

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



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



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 23 maja 2019 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, dostosowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	15
1.1. Cel	15
1.2. Komparatory	16
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy	17
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna	19
2.2. Struktura modelu	20
2.3. Populacja docelowa	22
2.4. Porównywane interwencje	23
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy	24
2.7. Efekty zdrowotne	24
2.8. Koszty	24
2.9. [REDAKOWANE]	25
2.10. Dyskontowanie	25
2.11. Korekta połowy cyklu	25
2.12. Próg opłacalności	26
2.13. Analiza wrażliwości	26
2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej	27
3. DANE ŹRÓDŁOWE	29
3.1. Charakterystyka populacji	29
3.2. Efektywność interwencji	29
3.2.1. PEMBR + CP vs P-CTH (KN407)	29
3.2.2. PEMBR + CP vs PEMBR (KN407, KN042)	53
3.3. Zdarzenia niepożądane	56
3.4. Schematy stosowanie w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP	56
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	58
3.5.1. Przegląd systematyczny literatury	58
3.5.2. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej	59

3.5.3.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości	60
3.6.	Dawkowanie leków	61
3.7.	Koszty	63
3.7.1.	Koszty leków	63
3.7.2.	Koszty podania	67
3.7.3.	Koszt kwalifikacji do leczenia	68
3.7.4.	Koszty monitorowania terapii i progresji choroby	69
3.7.5.	Koszty kolejnej linii leczenia	70
3.7.6.	Koszty opieki terminalnej	72
3.7.7.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	73
3.8.	Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego	75
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	80
4.1.	Założenia	80
4.2.	Zasada działania	80
4.3.	Opcje modelu	81
5.	WYNIKI	83
5.1.	Populacja ogólna – PEMBR + CP vs P-CTH	83
■	83
■	84
■	86
5.2.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – PEMBR + CP vs P-CTH	88
■	88
■	89
■	91
5.3.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – PEMBR + CP vs PEMBR	94
■	94
■	94
■	97
5.4.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + CP vs P-CTH	100
■	100
■	100
■	103
5.5.	Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + CP vs P-CTH	105
■	105
■	106
■	108

■ ■	111
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	113
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	113
6.2. Wyniki.....	115
6.2.1. Populacja ogólna	115
6.2.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% – PEMBR + CP vs P-CTH	118
6.2.3. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% – PEMBR + CP vs PEMBR	120
6.2.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + CP vs P-CTH	122
6.2.5. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + CP vs P-CTH	124
6.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	126
7. WALIDACJA.....	128
7.1. Walidacja wewnętrzna	128
7.2. Walidacja konwergencji.....	128
7.3. Walidacja zewnętrzna	130
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	133
9. OGRANICZENIA.....	137
10. DYSKUSJA	139
11. BIBLIOGRAFIA	142
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	146
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	152
ANEKS A.....	155
A.1. Strategie wyszukiwania.....	155
A.1.1. Analizy ekonomiczne	155
A.1.2. Użyteczności.....	156
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne	160
A.3. Koszty jednostkowe leków uwzględnionych w analizie	161

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Kryterium informacyjne Bayesowskie (<i>Bayesian information criterion</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CP	Schemat chemioterapii złożony z karboplatyny oraz paklitakselu (<i>Carboplatin and paclitaxel</i>)
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DCT	Docetaksel
DGL	Departament Gospodarki Lekami

ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
KN	Skrót akronimu badań KEYNOTE (<i>KEYNOTE</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death protein 1 ligand</i>)
PD-L1 TPS	Odsetek komórek z ekspresją PD-L1 (<i>PD-L1 tumour proportion score</i>)
PEMBR	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

P-CTH	Schemat chemioterapii oparty o pochodną platyny (<i>Platin-based chemotherapy</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SCC	Niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym (<i>Squamous cell carcinoma/squamous non-small cell lung carcinoma</i>)
SEER	Źródło statystyk dotyczących chorób nowotworowych w USA (<i>U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina
WLR	Wykaz leków refundowanych

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z paklitaksemem i karboplatiną w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

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

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

■ Metodyka

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

- pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem (PEMBRO + CP) ze standardową chemioterapią dwulekową (P-CTH),
- pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem (PEMBRO + CP) z pembrolizumabem w monoterapii (PEMBRO).

Przedstawiono wyniki w populacji ogólnej (dla porównania z P-CTH) oraz w subpopulacjach:

- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ (porównanie z PEMBR oraz z P-CTH),
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% (porównanie z P-CTH),
- subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$ (porównanie z P-CTH).

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przejść uwzględnione w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, natomiast czas trwania leczenia modelowano za pomocą krzywych czasu trwania leczenia. W modelu wyróżniono następujące stany: brak progresji, progresja choroby oraz zgon.

Efektywność uwzględnionych interwencji oparto na wynikach badania klinicznego KN407 oraz porównania pośredniego na podstawie wyników badań KN407 i KN042 (zgodnie z analizą kliniczną).

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych, zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu NDRP. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN407. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty monitorowania i progresji choroby, koszty leków dodatkowych, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia AE.

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

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

■ Wyniki

Populacja ogólna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + CP vs P-CTH

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50% – PEMBR + CP vs PEMBR

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 1.
Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ

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

Kategoria	PEMBR + CP	P-CTH	PEMBR + CP vs P-CTH
QALY	█	█	█
Koszty [zł]	█	█	█
ICUR [zł / QALY]	█	█	█
ICER [zł / LY]	█	█	█
Cena progowa – ICUR [zł]	█	█	█
Cena progowa – ICER [zł]	█	█	█

Tabela 2.

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

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

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów użyteczności wskazują na około 1,9-krotnie (zależnie od subpopulacji od 1,8-krotnie do 2,0-krotnie) wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością u pacjentów z NDRP stosujących PEMBR + CP zamiast P-CTH. █

█
 █
 █
 █

█
 █
 █
 █

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6. – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla

pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe dotyczące terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Leczenie skojarzone PEMBR + CP jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, co zostało również udowodnione w analizie klinicznej dla populacji ogólnej. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

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

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

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

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49%, $< 1\%$.

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

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

Interwencja

Pembrolizumab (PEMBR) skojarzony z paklitakselem i karboplatiną (CP) w ramach terapii indukcyjnej oraz w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej, stosowane zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi

Wnioskowana interwencja jest węższa od zarejestrowanej, która obejmuje stosowanie w schemacie jednego z dwóch taksanów (paklitakselu lub nab-paklitakselu). Ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce nab-paklitakselu schemat PEMBR +CRB+ nab-PAC nie jest przedmiotem wniosku o refundację.

