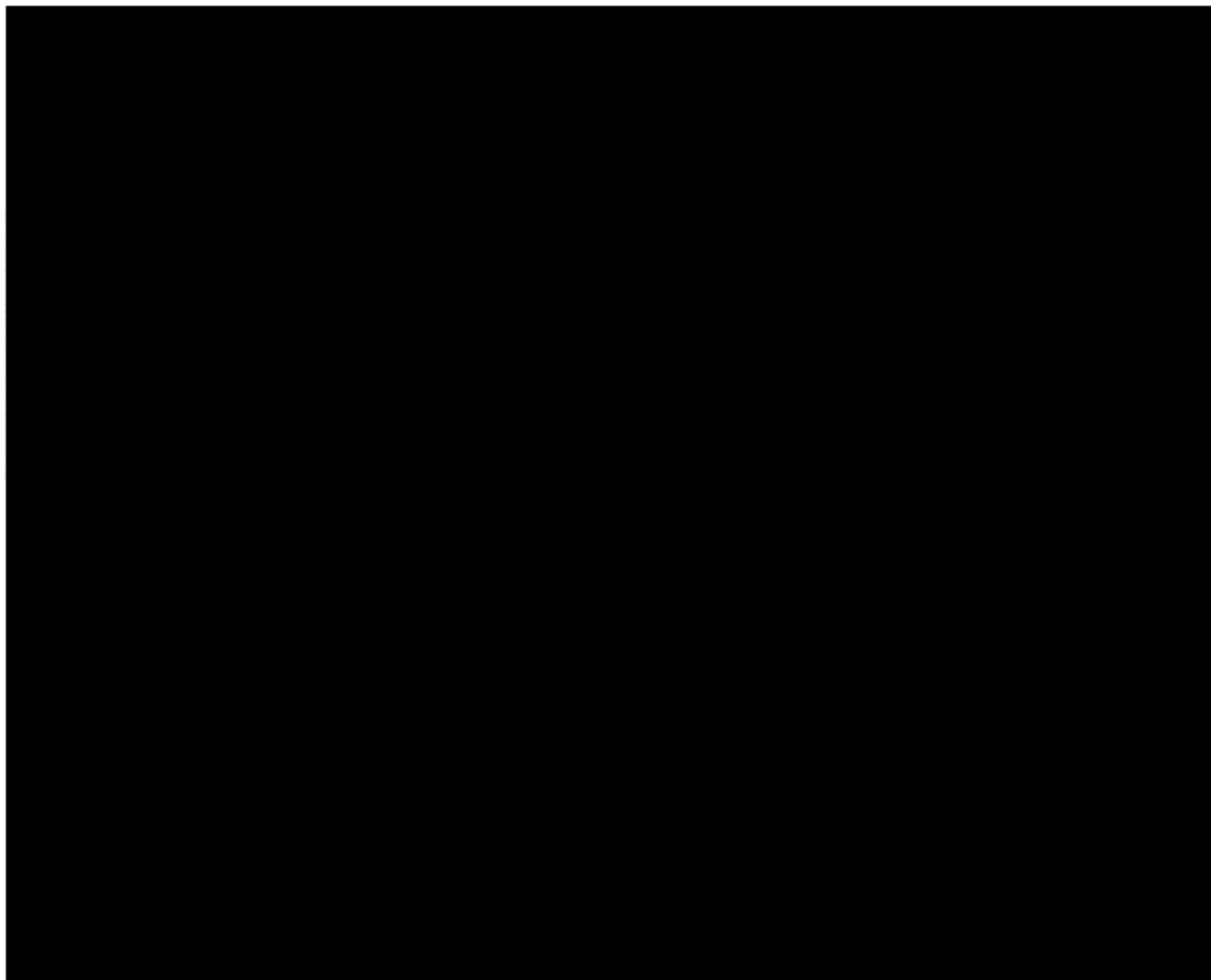
W analizie podstawowej założono, że efekt leczenia durwalumabem zanika (ang. *treatment waning*) [REDACTED] (staje się równy efektowi PLA, tj. HR=1 [REDACTED]), ponieważ długoterminowy efekt leczenia durwalumabem jest nieznany. Jednakże należy zauważyć, że korzyść w odniesieniu do PFS zaobserwowano w horyzoncie aż 36 miesięcy (a korzyść w odniesieniu do OS aż w horyzoncie ponad 50 miesięcy zgodnie z najnowszymi wynikami) i spodziewane jest jej dalsze utrzymywanie (Antonia 2018, ASCO 2019). Co więcej, należy spodziewać się większej korzyści z leczenia w stopniu III zaawansowania nowotworu niż w zaawansowanej postaci NDRP. W związku z niepewnością tego parametru w analizie wrażliwości analizowano zanikanie efektów [REDACTED], tj. po 5 latach (wartość zaakceptowana przez NICE dla immunoterapii w zaawansowanym NDRP z przerzutami; NICE TA520) oraz przyjęcie braku zanikania efektów (maksymalny potencjalny efekt dla durwalumabu).

5.2.3.4 Przeżycie po progresji (PPS)

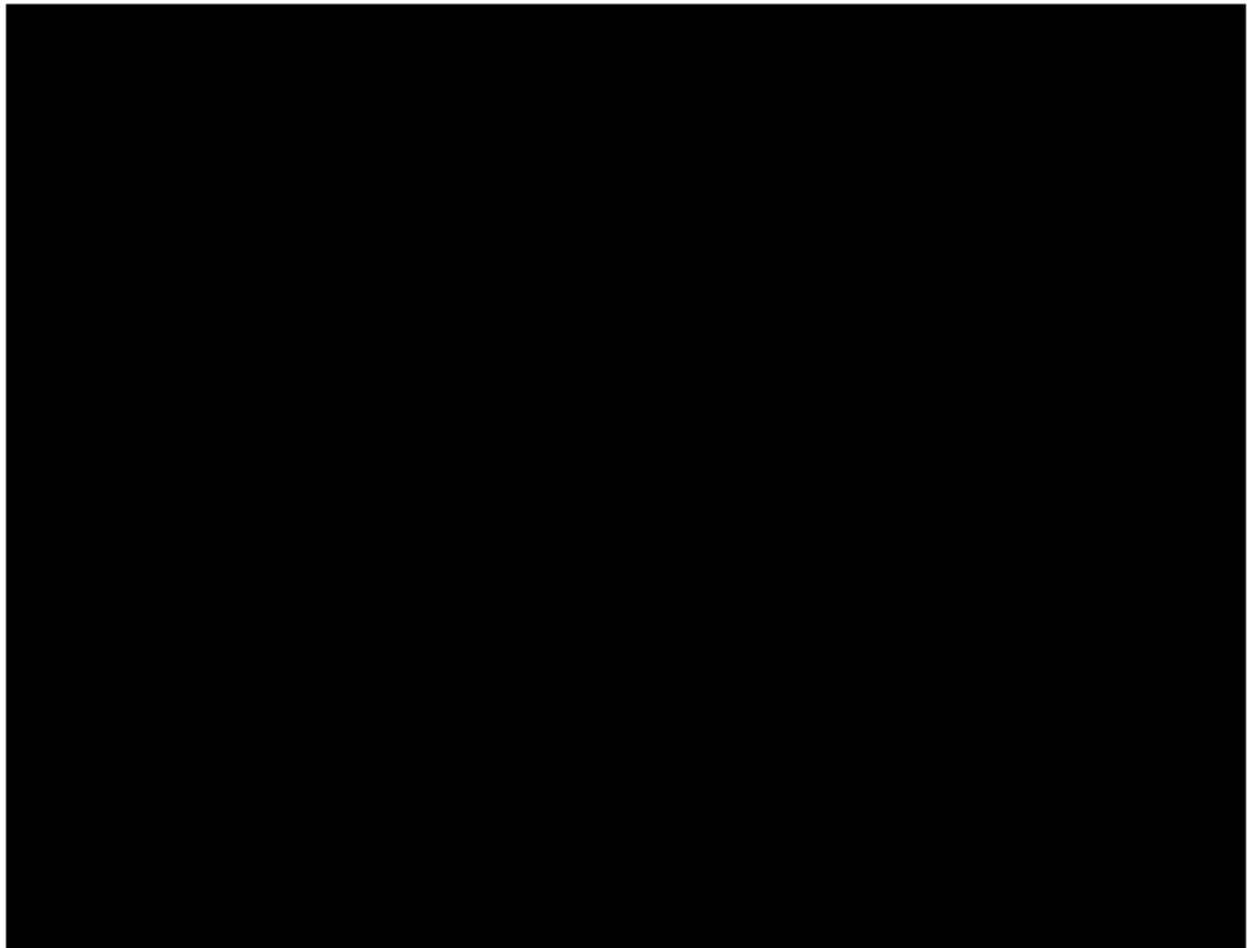
Dane KM dla PPS pochodzą z badania PACIFIC, z uwzględnieniem progresji mierzonej kryteriami BICR. Krzywe przeżycia zostały ekstrapolowane za pomocą ekstrapolacji warstwowej/stratyfikowanej dla danych połączonych z obu ramion badania (średnia ważona z obu ramion badania).

Przyjęto, że PPS w analizie podstawowej jest taki sam dla obu ramion. Jest to konserwatywne założenie poparte danymi dla PPS z badania PACIFIC. Mediany PPS w ramieniu durwalumabu i placebo w badaniu PACIFIC były zbliżone i wyniosły odpowiednio [REDACTED] (wyniki z drugiej analizy okresowej wg danych wewnętrznych Wnioskodawcy). Krzywe PPS z badania PACIFIC dla durwalumabu i placebo są bardzo podobne i w dużym stopniu zachodzą na siebie (Ryc. 10; ponadto brak różnic między ramionami potwierdzają wyniki [REDACTED]; dane wewnętrzne Wnioskodawcy), co oznacza, że gdy pacjent doświadczy progresji choroby, czas do zgonu jest niezależny od ramienia leczenia. Z powodu nakładania się krzywych, dane PPS z obu ramion zostały połączone (Ryc. 11). Zwiększa to moc, a zarazem zmniejsza niepewność modeli parametrycznych dopasowanych do tych danych. Model ekonomiczny zakłada zatem, że PPS jest taki sam w porównywanych ramionach.

Ryc. 10. Krzywe PPS dla durwalumabu i placebo z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).



Ryc. 11. Połączona krzywa PPS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).



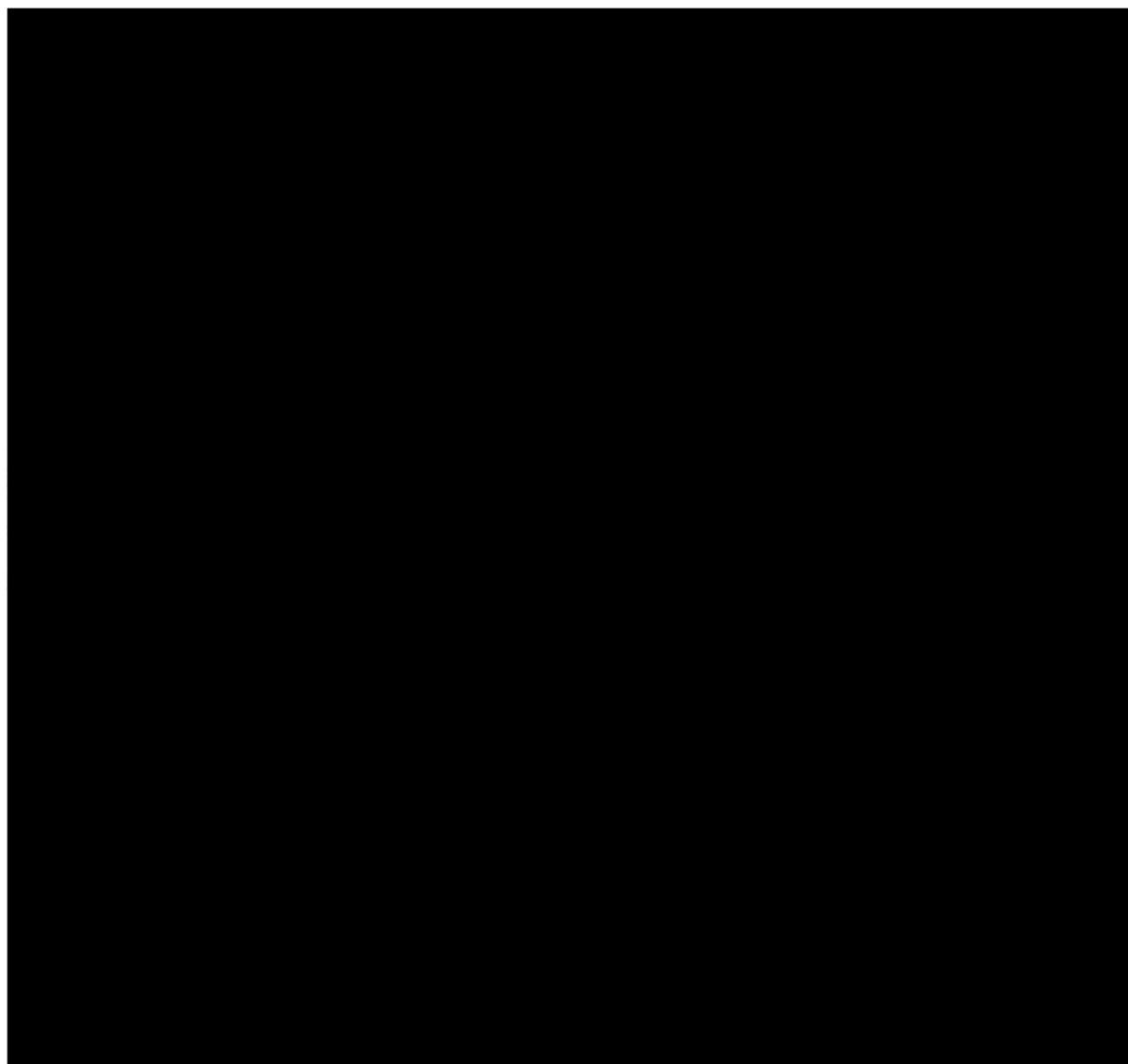
Dopasowanie krzywych przeżycia dla PPS przeprowadzono zgodnie z NICE DSU TSD14 (Latimer 2017). Dopasowanie alternatywnych modeli zostało przeprowadzone przez pierwotnych autorów modelu biorąc pod uwagę:

- przebieg wykresów skumulowanego ryzyka,
- wizualne dopasowanie krzywych,
- porównania kryterium informacyjnego Akaike i Bayesowskiego kryterium informacyjnego między typami modeli, oraz
- wiarygodność długoterminowej ekstrapolacji na podstawie opinii eksperta klinicznego i oczekiwanego czasu przeżycia z innych źródeł danych.

Elastyczne dopasowanie krzywych

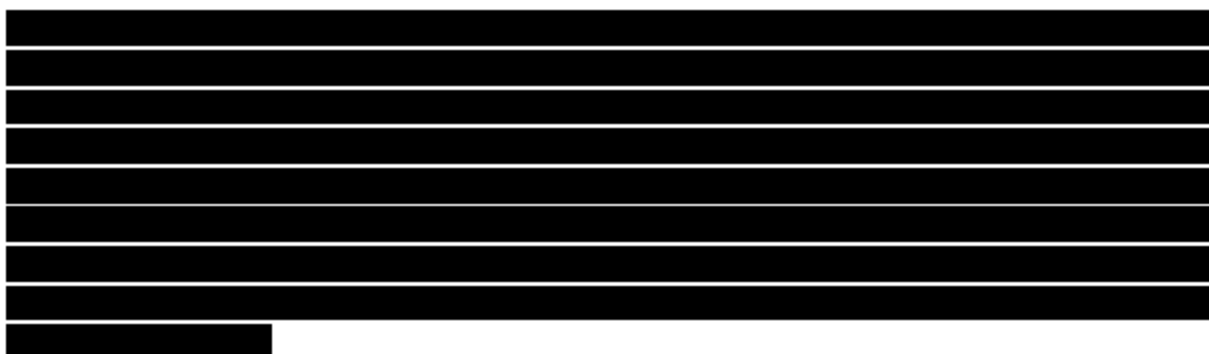
Wykres logarytmiczno-logarytmiczny dla połączonych danych PPS przedstawiono na Ryc. 12. Prosta linia sugeruje, że bardziej elastyczne modelowanie nie jest konieczne w tym przypadku.

Ryc. 12. Wykres skumulowanego ryzyka dla połączonych danych PPS (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).



Stratyfikowane parametryczne krzywe przeżycia - wybór krzywej przeżycia

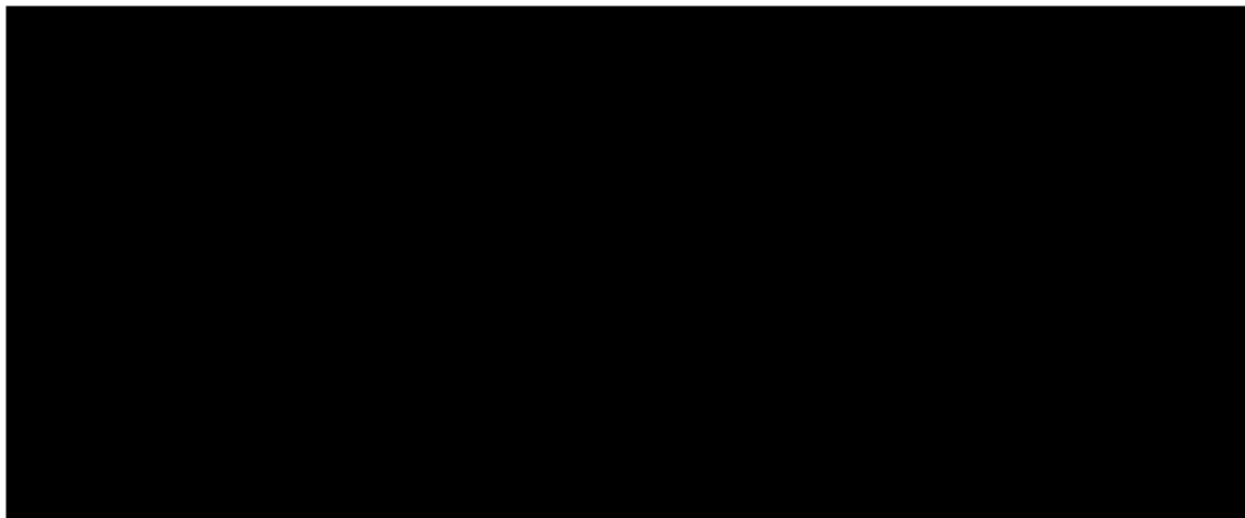
Porównano standardowe modele parametryczne – obejmowały one modele: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma.



Tab. 5. AIC i BIC dla ekstrapolowanych stratyfikowanych połączonych krzywych PPS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).

Rozkład	AIC - PLA&DUR	BIC - PLA&DUR

Ryc. 13. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PPS w ramieniu DUR&PLA (dane Wnioskodawcy).



Alternatywne podejście do modelowania PPS

Wpływ terapii immunoonkologicznej przed przerzutami na przeżywalność po progresji:

Po progresji choroby z przerzutami oczekuje się, że pacjenci z grupy durwalumabu będą otrzymywać mniejszą liczbę terapii immunoonkologicznych niż pacjenci z grupy placebo w badaniu PACIFIC. Może to prowadzić do lepszych wyników w zakresie przeżycia u osób leczonych za pomocą terapii immunoonkologicznych w porównaniu do osób, które nie otrzymują późniejszego leczenia immunoonkologicznego po progresji choroby z przerzutami. Aby umożliwić różne ścieżki leczenia, model ma opcję uruchomienia analizy wrażliwości, w której PPS opiera się zarówno na badaniach START i KEYNOTE-024, różnicujących PPS między pacjentami z miejscową wznową i progresją z przerzutami oraz tymi, którzy kwalifikują się do późniejszego leczenia immunoonkologicznego po progresji z przerzutami. Podejście to, w którym szacowana jest ważona krzywa PPS dla chorych z przerzutami na podstawie odsetka osób z przerzutami z wykorzystaniem krzywych przeżycia z KEYNOTE-024 i odsetka chorych z wznową miejscową z wykorzystaniem danych dla podgrupy chorych z wznową miejscową z badania START, wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.

KEYNOTE-024 to międzynarodowe, randomizowane, badanie fazy III, przeprowadzone bez zaślepienia, w którym porównywano pembrolizumab (podawany w ustalonej dawce 200 mg co 3 tygodnie) z wyborem chemioterapii cytotoksycznej przez badacza jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stopniu IV i ekspresją białka PD-L1 (określonej przy użyciu skali *Tumor Proportion Score*, tj. skali stopnia wybarwienia guza) $\geq 50\%$. Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) z badania KEYNOTE-024 są najbardziej aktualnym alternatywnym źródłem danych do oszacowania w modelu - ponieważ pacjenci z badania KEYNOTE-024 mieli przerzuty, oczekuje się, że OS będzie podobny do PPS.

Badanie START jest międzynarodowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, badaniem fazy III porównującym tekemotyld i placebo (Butts 2014). Badania START i PACIFIC mają podobne projekty badań i populacje pacjentów, a charakterystyka pacjentów w obu badaniach jest porównywalna pod względem wieku, płci, histologii, statusu palenia, stanu sprawności i stadium choroby. Badanie START ma dłuższy czas obserwacji (6 lat) niż obecnie dostępne dane z badania PACIFIC oraz zostało przeprowadzone przed udostępnieniem chorym immunoterapii (IO).