Komparatory

Populacja niezależnie od statusu ekspresji PD-L1:

- Schemat P-CTH – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej,

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

- Schemat P-CTH – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej,
- PEMBR w monoterapii.

Punkty końcowe

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

1.2. Komparatory

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez schemat trójlekowy PEMBR + CP. Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. W populacji pacjentów z SCC w I linii leczenia kryterium to spełnia standardowa chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (cisplatynę lub karboplatinę) w skojarzeniu z lekiem III generacji (paklitakselem, winorelbina, gemcytabiną lub docetakselem). Ponadto w subpopulacji

pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu komparatorem jest monoterapia PEMBR refundowana w Polsce w ramach programu lekowego [1].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w terapii I linii przerzutowego SCC zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii opartych na pochodnej platyny w połączeniu z lekiem III generacji – DCT, GEM, WIN, PAC oraz nab-PAC. Ten ostatni nie jest obecnie objęty refundacją w Polsce, a zatem nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji. Dostępne dane odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazują, że w I linii leczenia SCC stosowane są schematy zawierające pochodną platyny (CIS lub CRB) dodaną do WIN, GEM lub taksanów [1].

W toku prac nad analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie rejestracyjne (KEYNOTE-407) dla terapii skojarzonej PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC w I linii leczenia przerzutowego SCC, którą porównano z chemioterapią CRB + PAC/nab-PAC. W badaniu zastosowano stratyfikację ze względu na rodzaj zastosowanego taksanu PAC vs nab-PAC, są w nim zatem dostępne wyniki dla chemioterapii CRB + PAC refundowanej w Polsce [1].

Zarówno wytyczne praktyki klinicznej jak również dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną wartość terapeutyczną wszystkich dostępnych schematów zawierających pochodną platyny i jeden z leków III generacji. W ramach wstępnej analizy klinicznej potwierdzono, że pomiędzy schematami chemioterapii standardowo stosowanymi w Polsce w SCC (CRB/CIS + PAC, CRB/CIS + DCT, CRB/CIS + GEM, CRB/CIS + WIN) brak jest istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Oznacza to, że pod względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych schemat CRB + PAC ujęty w badaniu KEYNOTE-407 można uznać za reprezentatywny dla wszystkich dostępnych w Polsce schematów P-CTH, a zatem wyniki porównania ocenianej interwencji względem CRB + PAC można uznać za reprezentatywne dla porównania z dowolnym schematem P-CTH stosowanym aktualnie w Polsce w terapii I linii przerzutowego SCC [1].

Monoterapia PEMBR jest opcją zalecaną przez najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego w I linii leczenia pacjentów z NDRP niezależnie od podtypu (płasko- i niepłaskonabłonkowy) w stopniu zaawansowania IV, z potwierdzoną obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych. Zatem pacjenci z uprzednio nieleczonym systemowo SCC z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek mają aktualnie dostęp nie tylko do chemioterapii, ale też do immunoterapii (PEMBR w monoterapii), która również stanowi komparator dla ocenianej interwencji [1].

1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której odnaleziono badanie randomizowane KN407 [2]. W badaniu tym wykazano istotną statystycznie wyższą skuteczność PEMBR + CP w porównaniu z P-CTH w odniesieniu do:

- przeżycia wolnego od progresji: HR = 0,52 [0,40; 0,68],

- przeżycia całkowitego: HR = 0,67 [0,48; 0,93],

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

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności PEMBR + CP w porównaniu z P-CTH, analizę dla tego porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

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

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie w którym wykazano, że terapia PEMBR + CP była skuteczniejsza niż PEMBR, przyczyniając się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie, jednak były istotne klinicznie:

■ dla przeżycia wolnego od progresji: ■■■■■■

- dla przeżycia całkowitego: HR = ■■■■■■

W konsekwencji dla porównania PEMBR + CP vs PEMBR przeprowadzono również analizę CUA.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio PEMBR + CP i P-CTH. Nie zidentyfikowano natomiast badań randomizowanych bezpośrednio porównujących PEMBR + CP vs PEMBR. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych dla porównania PEMBR + CP vs PEMBR zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono, zgodnie z rekomendacją AOTMiT zawartą w wytycznych HTA, w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

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

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

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi (patrz rozdz. 1.3). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

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

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

2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej dokonano adaptacji modelu *Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy in 1L Metastatic Squamous NSCLC* (nazywanego dalej modelem oryginalnym) dostarczonego przez Zamawiającego. Model oryginalny został zaprojektowany w celu porównania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z połączeniem karboplatyny z paklitakselem/nab-paklitakselem w porównaniu do karboplatyny stosowanej z paklitakselem/nab-paklitakselem oraz w porównaniu z monoterapią pembrolizumabem w ramach pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP z odległymi przerzutami. Adaptacja modelu polegała na dostosowaniu interwencji i komparatorów do warunków polskich. Ze względu na brak finansowania ze środków publicznych w Polsce nab-paklitakselu schemat PEMBR + CRB + nab-PAC nie jest przedmiotem wniosku o refundację. Komparatorem w niniejszej analizie jest standardowo chemioterapia dwulekowa składająca się z cisplatyny lub karboplatyny oraz chemioterapeutyka III generacji (paklitaksel, docetaksel, gemcytabina lub winorelbina), którego przedstawicielem w niniejszej analizie jest schemat CP (karboplatyna + paklitaksel). W modelu wprowadzono dane odpowiadające warunkom polskim w zakresie kosztów oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. A.1). Zmodyfikowano sposób naliczania kosztów terapii stosowanych po wystąpieniu progresji oraz dodano specyficzny dla polskich warunków sposób naliczania kosztu podania i monitorowania. Ponadto do modelu dodano kalkulator ceny progowej (zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy

dołączone do wniosku refundacyjnego [4]). Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

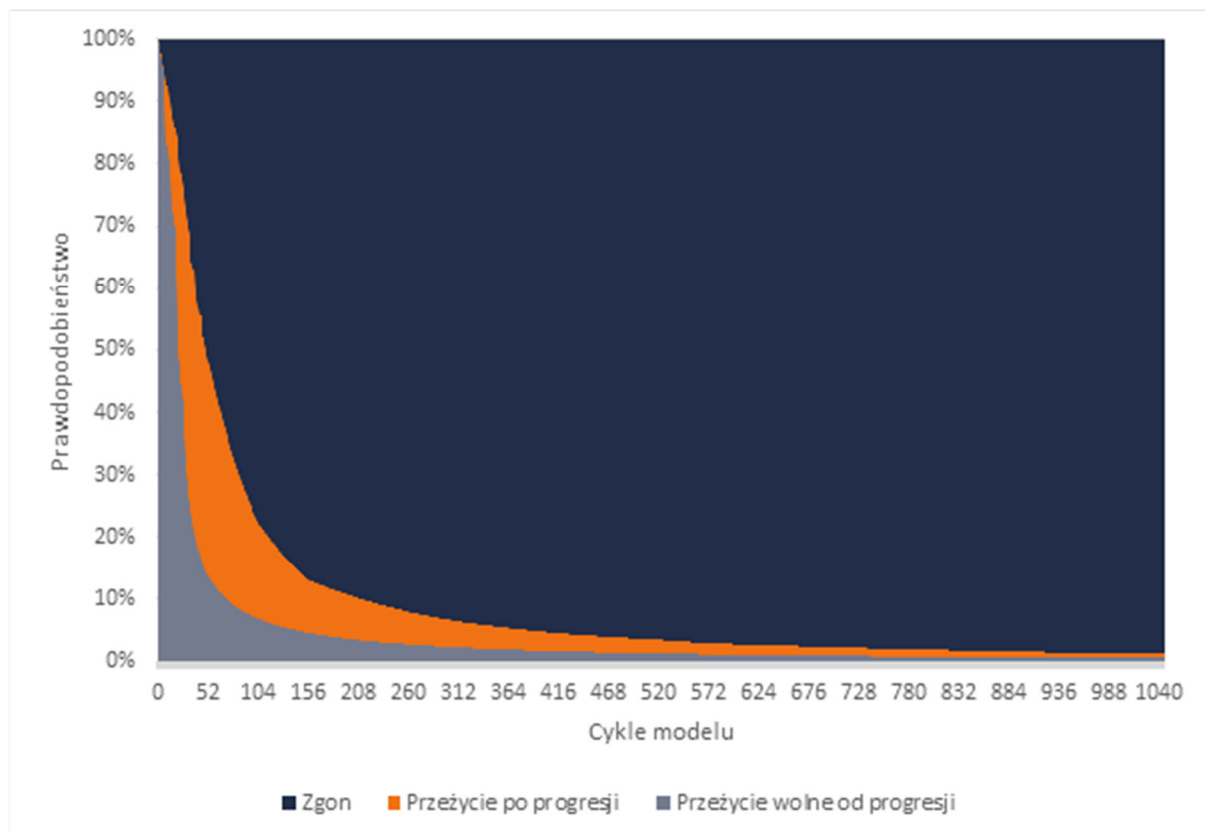
Skonstruowany model kohortowy został zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), która dzieli symulację przebiegu choroby na poszczególne stany, jednak w odróżnieniu od modelu Markowa nie wymaga określenia i nie określa prawdopodobieństw przejścia. Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednie wykorzystanie wyników badania w postaci krzywych przeżycia (krzywych Kaplana-Meiera lub ich ekstrapolacji). Rozkład kohorty uzyskiwany jest odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi: od najmniej złożonego, zgonu, do najbardziej złożonego, np. przeżycia bez progresji i porzucenia leczenia a na końcu biorąc dopełnienie do jedności wyznaczające pacjentów, którzy zmarli.

W niniejszym modelu rozkład określony jest na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*). Dodatkowo czas trwania leczenia modelowany jest za pomocą krzywych czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*). Na tej podstawie wyróżniono trzy stany zdrowia:

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

Na wykresie poniżej przedstawiono schematycznie przebieg symulacji – odsetek pacjentów w danym stanie w kolejnych cyklach (Wykres 1).

Wykres 1.
Schemat rozkładu kohorty w czasie symulacji modelu



W modelu wyznaczane są wyniki zdrowotne w postaci QALY oraz LY (lata życia, ang. *life-years*). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i chemioterapii oraz użyteczności stanów zdrowia modelowane są w oparciu o wyniki badania KN407 [6]. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu, porównanie z monoterapią pembrolizumabem zostało oszacowane na podstawie porównania pośredniego w oparciu o dane z badań KN024 [7] oraz KN042 [8].

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria (łącznie):

- IV stopień zaawansowania,
- brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w stadium uogólnienia (obecność przerzutów),
- określony odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych w zakresie następujących poziomów: $\geq 50\%$, 1–49%, $< 1\%$.

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

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono porównanie PEMBR + CP z następującymi komparatorami:

- W populacji łącznej tj. niezależnie od statusu ekspresji PD-L1:
 - Schemat P-CTH – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej.
- W subpopulacji z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:
 - Schemat P-CTH – schemat leczenia będący przedstawicielem standardowej chemioterapii dwulekowej,
 - PEMBR w monoterapii.

Ponadto przedstawiono porównanie ze schematem P-CTH w subpopulacjach:

- subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%,
- subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $< 1\%$,

Szczegółową charakterystykę uwzględnionych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1]. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie przedstawiono w rozdziale 3.6

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

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [4], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie leków oraz świadczeń brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Techniczny horyzont czasowy w modelu ustalono na 20 lat. Biorąc pod uwagę czas przeżycia pacjentów z NDRP, 20 letni horyzont czasowy pozwala na ujęcie pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [3].

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres czasu, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego (scenariusz 2). Wybrano horyzont pięcioletni, który wydaje się racjonalnym wyważeniem niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poprzez zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia, jednocześnie ujmując okres na tyle długi, aby pozwolić na dobre odzwierciedlenie różnic w przeżyciu możliwych do osiągnięcia poprzez zastosowanie analizowanych interwencji. Biorąc pod uwagę charakter analizowanej jednostki chorobowej, wybór krótszego horyzontu czasowego niż 5-letni uznano za niezasadny.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej [9]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące punkty końcowe:

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

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

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie

2.8. Koszty

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

- koszty leków,

- koszty monitorowania i progresji choroby,
- koszty podania leków,
- koszty badań genetycznych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 1) zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

2.12. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł. [10]

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

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

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

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

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

2.14. Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Tabela 3.
Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.1.1. Czas trwania leczenia (ToT)

Populacja ogólna

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[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]