Odsetek chorych z progresją z przerzutami wynosi [redacted] i pochodzi z badania PACIFIC (analiza regresji, dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Pozostali chorzy, tj. [redacted], mieli wznowę miejscową i dla nich zastosowano krzywą przeżycia ekstrapolowaną w oparciu o dane z badania START z ramienia placebo (Butts 2014). Odsetek osób z przerzutami, którzy po progresji dostają immunoterapię przyjęto [redacted] zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. Dla chorych leczonych immunoterapią zastosowano krzywą przeżycia w oparciu o badanie KEYNOTE-024 z ramienia pembrolizumabu, a dla leczonych innymi terapiami - krzywą przeżycia w oparciu o badanie KEYNOTE-024 z ramienia opieki standardowej (chemioterapii).

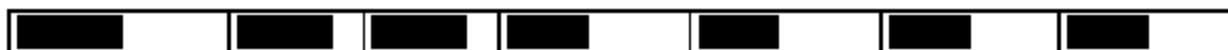
Wybór krzywej przeżycia

Porównano standardowe modele parametryczne – obejmowały one modele: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i uogólniony gamma.

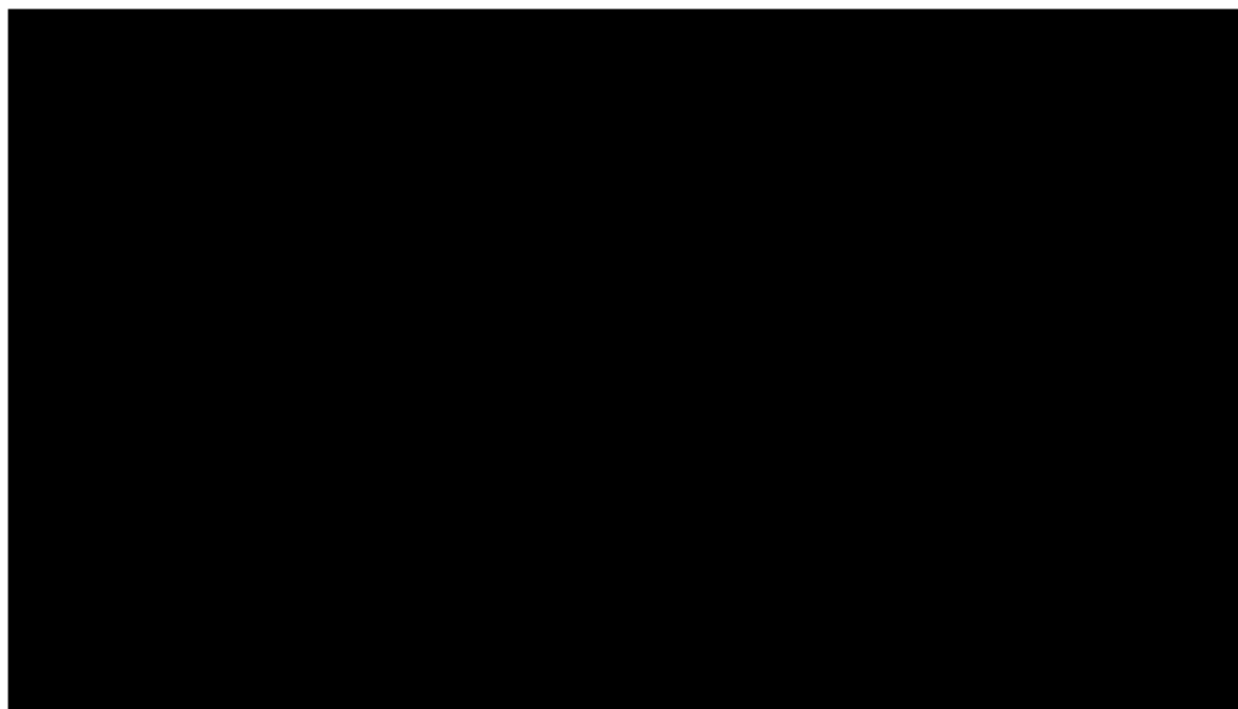
[redacted table content]

Tab. 6. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).

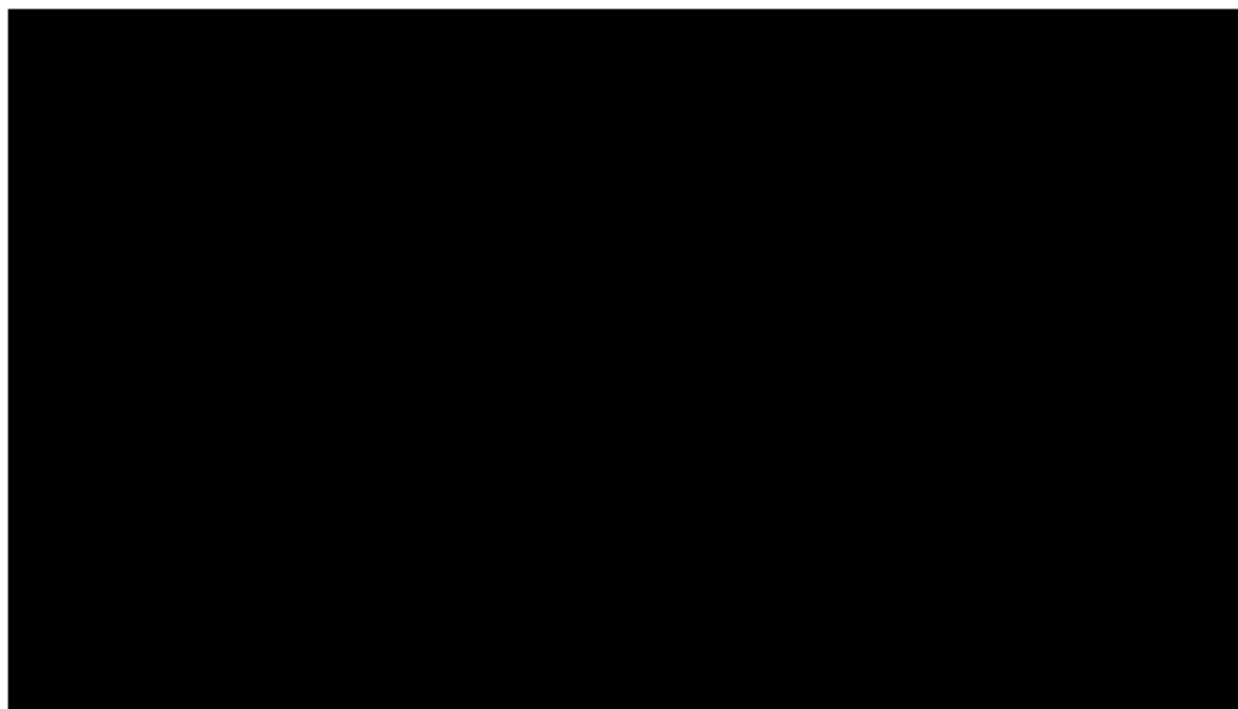
Rozkład	AIC - START wznowa miejscowa	BIC - START wznowa miejscowa	AIC - KEYNOTE-024 pembrolizumab	BIC - KEYNOTE-024 pembrolizumab	AIC - KEYNOTE-024 chemioterapia	BIC - KEYNOTE-024 chemioterapia
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



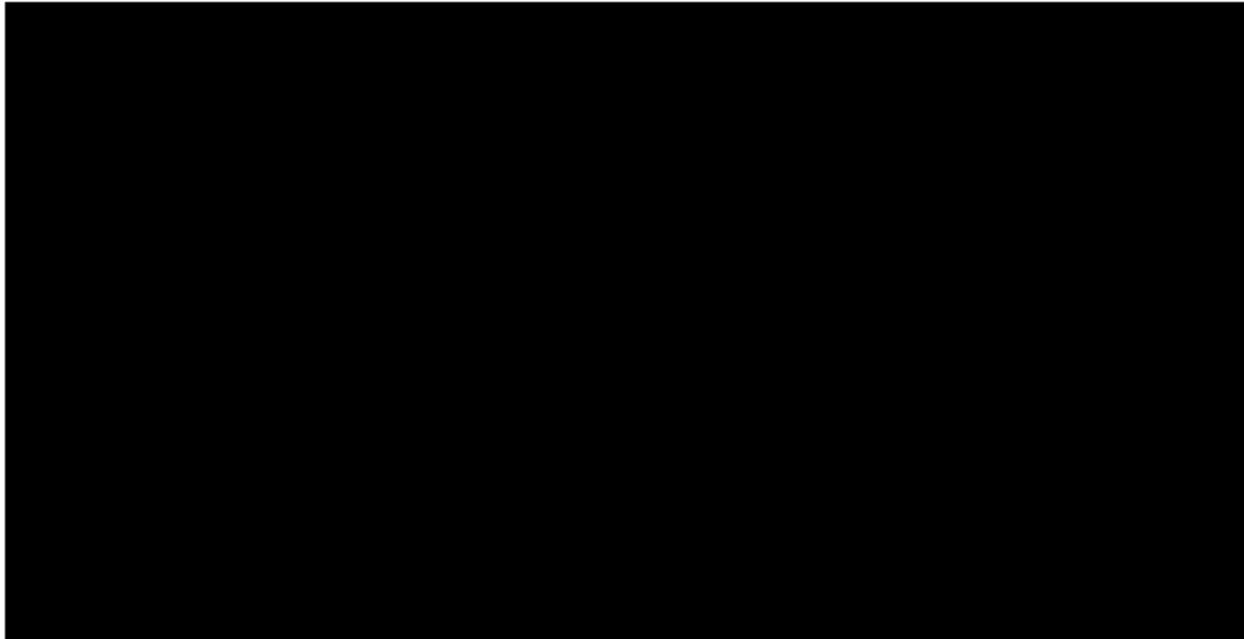
Ryc. 14. PPS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania START z ramienia placebo dla populacji ze wznową miejscową (Butts 2014, dane Wnioskodawcy).



Ryc. 15. OS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania KEYNOTE-024 z ramienia pembrolizumabu (chorzy z przerzutami, dane Wnioskodawcy).



Ryc. 16. OS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania KEYNOTE-024 z ramienia opieki standardowej (chorzy z przerzutami, dane Wnioskodawcy).



Indywidualne i ważone krzywe PPS z uwzględnieniem przyjęcia rozkładu [redacted] przedstawiono na poniższym wykresie.

Ryc. 17. Indywidualne i ważone krzywe PPS (dane Wnioskodawcy).



5.2.3.5 Umieralność w populacji ogólnej

Umieralność dla populacji ogólnej pochodzi z tablic trwania życia na 2017 rok dla populacji polskiej wydanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). Na podstawie rozkładu wieku i płci w populacji pacjentów włączonych do badania PACIFIC obliczono średnią umieralność dla każdego cyklu modelu, uwzględniając wskaźnik zgonów z przyczyn naturalnych.

Wartości te uwzględniono w modelu w celu skorygowania przeżycia w oparciu o dane dla PFS, TTP i PPS z badania PACIFIC. Takie podejście zapobiega spadkowi współczynników umieralności występujących w modelu poniżej współczynników umieralności populacji ogólnej skorygowanej o wiek. W przeciwnym razie krzywe przeżywalności mogą spowodować nierealistycznie dużą przeżywalność do czasu, gdy przeciętny pacjent będzie miał około 100 lat.

Tab. 7. Umieralność ogólna (GUS).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety
0	0,00446	0,00361
1	0,00028	0,00023
2	0,00019	0,00015
3	0,00013	0,0001
4	0,0001	0,00008
5	0,00009	0,00008
6	0,00009	0,00008
7	0,00009	0,00008
8	0,00009	0,00007
9	0,00009	0,00007
10	0,0001	0,00007
11	0,0001	0,00008
12	0,00011	0,0001
13	0,00013	0,00012
14	0,00017	0,00014
15	0,00022	0,00016
16	0,00032	0,00019
17	0,00045	0,00022
18	0,00059	0,00024
19	0,00071	0,00026
20	0,0008	0,00026
21	0,00085	0,00025
22	0,00088	0,00024
23	0,0009	0,00023
24	0,00093	0,00023
25	0,00097	0,00023
26	0,00101	0,00025
27	0,00105	0,00026
28	0,00109	0,00028
29	0,00114	0,00031
30	0,00121	0,00033
31	0,00128	0,00035
32	0,00136	0,00038
33	0,00145	0,00041

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety
34	0,00154	0,00045
35	0,00165	0,0005
36	0,00177	0,00055
37	0,00191	0,0006
38	0,00207	0,00067
39	0,00225	0,00075
40	0,00246	0,00084
41	0,0027	0,00094
42	0,00298	0,00105
43	0,00329	0,00118
44	0,00364	0,00131
45	0,00402	0,00146
46	0,00444	0,00163
47	0,0049	0,00181
48	0,00541	0,002
49	0,00596	0,00222
50	0,00657	0,00246
51	0,00724	0,00272
52	0,00797	0,00301
53	0,00877	0,00334
54	0,00964	0,0037
55	0,01059	0,00409
56	0,01161	0,00452
57	0,0127	0,00499
58	0,01386	0,0055
59	0,01509	0,00605
60	0,0164	0,00665
61	0,01778	0,0073
62	0,01922	0,00801
63	0,02073	0,00877
64	0,02231	0,0096
65	0,02394	0,01048
66	0,02565	0,01143
67	0,02741	0,01243
68	0,02926	0,0135
69	0,03121	0,01463
70	0,03329	0,01585
71	0,03555	0,01718
72	0,03806	0,01866
73	0,04086	0,02035
74	0,04404	0,02232
75	0,04765	0,02464

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety
76	0,05174	0,02741
77	0,05635	0,03068
78	0,06148	0,03454
79	0,06715	0,03903
80	0,07332	0,0442
81	0,07999	0,05005
82	0,08713	0,05659
83	0,09474	0,06381
84	0,1028	0,07171
85	0,11135	0,08029
86	0,12041	0,08955
87	0,13001	0,09949
88	0,14024	0,11018
89	0,15116	0,12164
90	0,16272	0,13389
91	0,17525	0,1471
92	0,18851	0,1612
93	0,2025	0,1762
94	0,21722	0,19212
95	0,23268	0,20894
96	0,24886	0,22666
97	0,26575	0,24526
98	0,28334	0,26473
99	0,30162	0,28504
100	0,32054	0,30613
101	1*	1*

* założenie.

5.2.3.6 Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano wejściowe dane kliniczne na temat skuteczności użyte w modelu. Główne założenia przyjęte w analizie:

- Ekstrapolacja PFS dla DUR i PLA została oparta na niezależnych modelach.
- PPS jest taki sam dla obu ramion. Jest to konserwatywne założenie i jest poparte danymi PPS z PACIFIC.
- Współczynniki umieralności wynikające z danych z badania PACIFIC nie mogą spaść poniżej współczynników umieralności dla populacji ogólnej (wg danych polskich) skorygowanej o wiek.

Tab. 8. Wejściowe dane kliniczne na temat skuteczności użyte w modelu - podsumowanie.

Parametr	Opis, źródło	
OS	Nie wykorzystano krzywych przeżycia z badania PACIFIC ze względu na ich niedojrzałość; odsetek osób w stanie zgonu w modelu jest szacowany jako dopełnienie do 100% odsetka chorych przebywających w pozostałych stanach zdrowia w danym cyklu (przejście do stanu zgonu z pozostałych stanów modelowane za pomocą PFS, TTP i PPS z badania PACIFIC oraz umieralności ogólnej na podstawie tablic życia wg GUS)	
TTD DUR	dane KM z PACIFIC dla TTD w populacji ITT w ramieniu DUR (bez ekstrapolacji)	
TTD PLA	dane KM z PACIFIC dla TTD w populacji ITT w ramieniu PLA (bez ekstrapolacji)	
TTP DUR	krzywa w oparciu o TTP z PACIFIC w populacji ITT w ramieniu DUR (BICR), rozkład [redacted]	
TTP PLA	krzywa w oparciu o TTP z PACIFIC w populacji ITT w ramieniu PLA (BICR), rozkład [redacted]	
PFS DUR	krzywa w oparciu o PFS z PACIFIC w populacji ITT w ramieniu DUR (BICR), rozkład jak dla TTP, tj. [redacted]	
PFS PLA	krzywa w oparciu o PFS z PACIFIC w populacji ITT w ramieniu PLA (BICR), rozkład jak dla TTP, tj. [redacted]	
PPS w BC dla leczenia po DUR/PLA	takie samo dla DUR i PLA, oparte na PPS z PACIFIC w populacji ITT (średnia ważona z obu ramion badania), [redacted]	
PPS w SA - dla leczenia po DUR/PLA	chorzy z przerzutami leczeni IO	krzywa w oparciu o badanie KEYNOTE-024 ramię pembrolizumabu, [redacted] (tj. o najlepszym dopasowaniu)
	chorzy z przerzutami leczeni innymi terapiami	krzywa w oparciu o badanie KEYNOTE-024 ramię chemioterapii, [redacted] (tj. o najlepszym dopasowaniu)
	chorzy z nawrotem lokalnym	krzywa w oparciu o badanie START (Butts 2014) ramię PLA, [redacted] (tj. o najlepszym dopasowaniu)

IO - immunoterapie.

5.2.4 Bezpieczeństwo

Założono, że w stanie przed progresją choroby w trakcie leczenia mogą wystąpić zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*, ZN) w ramieniu durwalumabu lub placebo. W tym celu liczbę wystąpień zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości z badania klinicznego PACIFIC (Antonia 2018), występujących z częstością $\geq 2\%$ w każdym z ramion badania (należy zauważyć, że w warunkach rzeczywistych ZN monitorowane są mniej restrykcyjnie w porównaniu z warunkami badania klinicznego), przeliczono na prawdopodobieństwo roczne a następnie na prawdopodobieństwo wystąpienia w cyklu – patrz tabela poniżej. Prawdopodobieństwo wystąpienia ZN w cyklu następnie użyto do obliczeń kosztów leczenia ZN w cyklu (patrz rozdz. 5.2.6.6).

Tab. 9. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.*

	Liczba wystąpień w PACIFIC (Antonia 2018)	Odsetek roczny (obliczenia)	P-stwo na cykl w modelu (obliczenia)

Zdarzenia niepożądane	DUR	PLA	DUR	PLA	DUR	PLA
Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)						
Niedokrwistość						
Ogólne zapalenie płuc						
Duszność						
Hipokaliemia						

* w analizie ekonomicznej uwzględniono liczbę wystąpień ZN w badaniu a nie liczbę pacjentów z danym ZN tak jak to ma miejsce w Analizie klinicznej, stąd wynikają różnice między dwoma dokumentami.

5.2.5 Użyteczności zdrowia

Jakość życia określona została w modelu przy użyciu wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych na podstawie badania PACIFIC, a więc najbardziej odpowiednie i wiarygodne dane dla analizowanego wskazania. W badaniu PACIFIC zebrano dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wersji EQ-5D-5L.

Jako że brytyjskie taryfy dotyczą wersji 3L kwestionariusza EQ-5D (wersja zalecana wg NICE) a dane z badania PACIFIC wersji 5L, dane z badania PACIFIC były najpierw zmapowane z EQ-5D-5L do EQ-5D-3L - zgodnie z zaleceniami NICE konwersję na dane EQ-5D-3L przeprowadza się przy uwzględnieniu metody mapowania van Houta (metoda przejścia, ang. *crosswalk*; EUROQOL; NICE 2018; van Hout 2012).

Opracowano i przetestowano różne modele efektów mieszanych, w których szacowane są użyteczności skorygowane o współzmiennie i powtarzające się pomiary. W efekcie tych analiz przeprowadzonych przez pierwotnych autorów modelu w analizie podstawowej przyjęto wartości zróżnicowane ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji) jak i na leczenie (durwalumab/placebo) a w analizie wrażliwości wartości zróżnicowane jedynie ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji).

W poniższej tabeli zebrano parametry użyte do oszacowania wartości użyteczności przyjętych w analizie.

NICE uznał wartość użyteczności [] dla PFS za wysoką w stosunku do populacji generalnej UK (tj.0,81), ale dla populacji polskiej w wieku 55-64 lat oszacowana użyteczność wynosi aż 0,894, zatem różnica między populacją ogólną a populacją badania PACIFIC przed progresją choroby wydaje się być odpowiednia (NICE, Golicki 2010, Antonia 2017).

Tab. 10. Parametry użyte do oszacowania wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (Utility 2018*).

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Wartość bazowa	[]	[]
Spadek użyteczności dla progresji	[]	[]

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Spadek użyteczności dla durwalumabu	■	■

* materiały wewnętrzne. Whioskodawcy.

Wartości użyteczności przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (analiza podstawowa).

Użyteczność	Bez progresji	Po progresji
Placebo	■	■
Durwalumab	■	■

Tab. 12. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (analiza wrażliwości).

Użyteczność	Bez progresji	Po progresji
Placebo	■	■
Durwalumab	■	■

Wpływ alternatywnych wartości użyteczności na podstawie odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego opublikowanej analizy ekonomicznej dla durwalumabu (Criss 2018; patrz rozdz. 5.3.3) badano w ramach analizy wrażliwości – patrz tabela poniżej.