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1–49%

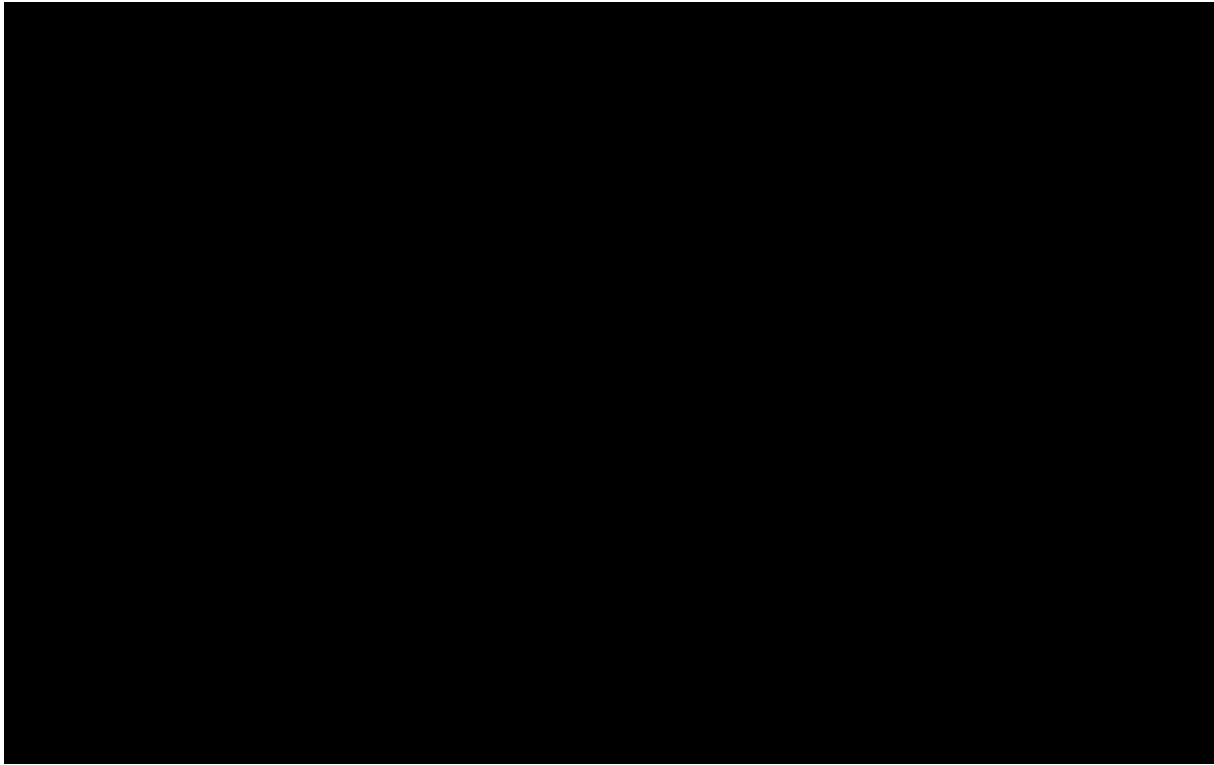
[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text]



KM – krzywa Kaplana-Meiera, PEMBR + CP – linia ciągła oznacza wariant podstawowy

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

[Redacted text]

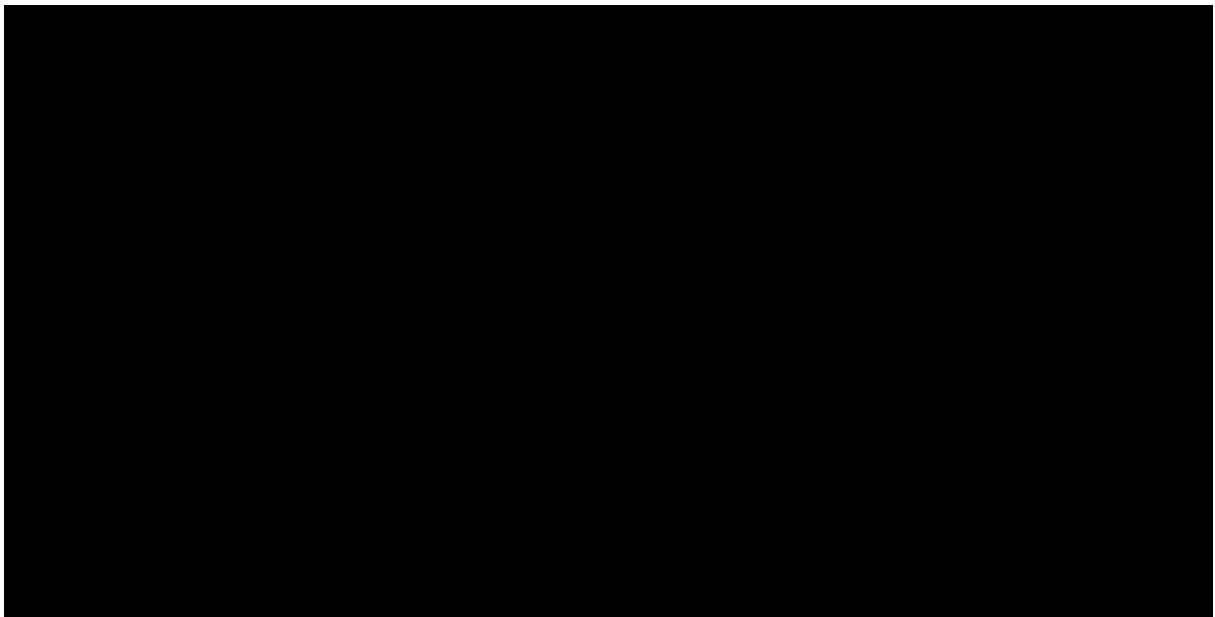
[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



KM – krzywa Kaplana-Meiera, PEMBR + CP – linia ciągła oznacza wariant podstawowy

3.2.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Populacja ogólna

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

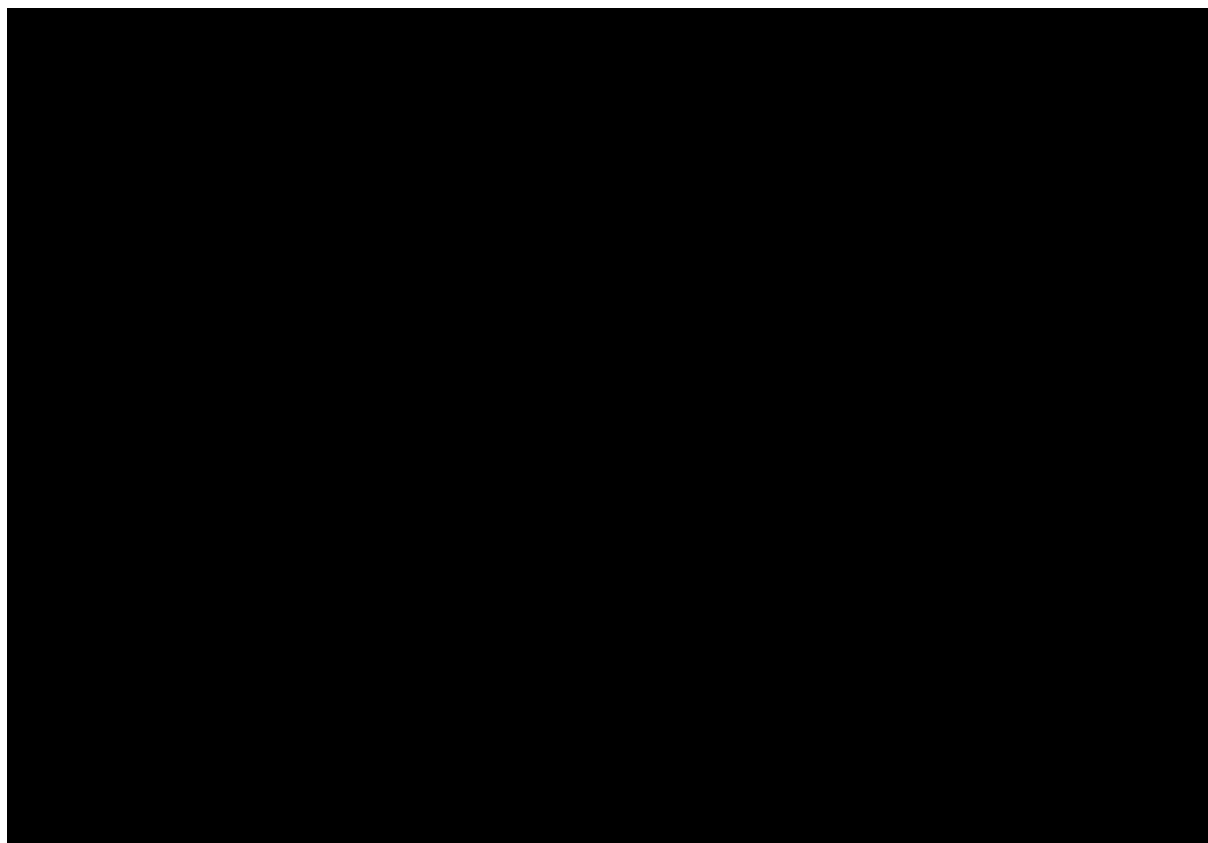
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS \geq 50%

[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]



KM – krzywa Kaplana-Meiera

Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1–49%

[Redacted]

[Redacted]

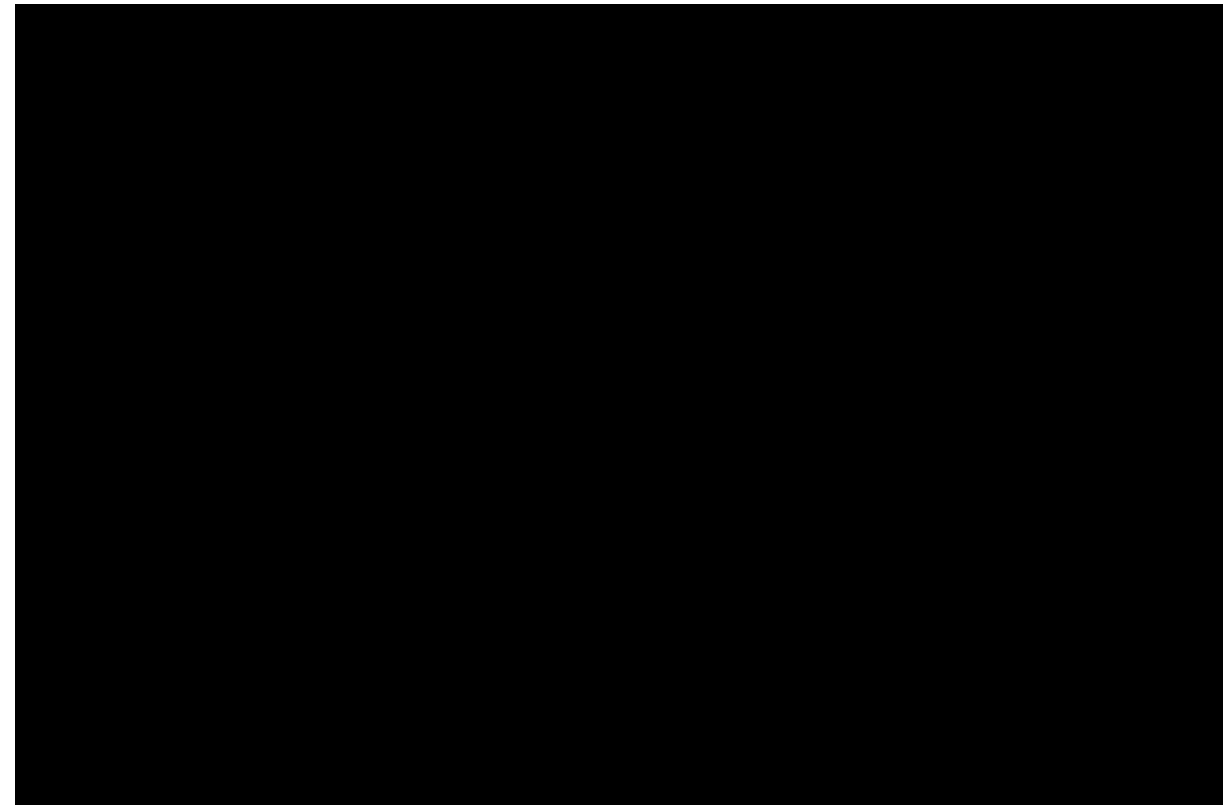
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]