Tab. 13. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS analizowane w ramach analizy wrażliwości (Criss 2018).

Badanie	PFS	PPS
Criss 2018 (wg Tramontano 2015)	0,79	0,76

5.2.5.1 Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Spadki użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zostały przedstawiono w Tab. 14. Wykorzystując prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w trakcie jednego cyklu, obliczono całkowity spadek użyteczności na cykl, który stosuje się dla wszystkich pacjentów, którzy nadal są leczeni. W analizie podstawowej nie są brane pod uwagę spadki użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi, ponieważ zakłada się, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia jest już uwzględniony w użytecznościach stanu zdrowia (które w analizie bazowej są mniejsze dla durwalumabu w porównaniu z placebo). Ponadto, ze względu na bardzo niewielką różnicę w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między ramionami modelu, wpływ ich włączenia na wyniki modelu byłby bardzo niewielki. Spadek użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych jest uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 14. Spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości.

Zdarzenia niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło	Czas trwania (dni)	Źródło	Skorygowany spadek użyteczności uwzględniony w analizie
Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)	-0,0735	Nafees 2008 (tabela 60 w NICE TA411)	7	Nafees 2008 (TA411, tabela 60 w NICE TA411)	-0,037
Niedokrwistość	-0,085	KEYNOTE-010 (tabela 10 w NICE TA428)	7	Nafees 2008 (TA411, tabela 60 w NICE TA411)	-0,043
Ogólne zapalenie płuc	-0,0735	Założono takie samo jak zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	7	Założono takie samo jak zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	-0,037
Duszność	-0,0500	Doyle 2008 (tabela 57 w NICE TA411)	7	Doyle 2008 (TA411, tabela 57 w NICE TA411)	-0,025
Hipokaliemia	-0,0735	Nafees 2008 (tabela 60 w NICE TA411)	21	Nafees 2008 (TA411, tabela 60 w NICE TA411)	-0,110

5.2.6 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leku) zastosowane do czasu trwania aktywnego leczenia (określonego za pomocą schematu dawkowania i danych dotyczących czasu trwania leczenia z badania klinicznego PACIFIC [patrz rozdz. 5.2.3.1]; brak kosztów leczenia w ramieniu komparatora), koszty monitorowania chorych przed progresją choroby u chorych leczonych interwencją (tj. durwalumabem) lub komparatorem (tj. placebo), koszty monitorowania po progresji choroby (niezależnie od wcześniejszego leczenia), koszty leczenia kolejnych linii (tj. po progresji choroby – koszty terapii, w tym stosowanych leków i ich podania), koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów według badania ankietowego oraz według dostępnych zleceń w NDRP na stronie AOTMiT oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (patrz rozdz. 5.2.2), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Zużycie zasobów oparto na wynikach ankiety przeprowadzonej wśród ■ ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (patrz rozdz. 10.1) oraz na danych pochodzących z analiz weryfikacyjnych raportów oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) we wskazaniu: rak płuca (AOTMiT BIP).

Średnią masę i powierzchnię ciała pacjentów przyjęto tak jak w analizie podstawowej dla niwolumabu i pembrolizumabu ocenionych w leczeniu NDRP przez AOTMiT, tj. odpowiednio na 65 kg i 1,68 m² (AE Opdivo, AE Keytruda). W związku z tym, że dawka durwalumabu zależna jest od masy ciała jest to kluczowy parametr modelu i w analizie wrażliwości odchyłono go w górę i w dół o 6,1 kg – różnica między średnią masą ciała z badania PACIFIC dla populacji ITT (71,1 kg, NICE) oraz masą ciała przyjętą w analizie podstawowej (65 kg; patrz rozdz. 5.2.2).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - durwalumabu - [REDACTED];
 - leków refundowanych - koszty poszczególnych leków na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ za okres ostatniego miesiąca, tj. października 2018 r (uzyskane poprzez odjęcie danych za styczeń-wrzesień od danych za styczeń-październik; Komunikaty DGL) oraz Obwieszczenia MZ w odniesieniu do kosztów z perspektywy NFZ, jeśli były niższe niż wynikające z danych sprzedażowych oraz dopłat pacjenta, lub obecnie dostępne preparaty nie były wcześniej refundowane i w związku z tym brak jest ich danych sprzedażowych (Obwieszczenie MZ);
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym, hospitalizacja, diagnostyka w programie) – Zarządzenie nr 7/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - chemioterapia (porada ambulatoryjna, okresowa ocena skuteczności chemioterapii, hospitalizacja) – Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - radioterapia (w tym hospitalizacja) i zabiegi klatki piersiowej (katalog JGP) – Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne, tomografia komputerowa) – Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wyceny punktowe przyjęto na 1 PLN zgodnie ze zmianami w Zarządzeniach Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia obowiązującymi od 1 października 2017 r.

Koszty zdarzeń niepożądanych obliczono na podstawie statystyk JGP wg danych NFZ.

Do wyliczeń przyjęto, tak jak w modelu, że rok ma 365,25 dni.

Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta są identyczne jak z perspektywy NFZ w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje.

5.2.6.1 Koszty terapii przed progresją

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (patrz Analiza problemu decyzyjnego) u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii następuje okres „aktywnego nadzoru” (ang. *active surveillance*) do momentu pojawienia się oznak postępu choroby, kiedy to pacjent kwalifikuje się do dalszego leczenia. Poza durwalumabem nie jest wymieniana żadna inna możliwa opcja lecznicza u tych chorych. Chorzy ci mogą dostawać jedynie najlepsze leczenie wspomagające (np. leki przeciwbólowe; ang. *best supportive care*, BSC), jednakże leczenie to może być również stosowane u chorych leczonych durwalumabem oraz stanowi pomijalne koszty w analizie, stąd w ramach komparatora dla durwalumabu nie uwzględniono żadnych kosztów terapii w stanie przed progresją. Koszt BSC pominięto również w ramieniu durwalumabu. Zużycie zasobów związane z „aktywnym nadzorem” nad tymi chorymi przedstawiono w ramach kosztów monitorowania przed progresją (patrz rozdz. 5.2.6.3).

Podsumowując, w ramieniu interwencji oprócz BSC podawany jest durwalumab. Durwalumab podawany jest dożylnie raz na 2 tygodnie w dawce 10 mg/kg mc. aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W ramieniu komparatora podawane jest jedynie BSC do progresji choroby, któremu odpowiada ramię placebo w badaniu PACIFIC.

Koszty durwalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę,

[REDACTED]

[REDACTED]

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

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Koszty leczenia durwalumabem oszacowano w oparciu o dawkę 10 mg/kg, wagę pacjenta (patrz rozdz. 5.2.2) i koszt fiolki [Redacted], patrz [Redacted] i [Redacted]. Do szacowania kosztu nabycia leku w ramach jednego podania użyto kosztu za mg [Redacted] - patrz tabela poniżej.

Tab. 17. Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN.

Ana liza	Dawkowanie	Masa ciała, kg	Wymagana dawka, mg	Cena za mg, PLN	Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN
[Redacted]	10 mg/kg	65 (BC)/ 71,1 (SA)/ 58,9 (SA)	650 (BC)/ 711 (SA)/ 589 (SA)	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.2.6.2 Koszty podania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, „zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.” [Redacted] przyjęto, że durwalumab będzie podawany w hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Koszt

hospitalizacji (tj. 486,72 PLN wg Zarządzenia nr 7/0219/DGL Prezesa NFZ) naliczany jest co 2 tyg. przez 12 miesięcy podawania durwalumabu - patrz tabela poniżej.

Kolejne linie leczenia

W związku z powyższym przyjęto, że podanie innych leków w ramach programów lekowych w przypadku kolejnych linii leczenia również związane jest z hospitalizacją, poza lekami z doustną drogą podania, w przypadku których przyjęto, że leki będą wydawane choremu w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu (w postaci pełnych opakowań potrzebnych na max 120 dni leczenia – Maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty). Analogiczne postępowanie przyjęto w odniesieniu do chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia finansowanej w ramach katalogu C Obwieszczenia MZ a nie katalogu B (hospitalizacja onkologiczna u dorosłych lub hospitalizacja jednego dnia oraz porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii; Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia). Koszt podania radioterapii przyjęto w oparciu o koszt hospitalizacji do teleradioterapii /terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż. (za osobodzień; Zarządzenie Nr 134/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia). Częstość ustalono w oparciu o wyniki badania ankietowego - patrz rozdz. 5.2.6.4.

Tab. 18. Koszty podania terapii.

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
Durwalumab podawany w postaci wlewu dożylnego (częstość podań co 2 tyg. przez 12 mies., Imfinzi ChPL)	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (7/0219/DGL)
Placebo	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Kolejne linie leczenia (częstość podań patrz wyniki badania ankietowego, rozdz. 5.2.6.4)		
Leki stosowane w ramach programów lekowych, podawane w postaci doustnej	108,16	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (07/2019/DGL)
Leki stosowane w ramach programów lekowych, pozostałe (podawane w postaci wlewów dożylnych)	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (7/0219/DGL)
Leki z katalogu C podawane w postaci doustnej	108,16	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (56/2018/DGL)
Leki z katalogu C pozostałe	378,56 (leki podawane w dniach nienastępujących bezpośrednio po sobie)/ 540,80 (leki podawane kilka dni pod rząd; wycena osobodnia dla pierwszych 3 dni)/ 486,72 (leki podawane kilka dni pod rząd; wycena osobodnia dla dni 4+)	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków/hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (56/2018/DGL)
Radioterapia	162,00	hospitalizacja do teleradioterapii /terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku>17 r.ż. (Zarządzenie

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
		Nr 134/2018/D50Z Prezesa NFZ)
Zabieg chirurgiczny	Nie dotyczy	Nie dotyczy

5.2.6.3 Koszty monitorowania

W związku z tym, że wszyscy chorzy muszą zostać zakwalifikowani do leczenia (jest to koszt ponoszony jednorazowo) przyjęto założenie upraszczające o braku kosztu kwalifikacji do leczenia (przed progresją i po progresji). Szacowanie kosztów monitorowania leczenia opisano w kolejnych podrozdziałach. Koszty monitorowania różnią się przed progresją (w tym dla durwalumabu rozliczane są w ramach programu lekowego) i po progresji leczenia. Koszty monitorowania w programie lekowym i poza programem lekowym są zbliżone i nieróżnicujące (patrz kolejne podrozdziały).

5.2.6.3.1 Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia durwalumabu koszty monitorowania przed progresją oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w dostępnych na moment składania wniosku programach lekowych leczenia NDRP (założenie), tj. w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” i programie lekowym B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu lub nintedanibu (ICD-10 C 34)” (obecnie dostępny jest jeden program lekowy - B.6), zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 7/2019/DGL – patrz tabela poniżej.

Tab. 19. Koszt monitorowania w ramieniu durwalumabu – przed progresją.

Zarządzenie	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Wartość punktu, PLN	Koszt dzienny, PLN	Koszt cyklu 14-dniowego, PLN
7/2019/DGL	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca/ Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu	3 927,00	1,00	10,75	150,52

5.2.6.3.2 Standardowe monitorowanie przed progresją

W ramieniu placebo koszty monitorowania przed progresją oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego na 10,15 PLN na dzień (312,10 PLN na miesiąc) – patrz tabela poniżej. Założono, że monitorowanie nie różni się w czasie (tj. w kolejnych latach).

Tab. 20. Standardowe monitorowanie przed progresją (w ramieniu placebo).

Kategoria	Liczba wystąpień świadczenia na rok, n (wg badania ankietowego)	Koszt jednostkowy, PLN	Źródło kosztu - nazwa (Zarządzenie)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	■	162,24	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	■	108,16	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Okresowa ocena odpowiedzi	■	270,40	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	33,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (RTG klatki piersiowej)	■	65,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (EKG)	■	121,00	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Badania tomografii komputerowej (TK)	■	337,75	badania tomografii komputerowej (TK) - średnia arytmetyczna z wybranych świadczeń (Nr 22/2018/D5OZ)
Koszt monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo - miesięczny/tygodniowy/dzienny, PLN		312,10/71,78/10,25	Iloczyn liczby wystąpień świadczeń na rok i ich kosztów jednostkowych

* TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego; TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym; TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.

5.2.6.3.3 Standardowe monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania choroby po progresji, niezależnie od leczenia przed progresją, oszacowano na 8,12 PLN na dzień (247,04 PLN na miesiąc) w oparciu o wyniki badania ankietowego – patrz tabela poniżej. Założono, że monitorowanie nie różni się w czasie (tj. w kolejnych latach).

Tab. 21. Standardowe monitorowanie po progresji (niezależnie od leczenia przed progresją).

Kategoria	Liczba wystąpień świadczenia na rok, n (wg badania ankietowego)	Koszt jednostkowy, PLN	Źródło kosztu - nazwa (Zarządzenie)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	■	162,24	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	■	108,16	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Okresowa ocena odpowiedzi	■	270,40	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (Nr 56/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	■	33,00	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (RTG klatki piersiowej)	■	65,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (EKG)	■	121,00	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu (Nr 22/2018/D5OZ)
Badania tomografii komputerowej (TK)	■	337,75	badania tomografii komputerowej (TK) - średnia arytmetyczna z wybranych świadczeń (Nr 22/2018/D5OZ)
Koszt monitorowanie po progresji - miesięczny/tygodniowy/dzienny, PLN		247,04/56,81/8,12	Iloczyn liczby wystąpień świadczeń na rok i ich kosztów jednostkowych

* TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego; TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym; TK: badanie innej okolicy anatomicznej bez i ze wzmocnieniem kontrastowym; TK innej okolicy anatomicznej bez wzmocnienia kontrastowego i co najmniej dwie fazy ze wzmocnieniem kontrastowym.

5.2.6.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia

Po progresji chorzy mogą dostawać kolejne linie leczenia. Szczegółowe modelowanie każdej możliwej sekwencji leczenia skutkowałoby multiplikowaniem koniecznych parametrów i założeń (co więcej w badaniach nie są zazwyczaj raportowane wyniki z uwzględnieniem otrzymanej wcześniej terapii), w związku z czym przyjęto uproszczające założenie co do zagregowanej informacji dotyczącej sposobu leczenia po progresji. Leczenie po progresji zdefiniowane zostało w ramach badania ankietowego – patrz tabela poniżej.

Tab. 22. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia.

Terapie*	Dawka	Częstość podawania	Średnia długość leczenia w tyg.	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Terapie*	Dawka	Częstość podawania	Średnia długość leczenia w tyg.	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do oszacowania kosztów nabycia leku w ramach 1 podania wykorzystano dawkę leku wymaganą na jedno podanie (średnia z badania ankietowego - patrz tabela wyżej, powierzchnia ciała patrz rozdz. 5.2.2) i koszty leków wg danych sprzedażowych NFZ za październik 2018 r (najnowsze dane na dzień 06.02.2019 r.; Komunikaty DGL; wyjątek stanowi koszt atezolizumabu, którego koszt przyjęto z Obwieszczenia MZ, ponieważ nie był wcześniej refundowany i w związku z tym brak dla niego danych sprzedażowych; Obwieszczenie MZ). Koszty leków podzielono ze względu na dawkę zawartą w opakowaniu (dla każdej dawki przyjęto koszt średni ważony liczbą sprzedanych opakowań wg danych NFZ; Komunikaty DGL) i w przypadku różnych dawek w opakowaniu do szacowania kosztu leku wybierano tę dawkę, która generuje najniższy koszt w przeliczeniu na wymaganą dawkę leku na 1 podanie (przyjęto, że NFZ płaci za faktycznie zużyte mg leku; dane sprzedażowe dla poszczególnych preparatów patrz aneks – rozdz. 10.5).

W przypadku radioterapii i zabiegów chirurgicznych koszty przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 134/2018/DSOZ Prezesa NFZ. Do wyceny radioterapii przyjęto pozycję z katalogu radioterapii, w których według danych NFZ za 2017 r. (Statystyki JGP) występował kod ICD-10 C.34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; patrz przypis pod tabelą poniżej; średnia ważona liczbą wystąpień hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C.34 wg Statystyk JGP), dla radioterapii paliatywnej kod pozycję (z kodem ICD-10 C.34) odpowiadającą jedynie teleradioterapii paliatywnej, a dla wysokodawkowej pozycje pozostałe (z kodem ICD-10 C.34). Dla radioterapii stereotaktycznej przyjęto wycenę teleradioterapii stereotaktycznej. Dla zabiegów wymienionych przez ankietowanych przyjęto średnią (ważoną liczbą wystąpień hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C.34 wg Statystyk JGP) wycenę złożonych, kompleksowych i dużych zabiegów klatki piersiowej (JGP D01, D02, D03, założenie).

Tak oszacowane koszty leków wraz z kosztami podania (patrz rozdz. 5.2.6.2) przeliczono na koszty pełnej terapii przy uwzględnieniu średniej długości leczenia przyjętej na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2014) lub pierwotnych założeń autorów modelu i zweryfikowanych w ramach polskiego badania ankietowego (patrz tabela powyżej). Koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 23. Koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Terapie	Co ile tyg. podanie	Średnia długość leczenia w tyg.	Koszt 1 podania, PLN	Średnia dawka wymagana na 1 podanie, mg	Koszt 1 dawki, PLN	Koszt pełnej terapii, PLN
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia (patrz Tab. 23) wraz z odsetkami osób stosujących dane terapie (patrz Tab. 22) posłużyły do oszacowania kosztów kolejnych linii leczenia uwzględnionych w modelu, tj. kosztu leczenia niwolumabem (7 317,22 PLN w ramieniu durwalumabu i 19 861,02 PLN w ramieniu placebo), pembrolizumabem (3 660,23 PLN w ramieniu durwalumabu i 4 758,30 PLN w ramieniu placebo), atezolizumabem (12 496,42 PLN w ramieniu durwalumabu i 32 945,11 PLN w ramieniu placebo) oraz terapiami innymi niż immunoterapia (15 840,44 PLN w ramieniu durwalumabu i 14 834,67 PLN w ramieniu placebo) – patrz tabela poniżej. Koszt ten przypisywany jest jednorazowo po progresji chorego.

Tab. 24. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w modelu.

Terapie	Koszt pełnej terapii - ramię DUR, PLN	Koszt pełnej terapii - ramię PLA, PLN	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
██████████	146 344	146 344	████	████
██████████	153 730	153 730	████	████
██████████	238 568	238 568	████	████
████████████████████	3 695	3 695	████	████
██████████	3 849	3 849	████	████
██████████	2 259	2 259	████	████
██████████	68 883	68 883	████	████
██████████	4 674	4 674	████	████
██████████	68 520	68 520	████	████
██████████	34 231	34 231	████	████
██████████	53 170	53 170	████	████
██████████	52 173	52 173	████	████
██████████	111 642	111 642	████	████
████████████████	7 484	7 484	████	████
████████████████	4 911	4 911	████	████
████████████████	4 771	4 771	████	████
██████████	3 230	3 230	████	████
██████████	3 265	3 265	████	████
████████████████	4 358	4 358	████	████
████████████████████	5 613	5 613	████	████
██████████	0	0	████	████
████████████████	7 307	9 737	████	████
████████████████	6 052	14 152	████	████
████████████████	15 300	16 029	████	████
██████████	16 111	16 719	████	████
Koszt pełnej terapii innej niż immunoterapia na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	15 840,44	Ramię PLA:	14 834,67
Koszt pełnej terapii niwolumabem na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	7 317,22	Ramię PLA:	19 861,02

Terapie	Koszt pełnej terapii - ramię DUR, PLN	Koszt pełnej terapii - ramię PLA, PLN	Odsetek chorych w DUR, %	Odsetek chorych w PLA, %
Koszt pełnej terapii pembrolizumabem na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	3 660,23	Ramię PLA:	4 758,30
Koszt pełnej terapii atezolizumabem na pacjenta, PLN	Ramię DUR:	12 496,42	Ramię PLA:	32 945,11

5.2.6.5 Koszty opieki końca życia

Opieka końca życia obejmująca zazwyczaj kilka miesięcy przed wystąpieniem zgonu (2,21 miesiąca wg Lester 2013) została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon.

Koszt opieki końca życia oszacowano jak w zleceniu 16/2018 dla atezolizumabu w leczeniu NDRP i zlecenia 107/2016 dla niwolumabu (Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016) – patrz tabela poniżej. Jest ona taka sama niezależnie od analizowanego ramienia (tj. durwalumabu lub placebo) oraz niezależnie od perspektywy (perspektywa NFZ lub perspektywa wspólna NFZ i pacjenta).

Tab. 25. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	6 398,28	Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016

5.2.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Do zdarzeń niepożądanych (ZN) uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 5.2.4) przypisano koszty leczenia na podstawie średniej wartości hospitalizacji odpowiednich grup JGP ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup (patrz Statystyki JGP; dane dostępne na dzień 06.02.2019 r.), tak jak w innych analizach ekonomicznych dla raka płuca (m.in. Pembrolizumab 124/2017, Kryzotynib 150/2017) – patrz tabela poniżej.

Tab. 26. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane, grupa JGP	Liczba hospitalizacji**	Średnia wartość hospitalizacji*, PLN	Koszt średni NFZ/NFZ + pacjenta, PLN**
Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)			1 741,67
D48 - Zapalenie płuc bez pw*	23082	1 741,67	
Niedokrwistość			2137,80
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni*	14832	4767,08	
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*	23943	1 672,57	
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni*	17197	517,84	
Ogólne zapalenie płuc			4 451,66
D18 - Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe*	46694	4 451,66	
Duszność			1974,39
D37E - Inne choroby układu oddechowego >65r.ż.*	4186	2315,59	
D37F - Inne choroby układu oddechowego <66r.ż.*	8514	1806,63	
Hipokaliemia			1619,55
K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe*	11979		

* przyjęto te same grupy co w zleceniu 124/2017 (Pembrolizumab 124/2017); ** wg Statystyk JGP za 2016 rok (Statystyki JGP); * jak w Zleceniu 150/2017.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w oparciu o statystyki JGP przemnożono następnie przez prawdopodobieństwo wystąpienia ZN w cyklu (patrz rozdz. 5.2.4) w celu obliczenia kosztów leczenia ZN w cyklu – patrz tabela poniżej. Koszty leczenia ZN przypisywane są chorym w stanie przed progresją w czasie leczenia durwalumabem lub placebo.

Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl w modelu, PLN.

Zdarzenie niepożądane	Durwalumab	Placebo
Zapalenie płuc (o podłożu infekcyjnym)	4,76	5,62
Niedokrwistość	3,29	4,37
Nadciśnienie	5,55	8,06
Ogólne zapalenie płuc	1,51	2,67
Duszność	0,92	2,56
Łączny koszt leczenia ZN na cykl	16,03	23,27

5.2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej

stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

5.2.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 28. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	3-stanowy kohortowy model semi-Markowa	W związku z niedojrzałością danych dla OS (rozdz. 5.2)
Horyzont czasowy	40 lat	Horyzont dożywni dla populacji początkowej w wieku █████ lat (rozdz. 4) oraz uwzględniając zastosowanie durwalumabu na wcześniejszym etapie choroby (stadium III) a także możliwość uzyskania trwałego wyleczenia
Perspektywa	NFZ	Wytyczne AOTMiT i Rozporządzenie MZ
Charakterystyka populacji (wiek, odsetek mężczyzn, masa ciała)	Badanie PACIFIC	Charakterystyka w docelowej populacji
Definicja progresji	BICR	PFS zdefiniowane przy pomocy BICR było pierwszorzędownym (i najbardziej wiarygodnym) punktem końcowym w badaniu PACIFIC (rozdz. 5.2.1)
Krzywa TTP/PFS dla durwalumabu	██████████	Dobre dopasowanie wizualne, najlepsze dopasowanie statystyczne, najbardziej prawdopodobne kliniczne wyniki
Krzywa TTP/PFS dla placebo	██████████	Dobre dopasowanie wizualne, najlepsze dopasowanie statystyczne, najbardziej prawdopodobne kliniczne wyniki
Zanikanie efektów leczenia (TTP/PFS)	Nie	Założenie (rozdz. 5.2.3.2 i 5.2.3.3), przyjęto trwanie efektu zgodnie z ekstrapolowanymi danymi
Metoda ekstrapolacji PPS	Modele stratyfikowane, dla danych połączonych z obu ramion	Nakładania się krzywych PPS w badaniu PACIFIC (5.2.3.4)
Krzywa PPS	██████████	Dobre dopasowanie wizualne i statystyczne, najbardziej prawdopodobne kliniczne wyniki (5.2.3.4)

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Umieralność ogólna	Uwzględniona w celu skorygowania przeżycia w oparciu o dane dla PFS, TTP i PPS z badania PACIFIC (na podstawie polskich tablic trwania życia)	W celu wyeliminowanie nienaturalnego współczynnika zgonów (rozdz. 5.2.3.5)
Prawdopodobieństwo ZN	Badanie PACIFIC	Standardowe podejście
Użyteczność	Z modelu efektów mieszanych dla progresji w badaniu PACIFIC, zróżnicowane ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji) jak i na leczenie (durwalumab/placebo)	Podejście pozwalające na oszacowanie wpływu durwalumabu na użyteczności prosto z badania PACIFIC
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	Nie	zawarty pośrednio w wartościach użyteczności stanów zdrowia
Spadek użyteczności związany z wiekiem	Nie	Wiek nie ma znaczącego wpływu na wartość użyteczności
Dzielenie dawki durwalumabu i kolejnych terapii	Nie	Rozliczanie leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii za rzeczywiste zużyte wielkość (mg itp.)
Cena durwalumabu	[REDAKTOWANE]	Dane Wnioskodawcy (rozdz. 5.2.6.1)
Ustalenie zużycia/kosztów monitorowania i kolejnych linii leczenia	Polskie badania ankietowe	Adaptacja do warunków polskich
Koszty zdarzeń niepożądanych	Statystyki JGP	Adaptacja do warunków polskich

5.3 Walidacja modelu

[REDAKTOWANE]

Model przeszedł proces kontroli jakości. Proces ten przeprowadzono dla modelu wykonanego przed fazą III i dla wielu iteracji obecnego modelu po fazie III. Proces kontroli jakości obejmuje sprawdzanie poprawności wyników modelu, zastosowania i źródeł kosztów oraz użyteczności i wejściowych danych klinicznych, ustawień modelu, analiz wrażliwości i makr.

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są

uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

Walidacja modelu w odniesieniu do zewnętrznych danych klinicznych. Dane PFS i PPS były ekstrapolowane w długim okresie przy wykorzystaniu parametrycznych modeli przeżycia zwalidowanych względem odpowiedniej literatury i ekspertów klinicznych.

Porównanie z odnalezioną analizą ekonomiczną dla analizowanego problemu decyzyjnego patrz rozdz. 5.3.3.

Poniższe podrozdziały dotyczą walidacji wyników modelu w odniesieniu do dostępnych danych.

5.3.1 Przeżycie bez progresji

Tab. 29 i Ryc. 18 przedstawiają wyniki modelowania PFS w porównaniu z wynikami badań PACIFIC i innych badań klinicznych (patrz zakładka „Validation” w modelu ekonomicznym). Zgodnie z oczekiwaniami, model jest bardzo dobrze dopasowany do wyników badania PACIFIC. PFS dla placebo z badania START jest jednak nieco lepsze niż z badania PACIFIC, co wynika z różnych definicji PFS (w badaniu PACIFIC PFS mierzone od początku randomizacji a w badaniu START od początku chemioradioterapii; NICE TA528).

Tab. 29. Walidacja modelowanego PFS w porównaniu z wynikami badań klinicznych.

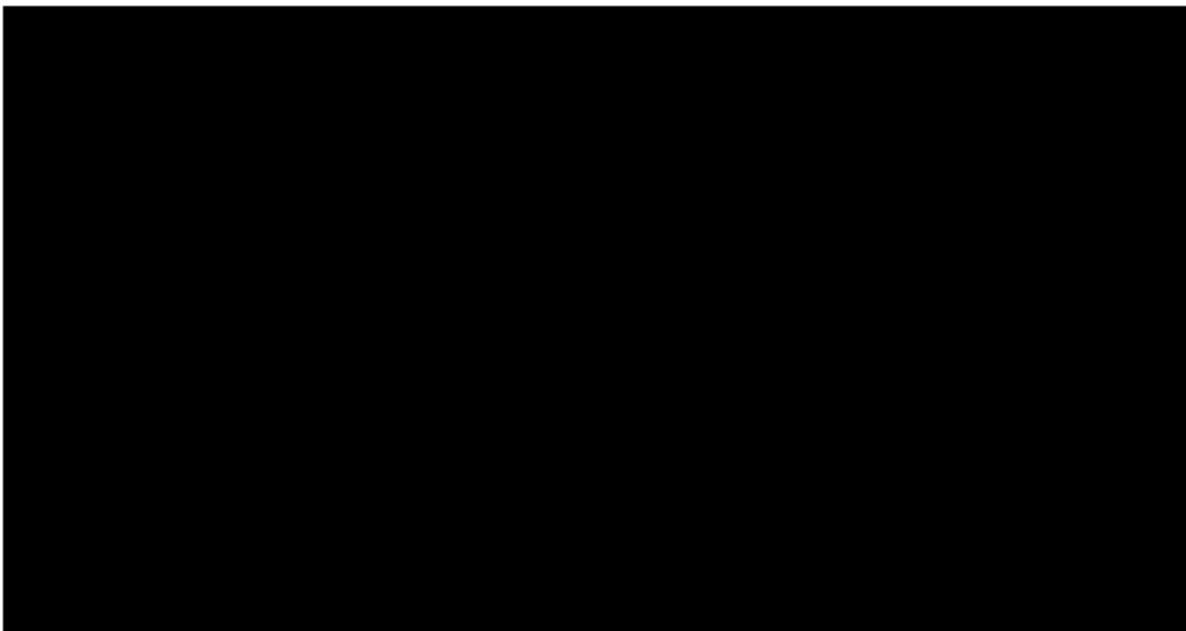
Krz ywa		Me diana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat
Durwalumab	modelowana	■	■	■	■	■
	PACIFIC, mediana	10,9	56%	45%	28%	N/A
placebo	modelowana	■	■	■	■	■
	PACIFIC, mediana	5,6	34%	24%	17%	N/A
	START (Butts 2014), mediana	8,3	42%	25%	20%	15%
	Auperin 2010	-	41%	23%	16%	12%
	Carter 2012	10,2	46%	32%	25%	25%
	GLIT (Flentje 2016)	5,5	28%	20%	16%	10%
	HOG-LUN 01-24 (Hannah 2008)	10,3	47%	30%	20%	14%

Ryc. 18. Walidacja modelowanego PFS w porównaniu z wynikami badania PACIFIC.



Na Ryc. 19 przedstawiono wykresy ryzyka PFS dla durwalumabu i placebo, ukazujące 4-tygodniowy ryzyko progresji lub zgonu w stanie zdrowia wolnym od progresji. Ryzyko początkowo wzrasta od 0 (na początku modelu) [REDACTED] dla odpowiednich ramion modelu. Następnie, ze względu na kształt [REDACTED], ryzyko maleje, co oznacza, że istnieje większe prawdopodobieństwo progresji zaraz po rozpoczęciu leczenia. To prawdopodobieństwo maleje z czasem.

Ryc. 19. Wykresy ryzyka PFS.



5.3.2 Przeżycie całkowite

Tab. 30 i Ryc. 20 przedstawiają wyniki modelowania OS w porównaniu z wynikami badań PACIFIC i innych badań klinicznych (patrz zakładka „Validation” w modelu ekonomicznym). **Modelowany OS jest bardzo podobny do OS pochodzącego z badania PACIFIC, co oznacza, że wyniki modelu OS można uznać za wiarygodne klinicznie.**

Ryc. 21 przedstawia wykresy ryzyka OS z modelu. Podobnie jak w przypadku PFS, występuje początkowe zwiększenie ryzyka, a następnie spadek z powodu kształtu krzywej OS.

Tab. 30. Walidacja modelowanego OS w porównaniu z innymi źródłami (od końca chemioterapii/początku terapii podtrzymujące j).

Krzywa		Mediana (miesiące)	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat
Durwalumab	modelowana	■	■	■	■	■
	PACIFIC*	N/A	83,1%	66,3%	57,0%	N/A
Placebo	modelowana	■	■	■	■	■
	PACIFIC*	29,1	75,3%	55,6%	43,4%	N/A
	START (Butts 2014), mediana	22,5	73,9%	45,9%	36,9%	19,9%
	Auperin 2010	-	60,0%	36,0%	24,0%	15,0%
	Carter 2012	-	77,0%	58,0%	38,0%	NA
	GLIT (Rentje 2016)	-	67,0%	42,0%	28,0%	18,0%
	HOG-LUN 01-24 (Hannah 2008)	-	66,0%	49,0%	26,0%	23,0%
Dickhoff 2017	-	70,0%	40,0%	27,0%	20,0%	

NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*); * zgodnie z aktualnymi danymi dla OS (ASCO 2019).

Ryc. 20. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.

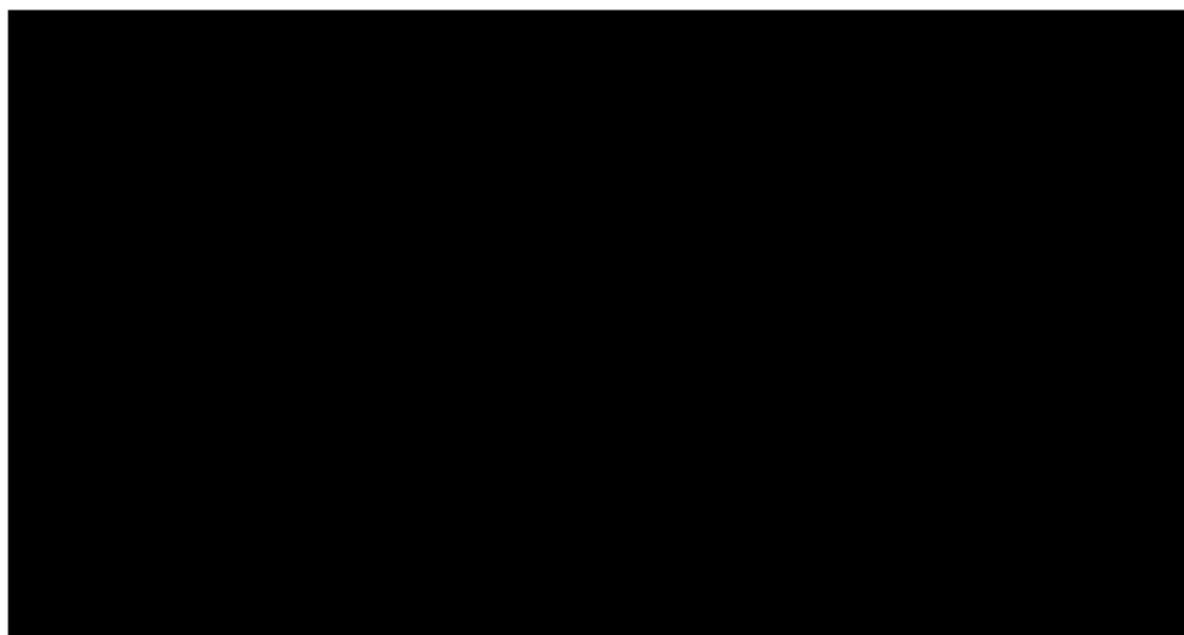
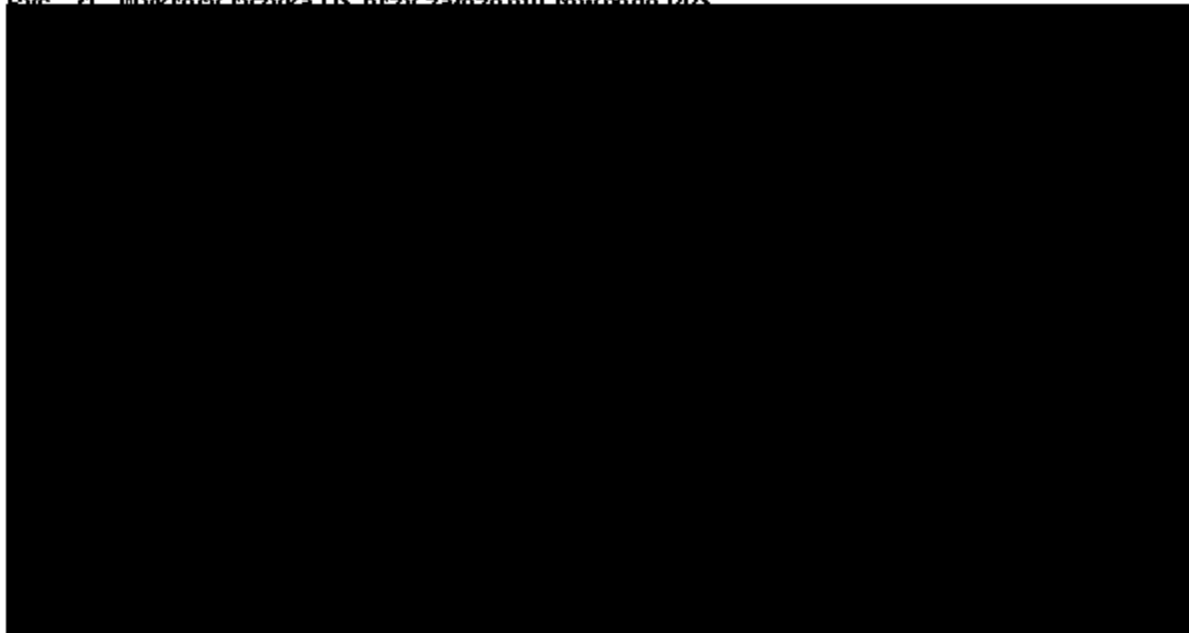


Fig. 31. Wykresy rzędka OS przy założeniu równego DDS

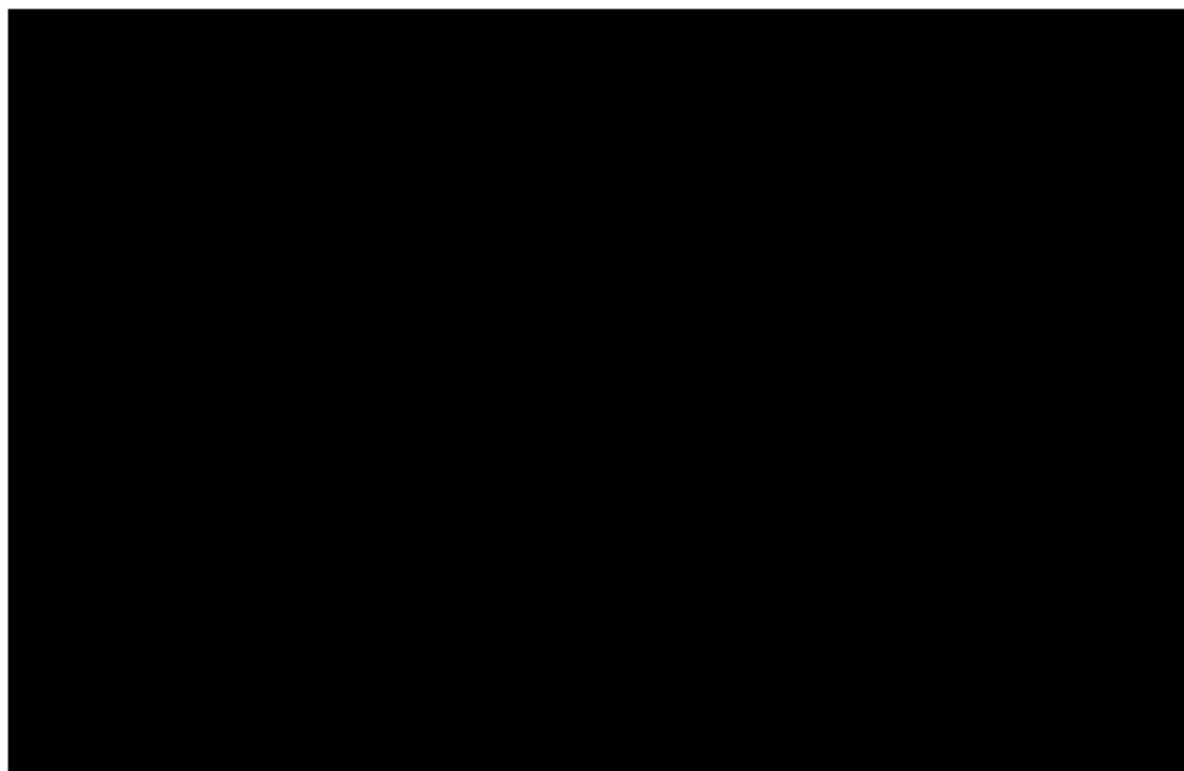


Tab. 31. OS dla durwalumabu po 12, 24 i 36 miesiącach.

Rozkład	12 mies.	24 mies.	36 mies.
dane KM z badania PACIFIC (ASCO 2019)	83,1%	66,3%	57,0%
Wartości uzyskane z modelu dla kolejnych rozkładów PFS:			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

KM - Kaplan-Meier; pogrubiono wartości modelowane najbardziej zbliżone do wartości z badania PACIFIC.

Ryc. 22. Dopasowanie danych uzyskanych dla OS w modelu w wyniku przyjęcia różnych rozkładów dla danych ekstrapolowanych PFS do danych Kaplana-Meiera dla OS.



* dane Wnioskodawcy.

5.3.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia durwalumabu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z placebo, zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz 10.2).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną spełniającą zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu - Criss 2018.

Badanie Criss 2018 stanowi analizę kosztów-efektywności i analizę wpływu na budżet durwalumabu jako terapii konsolidującej w porównaniu z brakiem terapii konsolidującej w USA u chorych po chemioradioterapii z NDRP w stopniu III zaawansowania. Terapie te stosowane są do momentu wystąpienia progresji, ale nie dłużej niż rok w przypadku durwalumabu (Criss 2018).