KM – krzywa Kaplana-Meiera

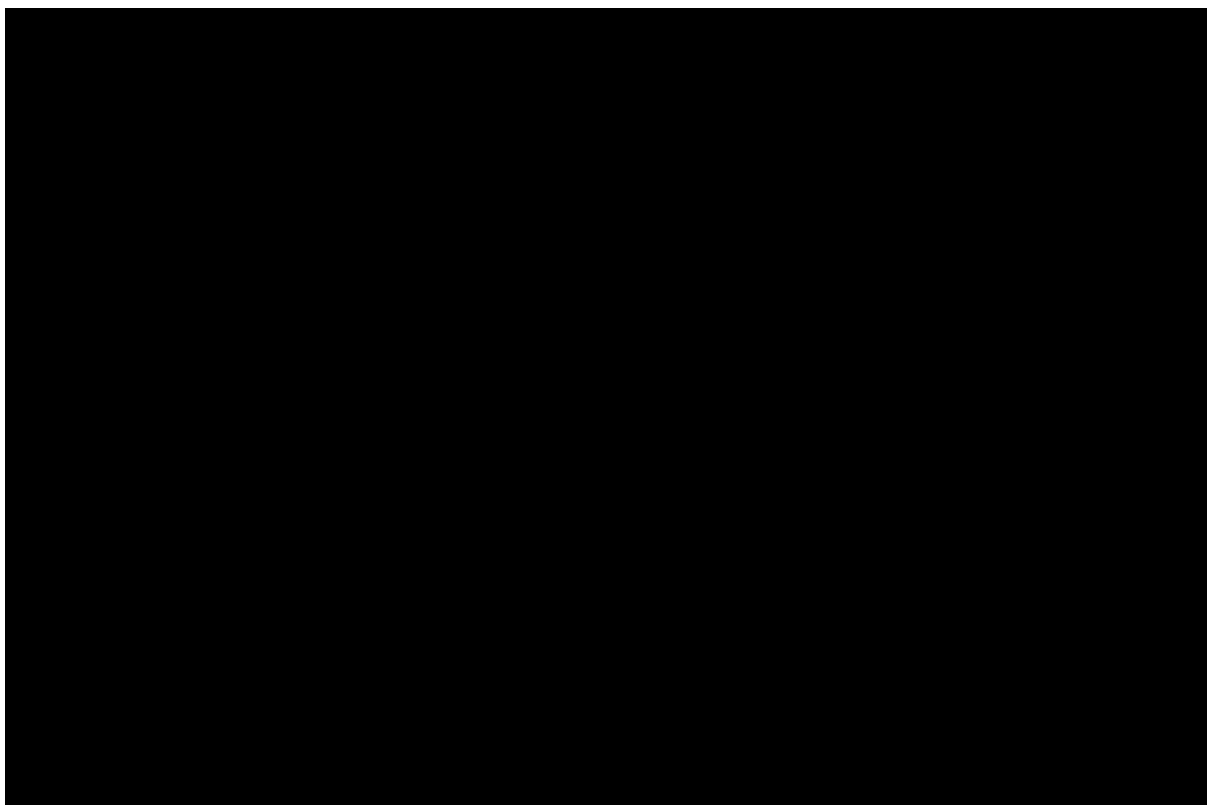
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 – krzywa Kaplana-Meiera

3.2.1.3. Przeżycie całkowite (OS)

Populacja ogólna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.2. PEMBR + CP vs PEMBR (KN407, KN042)

PFS, OS

[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 text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

ToT

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie, uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu PEMBR + CP, P-CTH lub PEMBR.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu PEMBR + CP oraz P-CTH zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [9]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu PEMBR zaczerpnięto z oryginalnego modelu.

Zgodnie z oryginalnym modelem w ramieniu PEMBR częstość występowania hiponatremii wynosi [redacted], więc biorąc pod uwagę kryteria wyboru zdarzeń niepożądanych (stopień 3+, częstość $\geq 5\%$) to zdarzenie powinno również zostać uwzględnione w analizie. Jednak ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania hiponatremii w ramieniu PEMBR + CP oraz P-CTH (dane tylko dla PEMBR + CRB + PAC/nab-PAC oraz CRB + PAC/nab-PAC) finalnie to zdarzenie niepożądane nie zostało uwzględnione.

Poniżej przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie (Tabela 18).

Tabela 18.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	PEMBR + CP (KN407)	P-CTH (KN407)	PEMBR (KN024)
Anemia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Neutropenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Małopłytkowość	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

3.4. Schematy stosowanie w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP

Udział poszczególnych terapii w I oraz w kolejnych liniach leczenia zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet [19]. Wykorzystane odsetki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20, Tabela 20).

Tabela 19.
Rozpowszechnienie CTH w I linii leczenia

Schemat leczenia	Udział
GEM+CIS	[redacted]
GEM+CRB	[redacted]
DCT+CIS	[redacted]

Schemat leczenia	Udział
PAC+CIS	■
DCT+CRB	■
PAC+CRB	■
WIN+CIS	■
WIN+CRB	■

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyną, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

Tabela 20.
Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach leczenia

Schemat leczenia	Po stosowaniu w I linii P-CTH	Po stosowaniu w I linii PEMBR + CP / PEMBR
GEM+CIS	■	■
GEM+CRB	■	■
DCT+CIS	■	■
PAC+CIS	■	■
DCT+CRB	■	■
PAC+CRB	■	■
WIN+CIS	■	■
WIN+CRB	■	■
Niwolumab	■	■
Atezolizumab	■	■
DCT	■	■
GEM	■	■
WIN	■	■

GEM – gemcytabina, PAC – paklitaksel, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyną, DCT – docetaksel, WIN – winorelbina

Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii) oraz średni czas trwania terapii w kolejnych liniach przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem (Tabela 21).

Tabela 21.
Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia

Parametr	PEMBR + CP	P-CTH	PEMBRO
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	■	■	■
Średni czas trwania terapii CTH w kolejnych liniach (dni)	■	■	■
Średni czas trwania terapii anty PD1/PD-L1 w kolejnych liniach (dni)	I	■	I

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

3.5.1. Przegląd systematyczny literatury

W celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia związanych z NDRP przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Strategię przeszukania i szczegóły dotyczące selekcji odnalezionych badań zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). Do analizy włączono 2 badania raportujące użyteczności w NDRP: Chouaid 2013 [20] oraz Huang 2019 [21].

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

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności raportowane w badaniu Chouaid 2013 dla pierwszej linii leczenia (Tabela 22).

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Chouaid 2013

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

Celem badania Huang 2019 było porównanie pembrolizumabu ze standardem postępowania w ramach zaawansowanego NDRP. W tym celu wykorzystano dane z badań klinicznych dla pembrolizumabu KN010 (II linia leczenia, stadium zaawansowane, z obecnością ekspresji PD-L1) oraz KN024 (I linia leczenia, IV stadium zaawansowania, ekspresja PD-L1 \geq 50%). Porównanie interwencji przeprowadzono z zastosowaniem metodyki Q-TWSiT (ang. *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of Treatment*), w ramach której wykorzystano użyteczności stanów zdrowia oszacowane na podstawie pomiarów w badaniach klinicznych KN010 oraz KN024 jakości życia kwestionariuszem EQ-5D-3L. Populacja badania KN024 bardziej odpowiada populacji docelowej analizy, wobec czego przedstawiono wyniki badania Huang 2019 tylko dla tej populacji. Poniżej w tabeli zestawiono użyteczności stanów zdrowia publikacji Huang 2019 (Tabela 23).

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Huang 2019

Publikacja	Populacja	Liczba pacjentów	Stan zdrowia (oznaczenie z publikacji)	Użyteczność (95% CI)
Huang 2019	Badanie KN024		PFS bez AE (TWiST)	0,803 (0,789–0,816)
			PFS z AE (TOX)	0,727 (0,700–0,755)
			PPS (REL)	0,716 (0,690–0,742)

3.5.2. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od progresji choroby oraz od wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+. Wartości użyteczności określono w oparciu o wyniki badania KN407, w którym raportowano dane dotyczące wyników kwestionariusza EQ-5D-3L.