W analizie wykorzystano decyzyjny analityczny model mikrosymulacyjny z cyklami Markowa długości jednego miesiąca. Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie wolnym od choroby (tj. przed progresją) po leczeniu radykalnym z zastosowaniem chemioradioterapii. W miarę postępu choroby (tj. progresji) przechodzą do stanu odpowiadającego I linii leczenia choroby przerzutowej (chorzy leczeni pembrolizumabem lub pembrolizumabem i karboplatyną/cisplatyną, i paklitakselem, lub pembrolizumabem i

karboplatiną/cisplatiną, i pemetrekselem po braku terapii konsolidującej przed progresją oraz karboplatiną/cisplatiną i paklitakselem, lub karboplatiną/cisplatiną i pemetrekselem po terapii konsolidującej durwalumabem przed progresją), następnie do stanu odpowiadającego II linii leczenia choroby przerzutowej (leczenie docetakselem), a potem schyłkowej postaci choroby postępującej (leczenie najlepszą terapią wspomagającą) i zgonu (stany rozłączne; Criss 2018).

Założono, że pacjenci, którzy przeżyją dłużej niż 5 lat bez progresji, mają średnią oczekiwaną długością życia jak pacjenci z NDRP w III stopniu zaawansowania, którzy przeżyli co najmniej 5 lat od daty rozpoznania choroby. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku chorych została określona na podstawie analizy danych z populacyjnego rejestru nowotworów *SEER¹-Medicare database*, i została użyta do zaadresowania odsetków przeżycia u osób wyleczonych.

Przyjęto 3% stopę dyskontową na koszty i wyniki zdrowotne.

Wśród 2 milionów symulowanych pacjentów zastosowano leczenie konsolidacyjne durwalumabem było opłacalne (kosztowo-efektywne) w porównaniu z brakiem terapii konsolidacyjnej przy progu skłonności do zapłaty za 1 QALY wynoszącym 100 000 USD (tj. 375 090 PLN/QALY wg średniego kursu NBP z dnia 09.01.2019 r. - 1 USD=3,7509 PLN) - ICUR oszacowano na 67 421 USD/QALY (tj. 252 889 PLN/QALY wg średniego kursu NBP z dnia 09.01.2019 r.; Criss 2018, NBP) - patrz tabela poniżej.

Tab. 32. Wyniki analizy Criss 2018.

Parametr	Durwalumab jako terapia konsolidująca	Brak terapii konsolidującej
Średni koszt, USD	201 563	185 944
Średnia długość życia, LYG	3,87	3,65
Średni uzysk QALY, QALY	2,57	2,34
Koszt inkrementalny dla durwalumabu vs brak terapii, USD		15 619
Różnica QALY dla durwalumabu vs brak terapii, QALY		0,23
ICUR dla durwalumabu vs brak terapii, USD/QALY		67 421

W związku z tym, że w analizie Criss 2018 wykorzystano odmienny typ modelu i inne stany zdrowotne oraz inne dane wejściowe (odsetki PFS pochodzą z pierwszej analizy okresowej badania PACIFIC a pozostałe parametry skuteczności z innych badań; również wartości użyteczności nie pochodzą z badania PACIFIC), porównywano jedynie wyniki tej analizy z analizą przeprowadzoną w niniejszym raporcie. W analizie Criss 2018 inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności był [REDAKTOWANE] niż w niniejszej analizie, należy jednak zauważyć, że w wykorzystanym modelu w Criss 2018 autorzy nie mieli dostępu do wielu danych z badania PACIFIC i musieli przyjmować dane niekoniecznie odpowiadające stosowaniu durwalumabu w analizowanym wskazaniu.

¹ *Surveillance, Epidemiology, and End Results.*

5.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 5.4.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 5.4.2).

5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (skuteczności, użyteczności, kosztów, masy ciała, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

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

Tab. 33. Scenariusze deteministycznej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 1	Perspektywa NFZ (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ)	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ; tożsama z perspektywą NFZ)	3
SA 2	Dyskontowanie wg wytycznych AOTMiT: 3,5% efekty, 5% koszty	Brak dyskontowania wg wytycznych AOTMiT 0% efekty, 0% koszty	5.2.7
SA 3	Horyzont czasowy: dożywotni - 40 lat	Horyzont czasowy: 30 lat (założenie arbitralne przyjęte w związku z tym, że horyzont czasowy 20 lat przyjmowany jest w przypadku analiz leków z kolejnych linii leczenia, a więc w sytuacji bardziej zaawansowanej choroby z krótszym czasem przeżycia, w związku z czym w analizowanym wskazaniu spodziewane jest dłuższe przeżycie chorych; AE Opdivo, AE Keytruda)	4
SA 4	Masa ciała 65 kg (jak w analizie podstawowej dla pembrolizumabu i niwolumabu; AE Keytruda, AE Opdivo)	Masa ciała 65+6,1=71,1 kg (na podstawie wartości średniej z badania PACIFIC; NICE)	5.2.2
SA 5		Masa ciała 65-6,1=58,9 kg (założenie arbitralne)	
SA 6	TTP i PFS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i najlepsze dopasowanie statystyczne wg kryteriów AIC i BIC	TTP i PFS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i statystyczne wg kryteriów AIC i BIC	5.2.3.2, 5.2.3.3
SA 7	TTP i PFS: zanikanie efektów ██████████ (założenie jak w analizie holenderskiej przeprowadzonej dla populacji ITT podobnie jak niniejszej analizie*)	TTP i PFS: zanikanie efektów po 5 latach (założenie, jak w modelu dla zaawansowanego NDRP; NICE TA520)	
SA 8		TTP i PFS: brak zanikania efektów (założenie – maksymalny potencjalny efekt dla durwalumabu, częste podejście w przypadku wykorzystania ekstrapolacji PFS)	
SA 9	PPS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - - dobre dopasowanie wizualne i statystyczne wg kryteriów AIC i BIC, bardziej klinicznie wiarygodny w opinii ekspertów od pozostałych rozkładów	PPS: rozkład ██████████ dopasowany do danych z badania PACIFIC - dobre dopasowanie wizualne i najlepsze dopasowanie statystyczne wg kryteriów AIC i BIC	5.2.3.4
SA 10		PPS: w oparciu o badania START&KEYNOTE (rozkład ██████████ - najlepsze dopasowanie statystyczne) w celu umożliwienia zróżnicowania PPS w zależności od dalszego leczenia (immunoterapią bądź innymi terapiami) postaci choroby (chorzy z wznową miejscową lub przerzutami)	
SA 11	Użyteczności stanów: PACIFIC - wartości zróżnicowane ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji) jak i na leczenie (durwalumab/placebo)	Użyteczności stanów: PACIFIC - wartości zróżnicowane jedynie ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji)	5.2.5
SA 12		Użyteczności stanów: z odnalezionej analizy ekonomicznej dla analizowanego problemu decyzyjnego (Criss 2018) w ramach przeglądu systematycznego -	

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
		wartości zróżnicowane jedynie ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji)	
SA 13	Użyteczności ZN: nieuwzględnione - założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia jest już uwzględniony w użytecznościach stanu zdrowia (które w analizie bazowej są mniejsze dla durwalumabu w porównaniu z placebo)	Użyteczności ZN: uwzględnione (założenie konserwatywne)	5.2.5.1
SA 14	Koszty kolejnych linii leczenia oszacowane w oparciu o zużycie zasobów w ramach polskiego badania ankietowego	Koszty kolejnych linii leczenia powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	5.2.6.4
SA 15		Koszty kolejnych linii leczenia pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 16	Koszty monitorowania oszacowane w oparciu o zużycie zasobów w ramach polskiego badania ankietowego	Koszty monitorowania powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	5.2.6.3
SA 17		Koszty monitorowania pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 18	Koszty zdarzeń niepożądanych oszacowane w oparciu o statystyki JGP i częstość ZN z badania PACIFIC	Koszty zdarzeń niepożądanych powiększone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	5.2.6.6
SA 19		Koszty zdarzeń niepożądanych pomniejszone o 20% w porównaniu do analizy podstawowej (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	

* należy zauważyć, że korzyść w odniesieniu do PFS zaobserwowano w horyzoncie aż 36 miesięcy i spodziewane jest jej dalsze utrzymywanie (Antonia 2018). Co więcej, należy spodziewać się większej korzyści z leczenia w stopniu III zaawansowania nowotworu niż w zaawansowanej postaci NDRP.

5.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

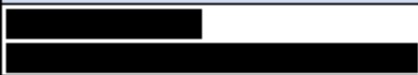






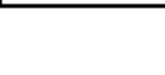
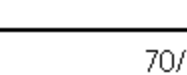
Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Jeśli było to możliwe (tj. odpowiednie dane poza wartością średnią parametru były dostępne) stosowano 95% przedziały ufności w celu scharakteryzowania dolnej i górnej granicy różnych parametrów. Jeśli te informacje nie były dostępne, zastosowano odchylenie 10% (założenie arbitralne), aby uwzględnić niepewność dotyczącą tych parametrów.

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

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wartości i rozkłady przyjęte dla wszystkich parametrów znajdują się w zakładce *Parameters* w modelu ekonomicznym.

Tab. 34. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład	Źródło
PFS rozkład w ramieniu DUR		badanie PACIFIC
PFS rozkład w ramieniu PLA		badanie PACIFIC
PPS rozkład		badanie PACIFIC
TTP rozkład w ramieniu PLA		badanie PACIFIC
TTP rozkład w ramieniu DUR		badanie PACIFIC
TTD		badanie PACIFIC
Użyteczności stanów		badanie PACIFIC
Kolejna linia leczenia - koszty terapii		±10%
Kolejna linia leczenia - czas trwania poszczególnych terapii		±10%

Kolejna linia leczenia - odsetki poszczególnych terapii	██████████	±10%
ZN- prawdopodobieństwo	██████████	badanie PACIFIC
ZN- koszty	██████████	±10%
Monitorowanie - koszty	██████████	±10%
Monitorowanie - częstota wizyt	██████████	±10%

5.5 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną durwalumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **139 953 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2018). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

6 Wyniki analizy

[Redacted]

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.4) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.5).

W wariantcie podstawowym przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (SA1).

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

[Redacted header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Im finzi* (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnkomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[REDACTED]

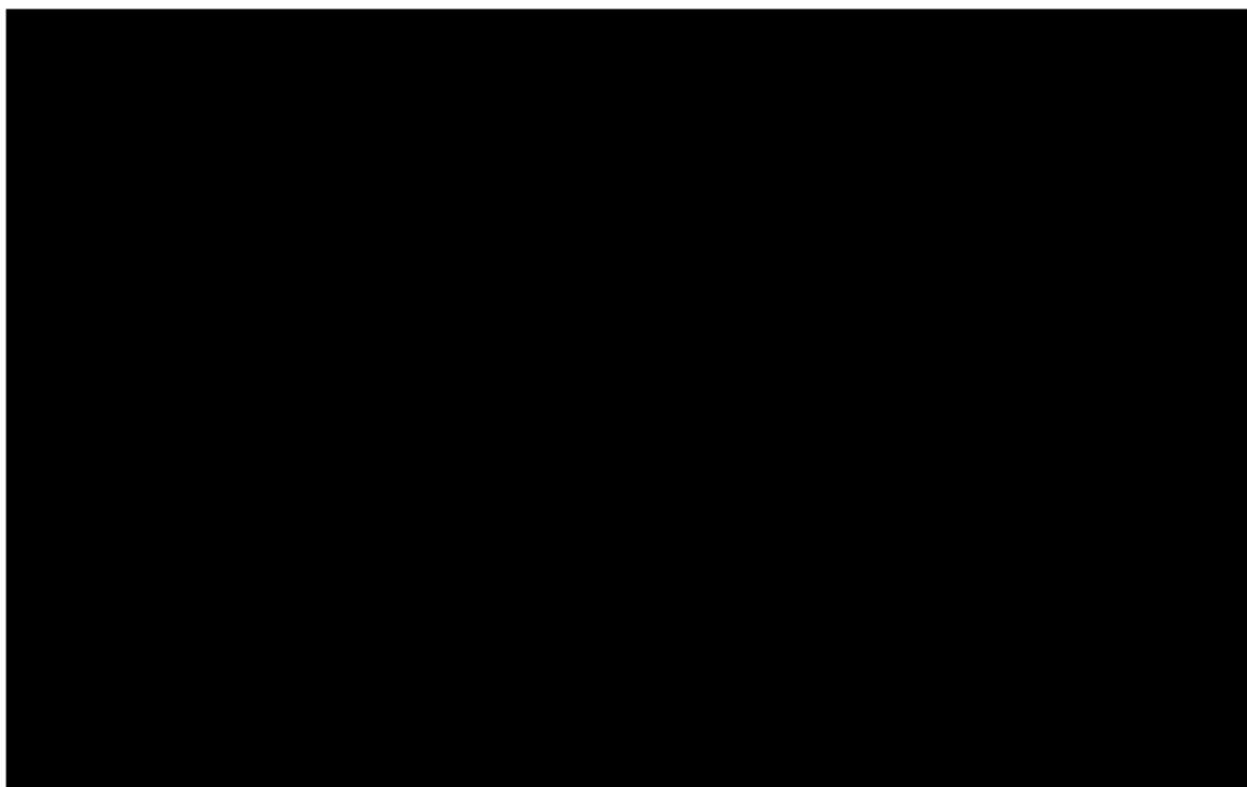
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

7 Ograniczenia i dyskusja

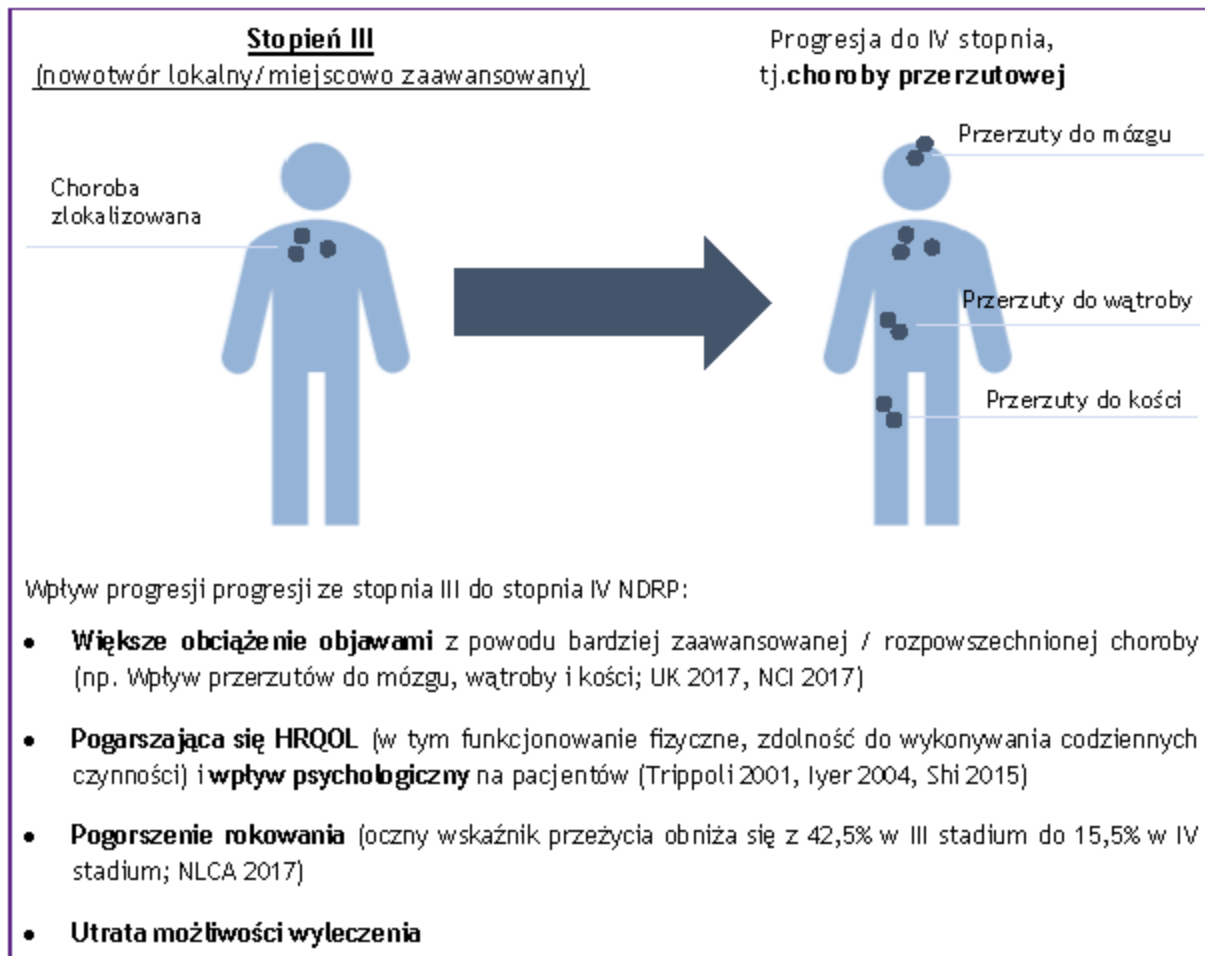
Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania durwalumabu (Imfinzi®) w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z placebo. Wnioskowane wskazanie jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC i [redacted] stąd analizy HTA odnoszą się do tej populacji. W związku z tym populacja różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 $\geq 1\%$.

Rak płuca jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym oraz najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

Prawidłowe określenie stopnia zaawansowania jest niezwykle istotne, ponieważ w dużym stopniu określa ścieżkę leczenia. **W tym kontekście należy podkreślić, że wnioskowana populacja dla durwalumabu tj. pacjenci z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, może być nadal leczona z zamiarem wyleczenia (tzw. leczenie radykalne; NICE).** W przypadku progresji choroby do zaawansowanego przerzutowego NDRP możliwość wyleczenia jest tracona, następuje pogorszenie jakości życia i rokowania (patrz rysunek poniżej). Po progresji do choroby przerzutowej (stadium IV) zamiar leczenia staje się paliatywny, pogarsza się jakość życia związana ze zdrowiem, a 5-letnie przeżycie spada do ok. 5% (ok. 6-krotnie w porównaniu do stadium III; SEER).

Stosowanie durwalumabu u chorych z nieresekcyjnym NDRP w stopniu III po radiochemioterapii ma charakter leczenia radykalnego, które przedłuża przeżycie chorych, opóźniając progresję do nieuleczalnej choroby przerzutowej i związane jest z [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, dane Wnioskodawcy - patrz *Analiza kliniczna*).

Ryc. 29. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).



Źródło: NICE. HRQOL - jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*).

Leczenie chorych na NDRP zależy jest od możliwości operacji i sprawności fizycznej chorych, z lobektomią określaną jako leczenie pierwszego wyboru (NICE, NICE 2019). Jednakże z różnych względów nie wszyscy mogą poddać się operacji. Odsetek pacjentów w Polsce z nowotworem w stadium III wynosi jedynie ok. 30% (MPZ). Zgodnie z wytycznymi europejskimi w nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP (stopień III) leczeniem z wyboru jest jednoczasowa chemioradioterapia (w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej chemioradioterapii skuteczną alternatywą jest leczenie sekwencyjne; ESMO 2017). Z kolei u chorych po radiochemioterapii nie wskazywano do niedawna żadnej aktywnej opcji leczniczej a jedynie aktywny nadzór / aktywna obserwacja.

Durwalumab jest jedynym leczeniem aktywnym możliwym do zastosowania po chemioradioterapii w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

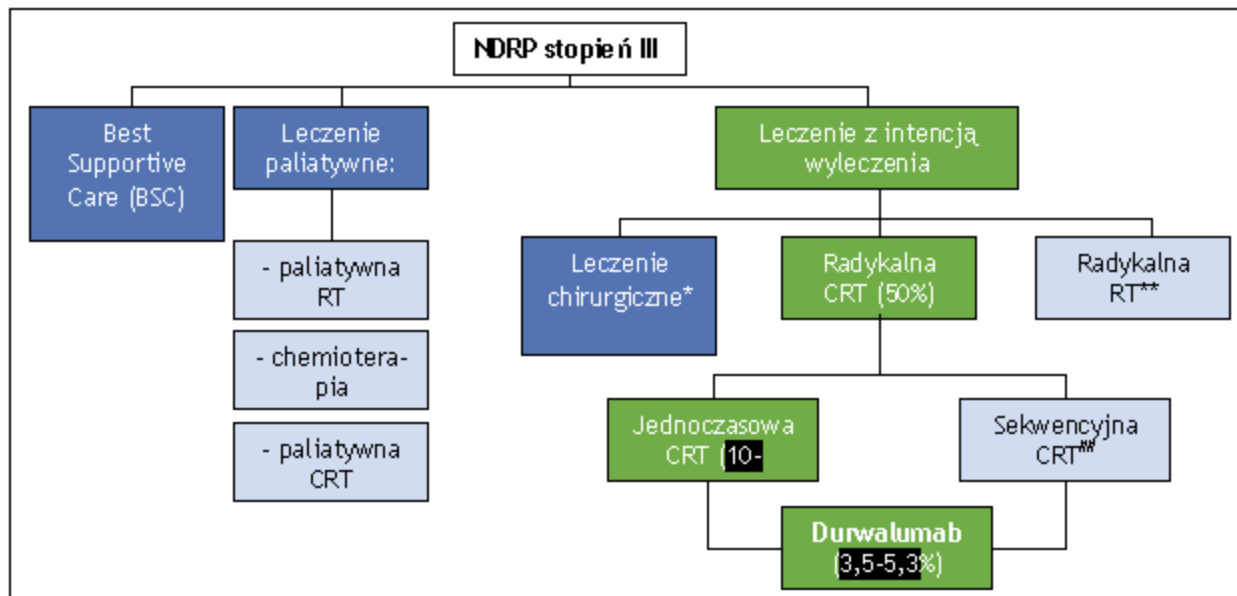
Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i

przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania, bez progresji po radiochemioterapii (NICE, Antonia 2017, Antonia 2018). W badaniu klinicznym wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa leku [redacted] (Antonia 2017, Antonia 2018, CSR).

Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego. Pomimo ograniczenia w czasie stosowania durwalumabu do maksymalnie 12 miesięcy, efekty leczenia obserwowane są znacznie dłużej (mediana PFS zgodnie z wynikami drugiej analizy okresowej badania PACIFIC wyniosła 17,2 miesiąca w ramieniu durwalumabu; Antonia 2018). Ograniczenie czasu leczenia durwalumabem przekłada się na przewidywalny maksymalny wpływ na budżet płatnika.

Miejsce durwalumabu w leczeniu III stopnia obrazuje poniższy rysunek. **Leki refundowane obecnie w ramach programu lekowego leczenia NDRP**, tj. potrójny inhibitor angiokinyzy nintedanib albo inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – erlotynib, gefitynib, ozymertynib, afatynib – lub ALK/ROS1 – kryzotynib – oraz inhibitory PD1 – pembrolizumab, niwolumab – lub PDL1 – atezolizumab, **stosowane są w innych populacjach – stopniu III, ale z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia, albo w stopniu IV.**

Ryc. 30. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).



Na zielono ścieżka terapeutyczna chorych leczonych durwalumabem docelowo, odsetki przyjęto wg liczebności populacji docelowej w Polsce (patrz rozdz. 2.9.1 w Analizie problemu decyzyjnego); BSC - najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*); CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; RT - radioterapia; * leczenie z wyboru u chorych w dobrym stanie zdrowia i z guzami nadającymi się do wycięcia; ** chorzy, którzy nie mogą / nie chcą przyjmować chemioterapii; # leczenie z wyboru u chorych z nieoperacyjnym NDRP; ## zalecane w przypadku braku możliwości zastosowania jednoczasowej CRT.

16 lutego 2018 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziła stosowanie durwalumabu w leczeniu pacjentów chorych na nieoperacyjnego NDRP w stopniu III zaawansowania, bez progresji choroby po jednoczasowej radiochemioterapii (z zastosowaniem pochodnych platyny) oraz bez względu na status ekspresji PD-L1. (FDA).

26 lipca 2018 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*, CHMP) wydał pozytywną decyzję na temat dopuszczenia do obrotu durwalumabu w ograniczonej populacji w stosunku do wskazania zarejestrowanego w FDA i analizowanego w badaniu rejestracyjnym PACIFIC, tj. w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 wrzesień 2018 r.; EMA).

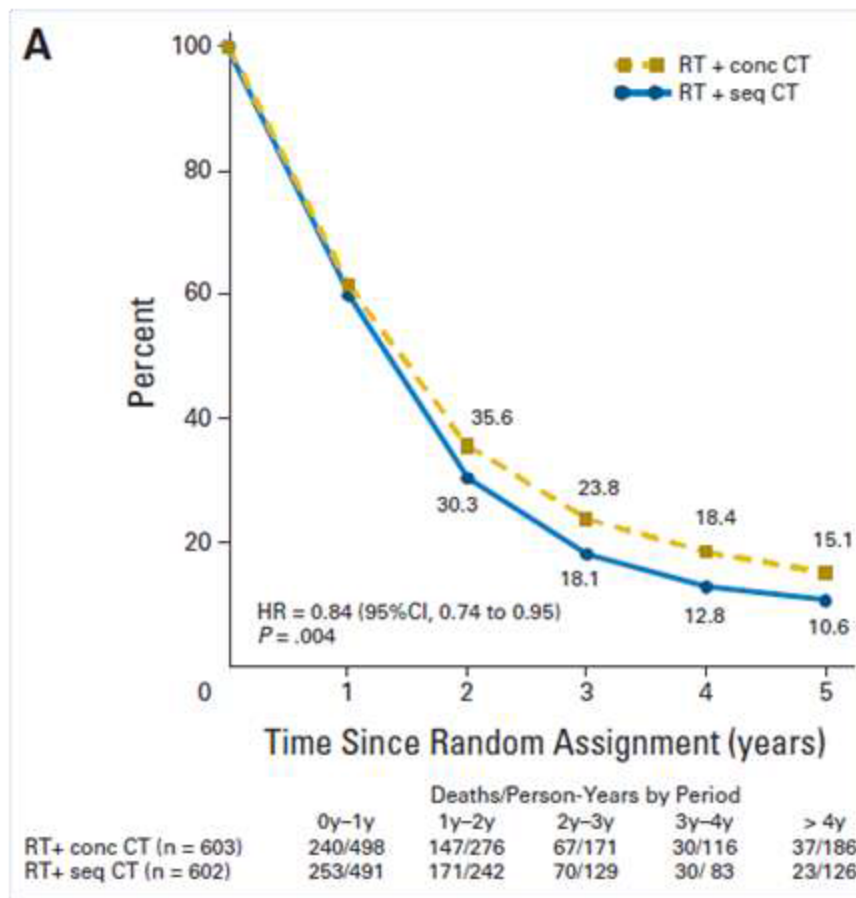
Wnioskowana populacja jest w pełni zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania rejestracyjnego PACIFIC, przez co różni się od zarejestrowanej przez EMA zawężeniem do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią oraz brakiem ograniczenia do poziomu ekspresji białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) $\geq 1\%$.

Należy podkreślić, iż zawężenie populacji do chorych uprzednio leczonych jednoczasową radiochemioterapią jako kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego, jest w pełni zgodne z kryteriami włączenia do badania PACIFIC. Takie postępowanie u chorych z nieoperacyjnym NDRP jest najbardziej skutecznym postępowaniem radykalnym tj. z największą szansą na wyleczenie. Ponadto jest to postępowanie zgodne z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2019, ESMO 2017, NCCN 2019), które wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radiochemioterapia. Natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2017 **jednoczasowa radiochemioterapia (z minimum dwoma cyklami chemioterapii) jest złotym standardem** w nieoperacyjnym NDRP w III stopniu zaawansowania.

Ponadto, wyniki metaanalizy Auperin 2010 przeprowadzonej na podstawie oceny wyników 6 badań z randomizacją wykazały poprawę w zakresie wskaźnika 5-letniego przeżycia całkowitego na poziomie 4,5% po zastosowaniu jednoczasowej radiochemioterapii w stosunku do sekwencyjnego leczenia ($p=0,004$) - patrz rycina poniżej.

Jednoczasowa radiochemioterapia jest terapią z wyboru u chorych na NDRP, zapewniającą wyższy wskaźnik długoletnich przeżyć niż sekwencyjna radiochemioterapia. Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego oraz prof. Dziadziuszko (Krzakowski Dziadziuszko 2019): „U chorych, którzy ukończyli radykalną równoczesną radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej należy rozważyć zastosowanie konsolidującej immunoterapii. Obecnie jedynym lekiem, który uzyskał rejestrację w tym wskazaniu jest durwalumab.”

Ryc. 31. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.



Z kolei brak ograniczenia do chorych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek guza, jest słuszny biorąc pod uwagę następujące argumenty (Peters 2019, Peters 2019b, Antonia 2018):

Ograniczenie do PD-L1 $\geq 1\%$ nie wynika z zasad EBM² ponieważ ekspresja PD-L1 nie była czynnikiem stratyfikacyjnym w badaniu PACIFIC. Ponadto dokonana przez EMA ocena skuteczności leku u chorych z PD-L1 $<1\%$ została przeprowadzona na podstawie nieplanowanej retrospektywnej analizy, w stosunkowo niewielkiej podgrupie chorych, co oznacza brak mocy statystycznej oraz brak zachowania randomizacji i w efekcie zaburzoną charakterystykę populacji na korzyść populacji placebo.

[Redacted text block]

W związku z tym, że w badaniu PACIFIC nie przeprowadzono stratyfikacji w odniesieniu do PD-L1, charakterystyki w podgrupach chorych z różnym poziomem

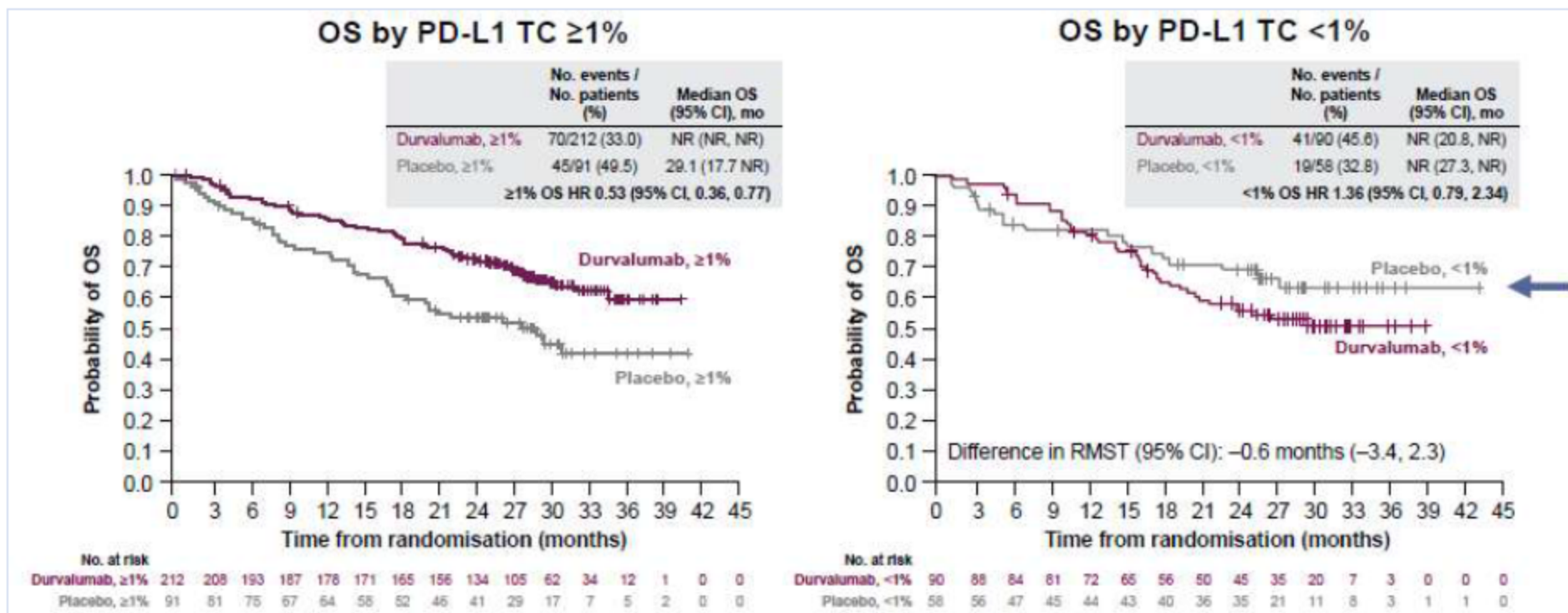
² medycyna oparta na dowodach (naukowych; ang. *evidence-based medicine*).

PD-L1 mogą się różnić i możliwa jest obecność czynników zakłócających. **Obserwuje się nadmierny efekt (ang. *over-performance*) w grupie kontrolnej w podgrupie z PD-L1 negatywnym w porównaniu z ITT**, co jest prawdopodobnie konsekwencją braku równowagi czynników rakowniczych/ prognostycznych, nieplanowanej analizy retrospektywnej i małej liczebności podgrupy (patrz rycina i tabela poniżej).

Tab. 47. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i AZ presentation).

Charakterystyka pacjentów	ITT		PD-L1 ≥ 1%		PD-L1 < 1%	
	Durwalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Durwalumab (N=212)	Placebo (N=91)	Durwalumab (N=90)	Placebo (N=58)
Mężczyźni, n (%)	334 (70,2)	166 (70,0)	██████	██████	██████	██████
Średnia wieku, lata	63,0	62,6	██	██	██	██
Charakterystyka choroby, n (%)						
Stopień IIIA	252 (52,9)	125 (52,7)	██████	██████	██████	██████
Stopień IIIB	212 (44,5)	107 (45,1)	██████	██████	██████	██████
Histologia, n (%)						
Płaskonabłonkowy	224 (47,1)	102 (43,0)	██████	██████	██████	██████
Nieplaskonabłonkowy	252 (52,9)	135 (57,0)	██████	██████	██████	██████

Ryc. 32. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ i PD-L1 $< 1\%$ (Faivre-Finn 2018).



- **W analizie wykonanej dla EMA istnieje również wysokie prawdopodobieństwo wyników fałszywie ujemnych.** Projekt badania miał na celu osiągnięcie korzyści w odniesieniu do OS na poziomie 27% (HR=0,73) w populacji ITT (moc 85%, alfa w teście dwustronnym = 0,025). Moc wykrywania korzyści w odniesieniu do OS w podgrupie PD-L1 negatywnej, z tylko 60 obserwowanymi zdarzeniami, jest niewystarczająca. W rzeczywistości, przy tej liczbie zdarzeń, przy użyciu alfa 0,025, moc 80% zostaje osiągnięta tylko dla korzyści wynoszącej co najmniej 57% (HR=0,43), co jest nieuzasadnionym wysokim celem (Peters 2019).
- **Potwierdzenie braku zasadności ograniczania wskazania do PD-L1 \geq 1% w rekomendacjach HTA z Francji i Kanady, oraz w stanowisku holenderskich władz, gdzie uznano skuteczność durwalumabu w populacji zgodnej z badaniem PACIFIC tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1.**

Francuski HAS stwierdził umiarkowaną korzyść dodaną dla wskazania durwalumab w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na \geq 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Co istotne, HAS zwraca uwagę na wyższość preparatu Imfinzi® w populacji ITT, tj. niezależnie od progu ekspresji PD-L1, w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych, OS i PFS w porównaniu z placebo i akceptowalny profil bezpieczeństwa, pomimo braku danych długoterminowych. HAS stwierdza również, że dane kliniczne dedykowane były populacji nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1 (pochodzą od pacjentów włączonych do badania niezależnie od ich statusu PD-L1) i dlatego niemożliwe było oszacowanie skuteczności durwalumabu w podgrupach z ekspresją PD-L1, w analizach typu post-hoc (HAS Imfinzi). **W odniesieniu do chorych z poziomem ekspresji PD-L1 <1%, HAS podkreślił, że ze względu na ograniczenia metodologiczne (nieplanowana analiza typu post-hoc w podgrupie pacjentów z PD-L1 <1%) nie jest możliwe stwierdzenia, że leczenie durwalumabem nie przynosi korzyści w podgrupie pacjentów z PD-L1 <1%.**

W podsumowaniu rekomendacji HAS stwierdza, że ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, należy rozważyć celowość wprowadzenia tymczasowego stosowania (fr. *Recommandation Temporaire d'Utilisation* (RTU)) dla durwalumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, bez zmian molekularnych (np. EGFR, ALK), u których nie doszło do progresji po radiochemioterapii opartej na platynie, w przypadku ekspresji PD-L1 <1% lub gdy wynik tego oznaczenia nie jest dostępny. W związku z powyższym HAS zwróci się o wydanie rekomendacji dla populacji z PD-L1 <1% oraz nieznanym poziomie ekspresji PD-L1.

Podobnie jak HAS we Francji, INESSS w Kanadzie uznał, że dostępne dane z badania PACIFIC nie uzasadniają wykluczenia populacji ze względu na ich stan ekspresji PD-L1 i pozytywna rekomendacja (uwarunkowana zmniejszeniem obciążeń ekonomicznych) dla durwalumabu w monoterapii miejscowo

zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie nie została ograniczona do poziomu ekspresji PD-L1 (INESSS Imfinzi).

Z kolei w Holandii uznano skuteczność durwalumabu w populacji ITT (tj. nieograniczonej ze względu na ekspresję PD-L1; wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po chemioterapii na bazie platyny i radioterapii) oraz wiarygodność i jakość przeprowadzonej analizy ekonomicznej (Zorginstituut Nederland Imfinzi).

Z kolei NICE wydało pozytywną rekomendację dla durwalumabu w monoterapii miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u chorych, u których choroba nie postępowała w następstwie chemioterapii opartej na platynie w zawężonej populacji chorych do ekspresji PD-L1 \geq 1% i stosowanej wcześniej jednoczasowej chemioradioterapii. Należy zauważyć, że w przypadku rekomendacji pozytywnej NICE do kryteriów włączenia należą nie tylko chorzy z PD-L1 \geq 1%, ale również chorzy, u których wynik ekspresji PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo wykonania testu oraz u których wynik PD-L1 nie był możliwy do ustalenia pomimo zamiaru i chęci wykonania testu (NICE).

- **Decyzja rejestracyjna EMA nie jest zgodna z decyzjami władz rejestracyjnych w innych krajach:** durwalumab został zatwierdzony we wskazaniu zgodnym z badaniem PACIFIC przez USA, Kanadę, Japonię, Australię, Szwajcarię, Malezję, Singapur, Indię i Zjednoczone Emiraty Arabskie.

- [REDAKTOWANE]
- Wytyczne kliniczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 r. rekomendują durwalumab niezależnie od ekspresji PD-L1 (NCCN 2019). Również wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r. wskazują na skuteczność durwalumabu bez zawężenia ze względu na ekspresję PD-L1 (NCI 2019).
 - **Stanowisko ekspertów w sprawie radiochemioterapii o założeniu radykalnym wskazuje miejsce terapii konsolidującej durwalumabem bez ograniczenia ze względu na poziom ekspresji PD-L1 (Krzakowski Dziadziuszko 2019).**

W niniejszej analizie zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności. W analizie wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach kolejnych linii leczenia (wraz z dawkowaniem i długością leczenia), zużycie zasobów w ramach monitorowania chorych, koszty zakupu i podania leków oraz badań diagnostycznych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania PACIFIC. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

Ze względu na wyzwania związane z niezależnym ekstrapolowaniem PFS i OS (krzywe PFS i OS się przecinają w związku z czym zastosowanie podejścia przeżycia podzielonego nie jest właściwe), do analizy wybrano model semi-Markowa wykorzystujący PFS i PPS. Model ten to 3-stanowy kohortowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy następującymi stanami: bez progresji (PF), po progresji (PD) i zgon. Opiera się on na TTD, TTP, PFS i PPS z badania PACIFIC, ale nie na OS, ponieważ dane z badania PACIFIC dla OS są niedojrzałe i nie odzwierciedlałyby właściwie efektów leczenia (ekstrapolacja tego parametru jest obciążona dużą niepewnością). Ekstrapolacja OS i PFS osobno może prowadzić do sprzecznych wyników. Ekstrapolacja PFS przy zastosowaniu oszacowania Kaplana-Meiera (KM) wykazuje plateau, podczas gdy OS nie, co powoduje, że krzywa OS spada poniżej PFS. Zjawisko takie w rzeczywistości jest niemożliwe i odzwierciedla fakt, że dane dla OS są niewystarczająco dojrzałe, aby wykorzystać je do ekstrapolacji w przyjętym horyzoncie czasowym.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie charakterystyki (wiek, odsetek mężczyzn, masa ciała), skuteczności (czas do zakończenia leczenia przed progresją, czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia po progresji, czas do progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz użyteczności (w zależności od stanu zdrowia i leczenia przed progresją) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym PACIFIC. Tym samym wyniki kliniczne mają zachowany losowy rozkład czynników zakłócających i dają możliwość jednoznacznego wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia durwalumabem.

Ograniczeniem danych klinicznych (badanie PACIFIC) jest niepełna dojrzałość danych klinicznych (część chorych nadal żyła w momencie zakończenia aktualnego etapu obserwacji), stąd konieczna była ekstrapolacja wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając horyzont dożywotni analizy. W tym celu wykorzystano wybrane modele parametryczne. Wybór modeli parametrycznych stanowi istotny obszar decyzyjny i ma kluczowe znaczenie do oceny długofalowych skutków leczenia. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych TTP, PFS i PPS. Rozkład uogólniony gamma został wybrany zarówno dla TTP, PFS a Weibulla dla PPS po uwzględnieniu kryteriów informacyjnych AIC i BIC oraz oceny dopasowania krzywych do danych rzeczywistych.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (a w ramach analizy wrażliwości perspektywę wspólną NFZ i pacjenta) i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (40-letnim). W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła ■■■ lat), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła ■■■ lat). Koszty przypisano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie

Ministra Zdrowia i dane Narodowego Funduszu Zdrowia (Obwieszczenie MZ, Statystyki JGP, Komunikaty DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ). W modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2017 rok (GUS).