Dla każdego ramienia z badania KN407 określono wartość użyteczności mierzonej kwestionariuszem EQ-5D dla stanów „bez progresji” i „po progresji”. Użyteczność stanu „bez progresji” określona została na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się przed wystąpieniem progresji choroby, natomiast użyteczność stanu „po progresji” określono na podstawie wszystkich wizyt kontrolnych odbywających się po wystąpieniu progresji choroby.

W celu określenia spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przelizowano oddzielnie pomiary wykonane podczas wystąpienia zdarzenia niepożądanego i pomiary wykonane przy braku zdarzeń niepożądanych. Różnicę między wyżej wymienionymi wartościami przyjęto jako spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. W celu oszacowania całkowitego spadku użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono dodatkowo średni czas trwania zdarzenia niepożądanego w badaniu KN407 równy 41,4 dni.

Użyteczności zostały oszacowane z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości dla EQ-5D-3L (Golicki 2010 [22]).

Uwzględnione w analizie podstawowej wartości użyteczności zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

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

3.5.3. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości

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

Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu uzyskano na podstawie danych z badania KN407, które przeliczono z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości dla EQ-5D-3L (Golicki 2010 [22]). Ze względu na liczne zastosowania w literaturze, w ramach analizy podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia (stan przed progresją choroby oraz stan po progresji), natomiast podejście polegające na oszacowaniu użyteczności w zależności od czasu do zgonu (a więc zależnych tylko od krzywych przeżycia całkowitego), wykorzystano w analizie wrażliwości (scenariusz 7a). Dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości (scenariusz 7a)

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

Dodatkowo w ramach modelu oryginalnego zaimplementowane odrębnie wartości użyteczności dla PEMBR stosowanego w monoterapii oszacowane na podstawie wyników badania KN024 (Tabela 26). Wartości dla PEMBR uzyskano nie poprzez bezpośredni pomiar użyteczności, a poprzez zastosowanie stosunku użyteczności PEMBR do CTH z badania KN024, w odpowiednich stanach, do użyteczności z ramienia CTH z badania KN407 – szczegółowy opis znajduje się w raporcie technicznym modelu oryginalnego [11]. Zastosowana metodyka skutkowała otrzymaniem wyższych wartości użyteczności w stanie PFS dla PEMBR w monoterapii, co może wiązać się z brakiem obciążenia chemioterapią. Jednocześnie otrzymano niższą użyteczność w stanie po progresji, co nie jest intuicyjnym rezultatem. Wobec tego wykorzystanie odmiennych wartości dla PEMBR w monoterapii zastosowano w analizie wrażliwości (scenariusz 7b).

Tabela 26.
Wartości użyteczności dla PEMBR w monoterapii na podstawie KN024 – analiza wrażliwości (scenariusz 7b)

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

Ze względu na zbieżność źródeł danych (badanie KN407) powyższego podejścia z publikacją Huang 2019 nie uwzględniano dodatkowo wyników Huang 2019 w analizie wrażliwości.

W analizie wrażliwości uwzględniono natomiast wyniki publikacji Chouaid 2013 zidentyfikowanej w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury, gdzie otrzymano wartości użyteczności na podstawie odrębnych źródeł danych.

Wartości użyteczności wykorzystane w analizie wrażliwości (scenariusz 7c) zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości (scenariusz 7c)

Stan zdrowia	Użyteczność (95% CI)
Progresja	██████████
Bez progresji	██████████

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+, którą zaczerpnięto z publikacji Nafees 2017 [23]. Spośród uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych (por. rozdz. 3.3), w publikacji Nafees 2017 podano spadek użyteczności wyłącznie dla neutropenii, w związku z tym tę wartość wykorzystano w analizie wrażliwości (scenariusz 7d). Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ - analiza wrażliwości (scenariusz 7d)

Parametr	Wartość	Źródło
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+	████	Nafees 2017

3.6. Dawkowanie leków

Dawkowanie PEMBR w skojarzeniu z CP określono na podstawie badania KN407. Średnia dawka CRB w badaniu wynosiła ██████g.

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku [24], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR (*glomerular filtration rate*) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 [24] wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 645 mg za autorami oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, że

wartość ta mieści się w oczekiwanym zakresie. Dawkowanie pembrolizumabu w monoterapii, niwolumabu oraz atezolizumabu określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych [25–27]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Pembrolizumab w schemacie PEMBR+CT	IV	■	■	■
Pembrolizumab w monoterapii	IV	■	■	■
Gemcytabina	IV	■	■	■
Paklitaksel	IV	■	■	■
Cisplatyna ^a	IV	■	■	■
Karboplatyna	IV	■	■	■
Docetaksel	IV	■	■	■
Winorelbina (w monoterapii)	IV	■	■	■
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	■	■	■
Niwolumab	IV	■	■	■
Atezolizumab	IV	■	■	■

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

W badaniu KN407 maksymalny czas trwania terapii PEMBR + CP oraz PEMBR w monoterapii wynosił 2 lata. W analizie podstawowej nie ograniczono czasu trwania leczenia PEMBR w schemacie PEMBR + CP oraz w monoterapii, ze względu na zapisy programu lewkowego B.6 oraz proponowanego programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu ograniczenia czasu trwania terapii PEMBR do 2 lat, zgodnie z protokołem badania KN407.

W przypadku komparatora w badaniu KN407 pacjenci otrzymywali maksymalnie 4 trzytygodniowe cykle paklitakselu/nab-paklitakselu oraz karboplatyny. Dlatego po 12 tygodniach krzywa czasu leczenia dla P-CTH przyjmuje zerowe prawdopodobieństwo leczenia. Zgodnie wytycznymi ESMO [14] zalecana czas trwania leczenia chemioterapii skojarzonej ze związkami platyny wynosi od 4 do 6 cykli. W analizie konserwatywnie założono, że czas trwania chemioterapii wyniesie 4 cykle, co może zaniżyć koszt leczenia w ramieniu P-CTH.

W analizie uwzględniono ponadto względną intensywność dawki (*relative dose intensity*, RDI) na podstawie wyników badań KN407 i KN024. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30).

Tabela 30.
Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie

Schemat	RDI
PEMBR + CP	[REDACTED]
P-CTH	[REDACTED]
PEMBR	[REDACTED]

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. Pembrolizumab

Cenę zbytu netto preparatu Keytruda® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 31). Zaproponowana cena hurtowa jest zgodna z aktualną wyceną pembrolizumabu na wykazie leków refundowanych [28].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 31.
Koszt preparatu Keytruda® (dane Wnioskodawcy)

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

Na podstawie schematu dawkowania (rozdział 3.6) oszacowano koszt 3-tygodniowej terapii pembrolizumabem [REDACTED]

Tabela 32.
Koszt terapii pembrolizumabem

Opcja analizy	Cena za mg substancji	Koszt 3 tygodniowej terapii
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.7.1.2. Koszty chemioterapii

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemoterapeutycznych: winorelbiny (WIN), gemcitabiny (GEM), paklitakselu (PAC), cisplatyny (CIS), karboplatyny (CRB) oraz docetakselu (DCT).