[REDACTED]

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Zgodnie z wynikami modelu stosowanie durwalumabu powoduje odsunięcie momentu progresji choroby w czasie. W grupie durwalumabu otrzymano znacznie korzystniejsze wyniki zdrowotne w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (placebo), co wynikało z wykazanej w analizie klinicznej przewagi, jaką niesie za sobą stosowanie durwalumabu. Stosowanie durwalumabu powodowało uzyskanie w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną (brakiem aktywnego leczenia) większej liczby lat życia [REDACTED] i lat życia w pełnym zdrowiu [REDACTED] przy kosztach [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [REDACTED], a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [REDACTED]. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest [REDACTED] od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 139 953 PLN/QALY). **Co więcej należy mieć na uwadze, że w porównaniu z placebo stosowanie durwalumabu wydłuża oczekiwane przeżycie pacjentów [REDACTED] co jest znaczącą poprawą.**

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały umiarkowaną zmienność

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu odnaleziono 1 analizę ekonomiczną oceniającą opłacalność leczenia durwalumabu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z placebo - Criss 2018. W związku z tym, że w analizie Criss 2018 wykorzystano odmienny typ modelu i inne stany zdrowotne oraz inne dane wejściowe (odsetki PFS pochodzą z pierwszej analizy okresowej badania PACIFIC a pozostałe parametry skuteczności z innych badań; również wartości użyteczności nie pochodzą z badania PACIFIC), porównywano jedynie wyniki tej analizy z analizą przeprowadzoną w niniejszym raporcie. W analizie Criss 2018 inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności był [REDACTED] niż w niniejszej analizie, należy jednak zauważyć, że w wykorzystanym modelu w Criss 2018 autorzy nie mieli dostępu do wielu danych z badania PACIFIC i musieli przyjmować dane niekoniecznie odpowiadające stosowaniu durwalumabu w analizowanym wskazaniu.

W związku z tym, że w części krajów refundacja durwalumabu dotyczy zawężonej populacji chorych, tj. z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (np. NICE), należy pamiętać, żeby nie porównywać bezpośrednio założeń przyjętych w tych analizach z niniejszą analizą w związku z analizowaniem odmiennej populacji chorych.

8 Wyniki końcowe

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out 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 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]

9 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania durwalumabu w leczeniu dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stopień III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu z placebo (ponieważ brak jest refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu).

Dla porównania opłacalności stosowania durwalumabu z brakiem aktywnego leczenia zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania durwalumabu porównaniu z placebo (patrz Analiza kliniczna).

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office. Pierwotnie model został wykonany przez dostawcę globalnego. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły strukturę stosowanych leków w ramach kolejnych linii leczenia (wraz z dawkowaniem i długością leczenia), zużycie zasobów w ramach monitorowania chorych, koszty zakupu i podania leków oraz badań diagnostycznych, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia.

Analizę przeprowadzono wykorzystując 3-stanowy kohortowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami bez progresji, po progresji i zgon. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (a w ramach analizy wrażliwości perspektywę wspólną NFZ i pacjenta) i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (40-letnim). Szacowano wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (mediana wieku chorych w badaniu wynosiła ■■■ lat). Koszty przypisano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia i dane Narodowego Funduszu Zdrowia (Obwieszczenie MZ, Statystyki JGP, Komunikaty DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ). W modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2017 rok (GUS).



Analizę ekonomiczną oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną PACIFIC z drugiej analizy okresowej w oparciu o dane Wnioskodawcy i publikację

Antonia 2018. W modelu zaimplementowano parametry w zakresie skuteczności (PFS, PPS, TTP, TTD; nie uwzględniono danych dla OS ze względu na ich niedojrzałość), bezpieczeństwa (prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych) i użyteczności stanów zdrowia (w zależności od rodzaju terapii przed progresją) uzyskane w pełnej populacji badania (populacja ITT), zgodnie z populacją wskazaną w PICO niniejszego opracowania. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 139 953 PLN/QALY.

Durwalumab przynosi choremu korzyści kliniczne w porównaniu z placebo (brakiem leczenia aktywnego), m.in. w postaci wydłużenia życia oraz poprawy jakości życia, a także powoduje odsunięcie momentu progresji choroby w czasie. Zastosowanie durwalumabu pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z placebo. Jednocześnie stosowanie durwalumabu w porównaniu z placebo generuje w horyzoncie dożywotnym wydatki [redacted]. Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oszacowano na poziomie [redacted] PLN/QALY, a koszt dodatkowego roku życia - na poziomie [redacted]. Wyniki analiz wskazują na kosztową-efektywność durwalumabu w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii. **Uzyskane współczynniki ICUR (dla analizy podstawowej [redacted] od oficjalnie przyjętego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji progu opłacalności w Polsce.**

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”. Terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej opcji leczniczej w analizowanym wskazaniu. Należy zauważyć, że durwalumab jest jedyną opcją leczniczą wskazywaną w wytycznych klinicznych we wnioskowanej populacji (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Należy podkreślić, iż durwalumab to pierwszy i jedyny lek we wnioskowanym wskazaniu o udowodnionym istotnym statystycznie oraz klinicznie korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz [redacted] (patrz Analiza kliniczna). **Co istotne, terapia durwalumabem we wnioskowanym wskazaniu ma charakter leczenia radykalnego, dzięki czemu chorzy mają szansę na wyleczenie, która to szansa jest tracona po progresji do choroby przerzutowej (stoper IV NDRP).** Ze względu na wysoką

skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej radiochemoterapii.

10 Aneks

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

³ Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, „zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane **w infuzji dożyłnej przez 60 minut co 2 tygodnie**, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block containing multiple lines of obscured information]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.



10.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia durwalumabu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z placebo.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 09.01.2019 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 09 stycznia 2019 r. zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 34 (QUOROM, PRISMA).

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia durwalumabu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem

płuca, w porównaniu z placebo w języku angielskim lub polskim. Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w postaci doniesień konferencyjnych, brak przedstawienia wyników liczbowych lub zaczerpnięte wyniki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną spełniającą zdefiniowane kryteria - Criss 2018 (opis analizy Criss 2018 i jej wyników patrz rozdz. 5.3.3).

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durvalumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.02.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	226 009
#2	Cost allocation [mh]	1 997
#3	Cost-benefit analysis [mh]	76 982
#4	Cost control [mh]	32 400
#5	Cost savings [mh]	11 258
#6	Cost of illness [mh]	25 295
#7	Cost sharing [mh]	4 352
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>226 009</u>
#9	durvalumab [nm]	94
#10	durvalumab [tw]	255
#11	imfinzi [tw]	4
#12	WEDI4736 [tw]	35
#13	WEDI-4736 [tw]	5
#14	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	<u>273</u>
#15	<u>#8 AND #14</u>	<u>0</u>

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durvalumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 09.01.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Cost benefit analysis'/exp	79 112
#2	Cost effectiveness analysis'/exp	136 984
#3	Cost of illness'/exp	17 865
#4	Cost control'/exp	63 588
#5	Cost minimization analysis'/exp	3 223
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>272 228</u>
#7	'durvalumab'/exp	1 852
#8	durvalumab	1 888
#9	imfinzi	69

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	WEDI4736	201
#11	WEDI-4736	340
#12	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	<u>1 916</u>
#13	<u>#6 AND #12</u>	<u>23</u>

Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 06.02.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	9 759
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 383
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	554
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	405
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	790
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	35
#7	<u>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6</u>	<u>9 759</u>
#8	durvalumab	234
#9	imfinzi	1
#10	WEDI4736	102
#11	WEDI-4736	7
#12	<u>#8 or #9 or #10 or #11</u>	<u>248</u>
#13	<u>#7 and #12</u>	<u>0</u>

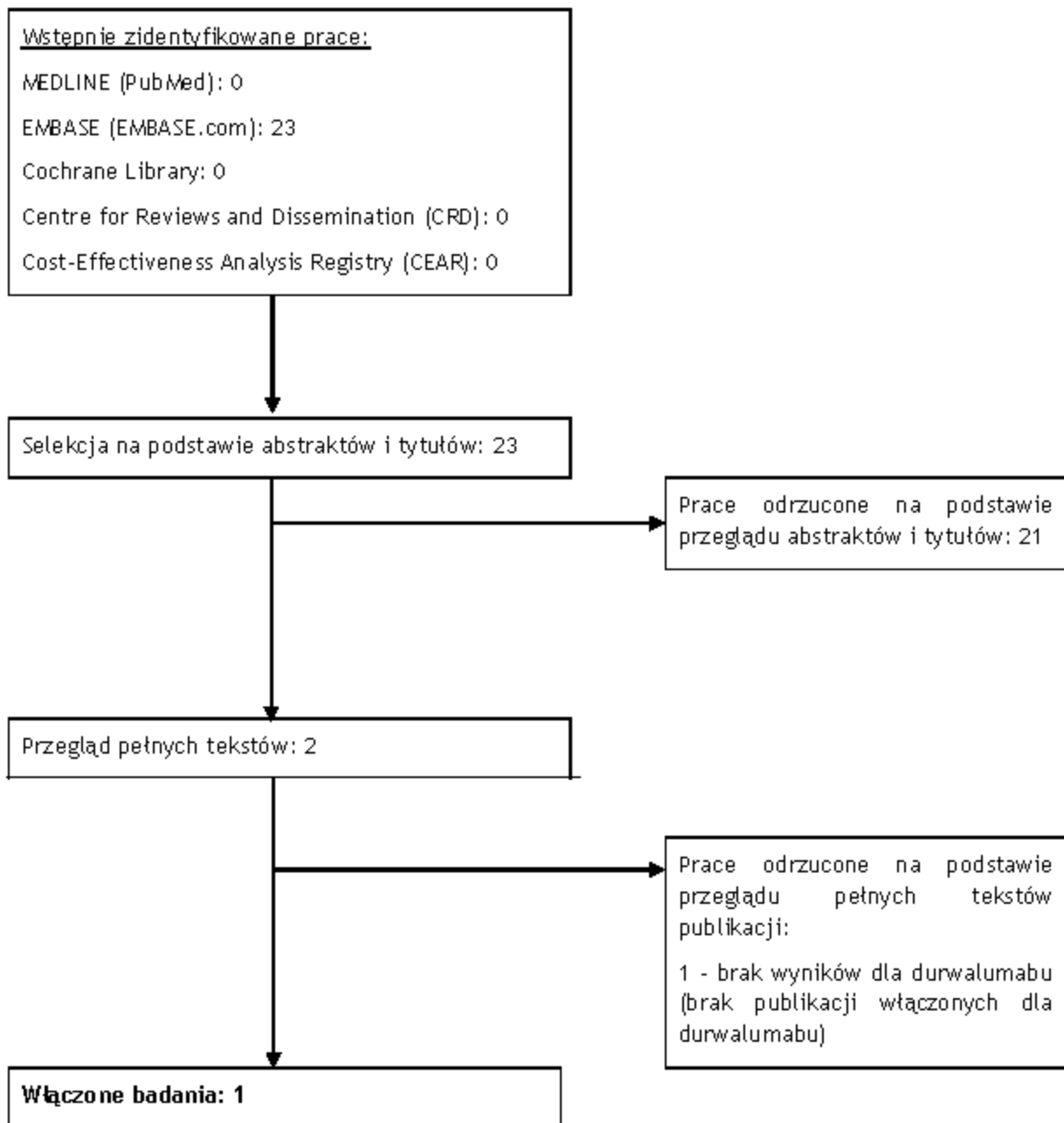
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 06.02.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost*	24 376
#2	durvalumab	1
#3	imfinzi	1
#4	WEDI4736	0
#5	WEDI-4736	0
#6	<u>#2 or #3 or #4 or #5</u>	<u>1</u>
#7	<u>#1 and #6</u>	<u>0</u>

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy *the Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR); dane na dzień 09.01.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	durvalumab	0
#2	imfinzi	0
#3	MEI4736	0
#4	MEI-4736	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	0

Ryc. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 58. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Criss 2018	Criss SD, Mooradian MJ, Sheehan DF, Zubiri L, Lumish MA, Gainor JF, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness and Budgetary Consequence Analysis of Durvalumab Consolidation Therapy vs No Consolidation Therapy after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the Context of the US Health Care System. <i>JAMA Oncology</i> 2018.

Tab. 59. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, Thomas CR. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2018 6:1.	Brak wyników dla durwalumabu (brak publikacji włączonych dla durwalumabu)

10.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności u chorych z NDRP

Dnia 06.02.2019 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Elektroniczny system bazy danych MEDLINE był przeszukiwany z datą odcięcia 06.02.2019 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania zawierające wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (tj. przed progresją i po progresji) oraz utraty użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu (zapalenie płuc [o podłożu infekcyjnym], niedokrwistość, ogólne zapalenie płuc, duszność, hipokaliemia, krwiotłucie, popromienne zapalenie płuc) w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stoper III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radio-chemioterapii, w języku polskim lub angielskim. Kryterium wykluczenia stanowiły brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D oraz niespełnienie kryteriów włączenia.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 06.02.2019 r. nie odnaleziono żadnej pracy spełniającej kryterium włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 35 (QUOROM, PRISMA).

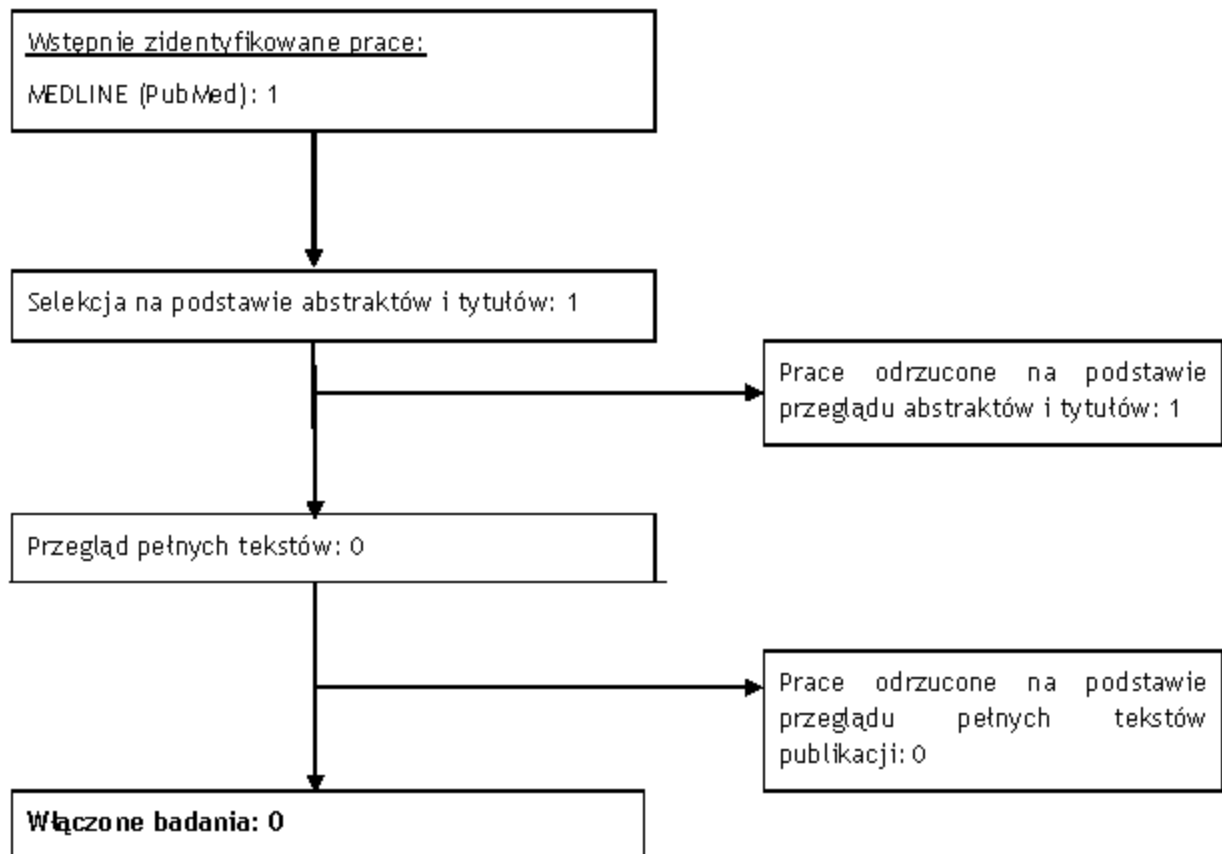
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w NDRP w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 06.02.2019 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
---------------	----------------	-------------------

Im finzi* (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	EQ-5D	6 656
#2	EQ5D	475
#3	EQ AND 5D	6 690
#4	euroqol	4 695
<u>#5</u>	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>9 097</u>
#6	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [mh]	48 443
#7	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [tw]	48 443
#8	nsclc [tw]	36 878
#9	Carcinoma, Non Small Cell Lung [tw]	48 443
#10	Carcinomas, Non-Small-Cell Lung [tw]	1
#11	Lung Carcinoma, Non-Small-Cell [tw]	48 443
#12	Lung Carcinomas, Non-Small-Cell [tw]	54 823
#13	Non-Small-Cell Lung Carcinomas [tw]	952
#14	Nonsmall Cell Lung Cancer [tw]	2 353
#15	Non-Small-Cell Lung Carcinoma [tw]	49 852
#16	Non Small Cell Lung Carcinoma [tw]	49 852
#17	Carcinoma, Non-Small Cell Lung [tw]	48 443
#18	Non-Small Cell Lung Cancer [tw]	48 826
<u>#19</u>	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	<u>67 641</u>
#20	Chemoradiotherap* [tw]	22 776
#21	Radiochemotherap* [tw]	3 504
#22	Chemoradiotherapy [mh]	11 519
<u>#23</u>	<u>#20 OR #21 OR #22</u>	<u>25 458</u>
<u>#24</u>	<u>#5 AND #19</u>	<u>1</u>

Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w NDRP (diagram QUOROM/PRISMA).



10.5 Kolejne linie leczenia - jednostkowe dane kosztowe

Tab. 61. Koszty preparatów stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
40	Nivolumab						
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991220501	2 683,32	2 683,32	7 831,35	13 990 507,44	1 786,48
100	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909991220518	6 708,30	6 708,30	9 256,94	40 684 645,23	4 395,04
	Pembrolizumab						
100	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	5901549325126	16 899,52	16 899,52	869,39	6 017 153,04	6 921,14
20	Docetaxel						
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990777006	62,37	62,37	4 027,55	83 374,45	20,70
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994557	34,02	34,02	8 947,28	140 828,13	15,74
80	średnia						17,28
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990777020	249,48	249,48	8 601,58	579 877,92	67,42
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994564	136,08	136,08	6 984,66	415 658,14	59,51
	średnia						63,87

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
160	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990850280	498,96	498,96	6 773,23	831 378,42	122,74
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	5909990994601	272,16	272,16	7 689,23	889 399,75	115,67
	średnia						118,98
750	Erlotinib	5909990334261	2 063,88	2063,88	78,00	80 729,85	1 035,00
		5909990334278	6 917,40	6917,4	222,37	919 357,16	4 134,42
3000	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	5909990334285	8 618,40	8618,4	998,27	6 191 838,94	6 202,59
4500	Tarceva, tabl. powł., 150 mg						5 538,07
50	średnia						
	Carboplatin						
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816156	19,16	19,16	0,00	0,00	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450015	25,85	25,85	1 087,37	16 099,05	14,81
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776726	13,38	13,38	5 386,02	68 239,24	12,67
150	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477418	26,08	26,08	2 617,51	35 486,33	13,56
	średnia						13,18
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816163	41,96	41,96	5,30	138,62	26,15

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
450	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450022	48,20	48,2	1 968,65	84 303,79	42,82
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776733	38,56	38,56	7 645,95	276 380,05	36,15
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477425	44,00	44	4 099,13	149 223,48	36,40
	średnia						37,18
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816170	107,16	107,16	1 896,22	200 276,78	105,62
600	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990450039	146,29	146,29	3 200,10	377 018,12	117,81
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990776740	110,00	110	17 338,80	1 720 089,53	99,20
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5909990477432	107,39	107,39	6 778,39	677 327,12	99,92
	średnia						101,83
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816187	182,57	182,57	5 694,92	884 491,43	155,31
1000	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990662753	196,18	196,18	4 077,19	590 522,11	144,84
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990851058	138,35	138,35	7 563,69	984 434,37	130,15
	średnia						141,87
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990816194	273,29	273,29	779,84	207 072,89	265,53
	Pemetrexed						

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
100	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991253806	589,68	584,01	1 309,37	233 457,39	178,30
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5055565724613	438,01	438,01	5 802,96	481 619,82	83,00
	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991258573	584,01	584,01	43,15	1 817,43	42,12
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991289393	396,90	396,90	1 067,65	51 870,60	48,58
	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5902020241522	453,60	453,60	631,46	83 091,04	131,59
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5907626706079	584,01	584,01	2 828,17	338 479,06	119,68
	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg średnia	5909991270407	340,20	340,20	0,00	0,00	101,89
500	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991253813	2948,40	2920,05	1 008,23	760 966,50	754,76
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5055565724620	2190,04	2190,04	2 645,89	1 169 645,46	442,06
	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991258597	2920,05	2920,05	21,33	4 253,31	199,41
	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5909991289409	2041,20	2041,20	981,31	196 655,18	200,40
	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5902020241539	2268,00	2268,00	460,10	222 927,37	484,52
	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	5907626706086	2920,05	2920,05	1 410,55	745 508,37	528,52

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
1000	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg średnia	5909991270414	1701,00	1701,00	0,00	0,00	474,91
	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	5909991253820	5896,80	5840,10	347,30	144 867,06	417,12
	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	5055565724736	4380,08	4380,08	728,25	360 193,19	494,60
12000	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg średnia	5907626706093	5840,10	5840,10	182,33	133 083,19	729,89 507,32
	Crizotinib, kaps. Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	5909991004484	25679,96	20543,97	39,00	318 193,20	8 158,80
15000	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	5909991004507	25679,96	25679,96	305,00	3 110 027,61	10 196,81
200	Gemcitabine						
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775200	19,28	19,28	0,00	0,00	0,00
1000	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg średnia	5909990870998	28,35	28,35	8 544,06	123 902,33	14,50 14,50
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	5909990775224	70,88	70,88	0,00	0,00	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	5909990976089	85,05	85,05	15 246,52	801 245,68	52,55

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
2000	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg średnia	590999087103 2	107,73	107,73	11 926,51	592 806,91	49,70 51,30
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	590999081814 3	130,41	130,41	0,00	0,00	0,00
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	590999097607 2	18,71	18,71	6 029,86	85 424,04	14,17
1500	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	590999097610 2	170,10	170,10	10 167,04	928 634,24	91,34
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg średnia	590999087104 9	215,46	215,46	19 104,08	1 886 764,96	98,76 82,17
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml Cisplatin	590999097609 6	124,74	124,74	346,87	22 789,22	65,70
10	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	590999095848 1	9,48	9,48	10 399,42	85 517,81	8,22
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	590999083874 5	6,57	6,57	11 257,82	69 783,64	6,20 7,17
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	590999095850 4	44,23	44,23	29 475,26	885 765,91	30,05
50	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	590999083876 9	32,89	32,89	11 013,51	258 462,81	23,47 28,26

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
100	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990958535	75,98	75,98	26 959,58	1 415 529,42	52,51
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml średnia	5909990894772	65,77	65,77	18 453,18	810 398,22	43,92 49,02
25	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5909990838752	18,14	18,14	0,00	0,00	0,00
	Afatinib, tabl. powł.						112
560	Giотrif, tabl. powł., 20 mg	5909991083397	8334,90	8334,90	199,46	578 406,79	2 899,90
1120	Giотrif, tabl. powł., 40 mg	5909991083465	8334,90	8334,90	959,64	5 523 517,03	5 755,80
840	Giотrif, tabl. powł., 30 mg	5909991083434	8334,90	8334,90	488,75	2 122 350,99	4 342,45
10	Vnorelbine						
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668045	34,02	22,68	4 361,48	98 947,83	22,69
50	Vnorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909991314439	22,68	22,68	731,19	15 370,06	21,02 22,45
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990668052	170,10	113,40	4 931,47	521 870,01	105,82
	Vnorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml średnia	5909991314446	113,40	113,40	974,57	102 631,84	105,31 105,74

Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
100	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173617	555,66	226,80	623,64	141 000,88	226,09
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990573325	567,00	226,80	196,17	44 438,44	226,53
	średnia						226,20
500	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990173624	2778,30	1134,00	756,72	845 965,88	1 117,94
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	5909990573349	1349,46	1134,00	640,42	633 256,93	988,81
	średnia						1 058,75
20	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	5909990945016	183,32	183,32	43 384,13	7 942 366,61	183,07
30	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	5909990945115	274,97	274,97	50 876,81	13 915,61	274,70
	Paclitaxel						
30	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874347	27,78	27,78	0,00	0,00	0,00
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	5909990018383	34,02	34,02	1 667,52	24 774,15	14,86
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840267	15,31	15,31	2 524,55	33 912,46	13,43
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990976010	42,78	42,78	148,60	3 592,92	24,18
	średnia						14,35
100							

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
150	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874361	55,57	55,57	4 924,82	176 923,58	35,92
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	5909990018390	113,40	113,40	9 088,79	368 965,20	40,60
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840274	51,03	51,03	16 168,19	570 406,68	35,28
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909990976027	104,78	104,78	705,15	27 997,14	39,70 37,05
300	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874385	76,55	76,55	0,00	0,00	0,00
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	5909990018406	153,09	153,09	1 479,57	87 764,09	59,32
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909991037086	79,38	79,38	955,41	70 472,46	73,76 64,98
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990874408	153,09	153,09	6 547,86	522 531,46	79,80
600	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	5909990018420	340,20	340,20	18 796,94	1 950 393,73	103,76
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	5909990840281	153,09	153,09	6 848,43	737 594,28	107,70
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	5909990668878	309,58	309,58	1 102,09	286 033,65	259,54 105,02

Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
260	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	590999087444 6	272,16	272,16	2 499,90	357 305,72	142,93
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml średnia	590999103709 3	272,16	272,16	3 831,21	815 760,51	212,92 185,29
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml Etopozyd	590999097603 4	885,65	885,65	432,14	102 716,39	237,69
50	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	590999077601 6	12,93	8,51	784,33	6 220,49	7,93
100	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	590999077611 5	21,55	17,01	21 017,46	334 726,98	15,93
200	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	590999107008 3	17,01	17,01	101,57	1 635,97	16,11
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia	590999119812 1	12,47	12,47	4 384,90	53 903,96	12,29 15,30
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	590999077621 4	43,09	34,02	18 678,28	595 770,21	31,90
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia	590999123329 7	31,75	31,75	2 648,63	77 213,53	29,15 31,56
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	590999119813 8	29,48	29,48	651,35	19 198,58	29,48
400	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	590999077631	86,18	68,04	11 320,28	725 010,09	64,05

Imfinzi® (durwalamab) w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii.

Dawka, mg	Lek, preparat	Obwieszczenie MZ			Komunikaty DGL		
		EAN	CHB	WLF	Liczba opakowań	Wartość refundacji	Cena za opak.
		3 590999123330 3					
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml średnia		63,50	63,50	589,73	32 963,51	55,90 63,64
	Nintedanib, kaps. miękkie						
6000	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	590999120388 7	6577,20	6577,20	0,00	0,00	0,00
12000	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	590999120389 4	13154,40	13154,40	37,62	239 787,08	6 374,49
9000	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	590999120390 0	9865,80	9865,80	2,37	11 421,06	4 825,80
	Atezolizumab						
1200	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml Gefitynib, tabl. powł.	590276800116 7	21749,98	21749,98	0,00	0,00	21749,98
7500	Iressa, tabl. powł., 250 mg Ozymertynib, tabl. powł.	590999071723 1	9185,40	9185,40	943,57	5 835 041,55	6 184,03
1200	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	500045601205 8	28293,30	14146,65	12,00	113 176,32	9 431,36
2400	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	500045601206 5	28293,30	28293,30	392,93	4 689 482,33	11 934,55

CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; * cena z Obwieszczenia MZ (preparat nie był wcześniej refundowany zatem brak jest danych sprzedażowych).

10.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1.1, 6.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	0, 6.1.3, 6.2.2, 6.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.3.3, 10.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.1, 6.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.1.1, 6.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.1.1, 6.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	6.1.1, 6.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	6.1.1, 6.2.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	6.1.4, 6.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	w podrozdziałach 5.2, w tym 5.2.8	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	w podrozdziałach 5.2, w tym 5.2.8	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.2.7, 5.4.1	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	10.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.4	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.4	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	0, 6.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 6.1.1, 6.2.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3, 0, 6.2.2	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4, 6.1, 6.2	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	10.2, 10.4	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	13	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

11 Spis rysunków

Ryc. 1. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.	19
Ryc. 2. Struktura modelu.	20
Ryc. 3. Czas do przerwania leczenia z badania PACIFIC wg Kaplana-Meiera (dane Wnioskodawcy).	22
Ryc. 4. Stratyfikowane ekstrapolowane krzywe dla TTP w ramieniu DUR (dane Wnioskodawcy).	24
Ryc. 5. Stratyfikowane ekstrapolowane krzywe dla TTP w ramieniu PLA (dane Wnioskodawcy).	24
Ryc. 6. Wykres logarytmiczny skumulowanego ryzyka na podstawie badania PACIFIC.	26
Ryc. 7. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PFS w ramieniu DUR (dane Wnioskodawcy).	27
Ryc. 8. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PFS w ramieniu PLA (dane Wnioskodawcy).	28
Ryc. 9. Dopasowanie danych ekstrapolowanych za pomocą rozkładu [REDACTED] do danych Kaplana-Meiera dla PFS (dane Wnioskodawcy).	28
Ryc. 10. Krzywe PPS dla durwalumabu i placebo z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).	30
Ryc. 11. Połączona krzywa PPS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).	31
Ryc. 12. Wykres skumulowanego ryzyka dla połączonych danych PPS (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	32
Ryc. 13. Stratyfikowane ekstrapolowane parametryczne krzywe dla PPS w ramieniu DUR&PLA (dane Wnioskodawcy).	33
Ryc. 14. PPS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania START z ramienia placebo dla populacji ze wznową miejscową (Butts 2014, dane Wnioskodawcy).	35
Ryc. 15. OS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania KEYNOTE-024 z ramienia pembrolizumabu (chorzy z przerzutami, dane Wnioskodawcy).	35
Ryc. 16. OS - dane KM i ekstrapolowane krzywe przeżycia z badania KEYNOTE-024 z ramienia opieki standardowej (chorzy z przerzutami, dane Wnioskodawcy).	36
Ryc. 17. Indywidualne i ważone krzywe PPS (dane Wnioskodawcy)	36
Ryc. 18. Walidacja modelowanego PFS w porównaniu z wynikami badania PACIFIC.	62
Ryc. 19. Wykresy ryzyka PFS.	62
Ryc. 20. OS w porównaniu do przeżycia w populacji ogólnej (w populacji polskiej) oraz badania PACIFIC.	63
Ryc. 21. Wykresy ryzyka OS przy założeniu równego PPS.	64
Ryc. 22. Dopasowanie danych uzyskanych dla OS w modelu w wyniku przyjęcia różnych rozkładów dla danych ekstrapolowanych PFS do danych Kaplana-Meiera dla OS.	65
[REDACTED]	74

.....	77
.....	78
.....	82
.....	85
.....	86
Ryc. 29. Wpływ progresji choroby - progresja ze stopnia III (nowotwór lokalny/miejscowo zaawansowany) do stopnia IV (choroby przerzutowej).....	89
Ryc. 30. Leczenie NDRP w stopniu III (NICE, Krzakowski 2019, dane Wnioskodawcy).	90
Ryc. 31. Krzywe przeżywalności po leczeniu jednoczasową (żółta linia) i sekwencyjną (niebieska linia) radiochemioterapią w czasie obserwacji 5 lat.	92
Ryc. 32. Wyniki badania PACIFIC w odniesieniu do przeżycia całkowitego dla podgrup chorych z PD-L1 \geq 1% i PD-L1 < 1% (Faivre-Finn 2018).....	94
.....	107
Ryc. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla durwalumabu (diagram QUOROM/PRI SMA).....	117
Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w NDRP (diagram QUOROM/PRI SMA).....	120

12 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	10
Tab. 2. Charakterystyka pacjentów.	21
Tab. 3. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych TTP z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).....	23
Tab. 4. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).....	27
Tab. 5. AIC i BIC dla ekstrapolowanych stratyfikowanych połączonych krzywych PPS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).	33
Tab. 6. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania PACIFIC (dane Wnioskodawcy).....	34
Tab. 7. Umieralność ogólna (GUS).....	37
Tab. 8. Węściowe dane kliniczne na temat skuteczności użyte w modelu - podsumowanie.	40
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.*	40
Tab. 10. Parametry użyte do oszacowania wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (Utility 2018*).	41
Tab. 11. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (analiza podstawowa).....	42
Tab. 12. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS w modelu (analiza wrażliwości).....	42
Tab. 13. Wartości użyteczności w stanach PFS i PPS analizowane w ramach analizy wrażliwości (Criss 2018).	42
Tab. 14. Spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości.	43
.....	45
.....	46
Tab. 17. Koszt durwalumabu w ramach jednego podania, PLN.	46
Tab. 18. Koszty podania terapii.....	47
Tab. 19. Koszt monitorowania w ramieniu durwalumabu – przed progresją.	48
Tab. 20. Standardowe monitorowanie przed progresją (w ramieniu placebo).....	49
Tab. 21. Standardowe monitorowanie po progresji (niezależnie od leczenia przed progresją).....	50
Tab. 22. Terapie stosowane w kolejnych liniach leczenia.	51
Tab. 23. Koszty pełnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.....	54
Tab. 24. Koszty kolejnych linii leczenia uwzględnione w modelu.	56
Tab. 25. Koszt opieki końca życia na podstawie Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu.....	57
Tab. 26. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	58
Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych na cykl w modelu, PLN.....	58

Tab. 28. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu.....	59
Tab. 29. Walidacja modelowanego PFS w porównaniu z wynikami badań klinicznych.....	61
Tab. 30. Walidacja modelowanego OS w porównaniu z innymi źródłami (od końca chemioterapii/początku terapii podtrzymującej).	63
Tab. 31. OS dla durwalumabu po 12, 24 i 36 miesiącach.	64
Tab. 32. Wyniki analizy Criss 2018.	66
Tab. 33. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	68
Tab. 34. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.	70
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	73
[REDACTED]	75
[REDACTED]	76
[REDACTED]	79
[REDACTED]	80
[REDACTED]	81
[REDACTED]	81
[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	87
Tab. 47. Charakterystyka kliniczna populacji w badaniu PACIFIC (Antonia 2017, NICE i AZ presentation).....	93
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	109
[REDACTED]	111
[REDACTED]	

.....	111
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.02.2019 r.	114
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 09.01.2019 r.	114
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 06.02.2019 r.	115
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 06.02.2019 r.	115
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w systemie bazy <i>the Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> (CEAR); dane na dzień 09.01.2019 r.	116
Tab. 58. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.	117
Tab. 59. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.	118
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w NDRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.02.2019 r.	118
Tab. 61. Koszty preparatów stosowanych w kolejnych liniach leczenia.	121

	American Society of Clinical Oncology. 2010;28(13):2181-90.
Butts 2014 (START)	Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, Thatcher N, Havel L, Krzakowski M, et al. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15(1):59-68.
Carter 2012	Carter DL, Garfield D, Hathorn J, Mundis R, Boehm KA, Ilegbodu D, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by weekly paclitaxel or observation for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer. <i>Clinical lung cancer.</i> 2012;13(3):205-13.
Criss 2018	Criss SD, Mooradian MJ, Sheehan DF, Zubiri L, Lumish MA, Gainor JF, Reynolds KL, Kong CY. Cost-effectiveness and Budgetary Consequence Analysis of Durvalumab Consolidation Therapy vs No Consolidation Therapy after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer in the Context of the US Health Care System. <i>JAMA Oncology</i> 2018.
Dickhoff 2017	Dickhoff C, Dahele M, Smit EF, Paul MA, Senan S, Hartemink KJ, et al. Patterns of care and outcomes for stage IIIB non-small cell lung cancer in the TNM-7 era: Results from the Netherlands Cancer Registry. <i>Lung Cancer.</i> 2017;110:14-8.
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2008 Dec;62(3):374-380.
DUR SPC	Food and Drug Administration. Imfinzi (durwalumab). Summary Product Characteristic. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf , dostęp: 18.05.2018 r.
EMA	European Medicines Agency. Imfinzi, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi (dostęp 11.01.2019 r.).
EMA raport	European Medicines Agency. Imfinzi, Assessment report https://www.ema.europa.eu/ (dostęp 06.02.2019 r.).
ESMO 2017	Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1-iv21. 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. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
EUROQOL	EuroQol. EQ-5D-5L Valuation Crosswalk Index Value Calculator. https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-

	value-sets/crosswalk-index-value-calculator/ (dostęp 01.02.2019 r.).
Faivre-Finn 2018	Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S, et al. Exploratory analyses of overall survival in PACIFIC. ESMO congress 2018.
FDA	Food and Drug Administration. FDA approves durvalumab after chemoradiation for unresectable stage III NSCLC, https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm597248.htm (dostęp 11.01.2019 r.).
Flentje 2016 (GLIT)	Flentje M, Huber RM, Engel-Riedel W, Andreas S, Kollmeier J, Staar S, et al. GILT--A randomised phase III study of oral vinorelbine and cisplatin with concomitant radiotherapy followed by either consolidation therapy with oral vinorelbine and cisplatin or best supportive care alone in stage III non-small cell lung cancer. <i>Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft</i> [et al]. 2016;192(4):216-22.
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2010 Jul;120(7-8):276-81.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2016. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html , dostęp: 06.02.2019 r.
Hanna 2008 (HOG-LUN 01-24)	Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C, McGarry R, Arseneau J, Ansari R, et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.</i> 2008;26(35):5755-60.
HAS Imfinzi	Haute Autorité de Santé. Imfinzi. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2908478/fr/imfinzi?xtmc=&xtcr=18 (dostęp 06.02.2019 r.).
Imfinzi CHPL	European Medicines Agency. Imfinzi®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf , dostęp: 21.12.2018 r.
NESSS Imfinzi	Institut national d'excellence en santé et services sociaux. IMFINZI (CANCER POUUMON). https://www.inesss.qc.ca/ (dostęp 25.04.2019 r.).
Komunikaty DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/
Krzakowski Dziadziuszko 2019	Łazar-Poniatowska M.: Radiochemioterapia niedrobnokomórkowego raka płuca - zasady planowania i leczenia [W:] <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca. Radiochemioterapia o założeniu radykalnym</i> , Krzakowski M., Dziadziuszko R. [red], Wyd. Primopro, Warszawa 2019, str.35-54
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia, dane statystyczne. Nowotwory złośliwe opłucnej i płuca (C33-34). http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/ , dostęp: 18.05.2018 r.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008; 6:84.
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer.

Version 5.2019 – June 26, 2019.

- NCI 2019** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version, 2019. (aktualizacja 13.06.2019 r.) <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (dostęp 16.07.2019 r.)
- NICE** Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [ID1175]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10187/documents> (dostęp 25.04.2019 r.)
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set (updated November 2018). <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l> (dostęp 01.04.2019 r.)
- NICE DSU** Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med. Decis. Making.* Aug 2013;33(6):743-754.
- NICE TA411** National Institute for Health and Care Excellence. Nectinumab for untreated advanced or metastatic, squamous non-small-cell lung cancer [ID835]. Single Technology Appraisal. Committee Papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta411/documents/committee-papers>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA428** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy [TA428], 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA428>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA483** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer [TA483]. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA483>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA447** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA447]. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA447>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA402** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed maintenance treatment for non-squamous non-small-cell lung cancer after pemetrexed and cisplatin [TA402]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA402>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA347** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer [TA347]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA347>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA531** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [TA531]. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA484** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nivolumab for previously treated non-squamous non-small-cell lung cancer [TA484]. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta484>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA124** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer [TA124]. 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA403** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [TA403]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta403>, dostęp: 05.02.2019 r.
- NICE TA520** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after

	chemotherapy [TA520]. 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta520 , dostęp: 05.02.2019 r.
NICE TA528	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Durvalumab for treating locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer after platinum-based chemoradiation. Technology appraisal guidance Published: 1 May 2019 www.nice.org.uk/guidance/ta578 , dostęp: 05.07.2019 r.
Niwolumab 64/2017	AOTMiT. Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu. Analiza weryfikacyjna OT.4351.20.2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_OPDIVO_ch%C5%82oniak_Hodgkina_30.06.2017.pdf
Niwolumab 107/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 107/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4573-107-2016-zlc , dostęp: 18.05.2018 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 11.01.2019 r.]
Obwieszczenie Prezesa GUS 2017	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html
Pembrolizumab 124/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 124/2017. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5132-124-2017-zlc , dostęp: 18.05.2018 r.
Peters 2019	Petes S, Dafni U., Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019, published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology.
Peters 2019b	Peters S, Dafni U, Boyer M, et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <i>Ann Oncol.</i> 2019 Feb 1;30(2):161-165. doi: 10.1093/annonc/mdy553.
prezentacja prof. Krzakowski	Krzakowski M. Rak płuca: rozpoznawanie i leczenie dzisiaj i jutro. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 25.02.2019. http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Prezentacja%20Pana%20Profesora%20Macieja%20Krzakowskiego.pdf , dostęp: 06.02.2019 r.
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097.
PTOK 2019	Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, http://onkologia.zalaczenia.med.pl/ (dostęp 16.07.2019 r.).
PTOK 2014	Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 07.11.2014.
QUOROM	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. <i>Quality of Reporting of Meta-analyses.</i> <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.
Rozporządzenie	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie

MZ 2012	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
SEER	SEER. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer 2018. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html (dostęp 09.07.2018 r.).
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ , dostęp: 18.05.2018 r.
Tramontano 2015	Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, et al. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. <i>Med Decis Making</i> . 2015;35(3):371-387.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
[REDACTED]	[REDACTED]
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> . 2012; 15(5):708-15.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ , dostęp: 06.02.2019 r.
Zorginstituut Nederland Imfinzi	Zorginstituut Nederland. Imfinzi. https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/vergaderstuk/2019/02/22/agenda-en-vergaderstukken-adviescommissie-pakket-acp-1-maart-2019 , https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/01/acp-advies-over-drvalumab [dostęp: 06.02.2019].