Wykorzystując Charakterystyki Produktów Leczniczych [29–32] oraz wytyczne PTOK [33] określono dawkowanie poszczególnych schematów P-CTH uwzględnionych w analizie (por. rozdz. 3.6). W obliczeniach uwzględniono średnią powierzchnię ciała pacjentów z NDRP (■ m², patrz rozdz. 3.1). Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 33).

Tabela 33.
Dawkowanie leków w schematach P-CTH

Substancja	Maksymalna liczba cykli leczenia	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka	Jednostka
WIN			■	■	■
GEM			■	■	■
PAC	■	■	■	■	■
DCT			■	■	■
CIS			■	■	■
CRB			■	■	■

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

Wszystkie uwzględnione substancje są refundowane w leczeniu raka płuc w ramach katalogu chemioterapii, dlatego całkowite koszty terapii tymi lekami ponoszone są przez płatnika publicznego (brak współpłacenia pacjentów za leki).

■ koszty komparatorów przyjęto na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [28] oraz danych dotyczących wielkości sprzedaży raportowanych przez NFZ, zaczerpniętych z serwisu IkarPro [34] jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 03.2018 – 02.2019 r.

■ w ramach perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL [34]. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 03.2018 – 02.2019 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

Koszty jednostkowe poszczególnych opakowań substancji czynnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w aneksie (A.3).

Poniżej (Tabela 34) przedstawiono uwzględnione w analizie koszty substancji stosowanych w ramach terapii standardowej.

Tabela 34.
Średnia cena za mg chemioterapii

Substancja czynna	Średnia cena za mg	
Gemcytabina		
Paklitaksel		
Cisplatyna		
Karboplatyna		
Docetaksel		
Winorelbina		

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

Wykorzystując powyższe dane obliczono średni 3-tygodniowy koszt P-CTH u jednego pacjenta wykorzystany w analizie (Tabela 35).

Tabela 35.
Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią

Schemat	3-tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta	
GEM+CIS		
GEM+CRB		
DCT+CIS		
PAC+CIS		
DCT+CRB		
PAC+CRB		
WIN+CIS		
WIN+CRB		

a) koszty oszacowane na podstawie komunikatów DGL

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

Jak wskazano w analizie problemu decyzyjnego, zarówno wytyczne praktyki klinicznej jak również dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną wartość terapeutyczną wszystkich dostępnych schematów zawierających pochodną platyny i jeden z leków III generacji. W ramach wstępnej analizy klinicznej potwierdzono, że pomiędzy schematami chemioterapii standardowo stosowanymi w Polsce w SCC (CRB/CIS + PAC, CRB/CIS + DCT, CRB/CIS + GEM, CRB/CIS + WIN) brak jest istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów. Oznacza to, że pod względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych schemat CRB + PAC ujęty w badaniu KEYNOTE-407 można uznać za reprezentatywny dla wszystkich dostępnych w Polsce schematów P-CTH, a zatem wyniki porównania ocenianej interwencji względem CRB + PAC można uznać za reprezentatywne dla porównania z dowolnym schematem P-CTH stosowanym aktualnie w Polsce w terapii I linii przerzutowego SCC [1]. Zatem w ramach analizy podstawowej, jako koszt komparatora uwzględniono koszt schematu CRB + PAC.

W ramach analiz wrażliwości uwzględniono średni koszt P-CTH oszacowany przy uwzględnieniu rozpowszechnienia chemioterapii w I linii leczenia płaskonabłonkowego NDRP (rozdz. 3.4) (scenariusz 8a), koszt najtańszego schematu (DCT + CIS - scenariusz 8b) oraz najdroższego (GEM + CRB – scenariusz 8c). Wybór najtańszego i najdroższego schematu dokonano przy uwzględnieniu cen oszacowanych na podstawie raportów DGL, a zatem cen które uwzględniają uzgodnione dla poszczególnych leków instrumenty podziału ryzyka (w postaci „cena nie wyższa niż”).

Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszty chemioterapii – dane uwzględnione w analizie

Schemat	3-tygodniowy koszt terapii	3-tygodniowy koszt terapii
CRB + PAC (w skojarzeniu z PEMBR)		
P-CTH (CRB + PAC – analiza podstawowa)		
P-CTH (średnie koszt P-CTH – scenariusz 8a)		
P-CTH (DCT+CIS - scenariusz 8b)		
P-CTH (GEM+CRB – scenariusz 8c)		

Koszt najtańszego i najdroższego schematu wybrano przy uwzględnieniu ceny z RSS

3.7.1.3. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z uwzględnieniem DCT przez 3 dni, począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania DCT, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon [29, 35]. Ze względu na niewielki koszt tego leku oraz biorąc pod uwagę, że koszt DCT uwzględniony jest wyłącznie w ramach analiz wrażliwości, koszt premedykacji nie został uwzględniony w obliczeniach analizy.

W przypadku terapii z uwzględnieniem PAC u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H₂, np.:

1. Deksametazon, w dawce 20 mg doustnie (około 12 i 6 godzin przed podaniem PAC) lub dożylnie (30 do 60 minut przed podaniem PAC),
2. Difenhydramine, w dawce 50 mg dożylnie, 30 do 60 minut przed podaniem PAC,
3. Cymetydyna lub ranitydyna, 300 mg dożylnie (cymetydyna) lub 50 mg dożylnie (ranitydyna), 30 do 60 minut przed podaniem PAC.

W przypadku podania dożylnego wszystkie leki należy przyjąć 30-60 minut przed podaniem PAC, zatem w analizie założono, że leki te są podawane w szpitalu, a koszt leków stosowanych do premedykacji uwzględniony jest w koszcie podania leku (hospitalizacja jednodniowa lub porada ambulatoryjna).

Podsumowując, w analizie nie uwzględniono dodatkowo kosztów premedykacji.

3.7.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie PEMBR + CP oraz PEMBR w monoterapii odbywa się w ramach świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie tego leku odbywa się w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne [36].

Tabela 37.
Koszt podania leków w programach lekowych

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

Koszt podania P-CTH przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 9/2019/DGL z dnia 30 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [37]. W analizie podstawowej założono, że podanie P-CTH odbywa się w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków*. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 9) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie P-CTH odbywa się w ramach świadczenia: *podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii* (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt podania chemioterapii

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

Koszty podania poszczególnych schematów chemioterapii podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 39).

Tabela 39.
Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie

Schemat	Koszt świadczenia	Średni koszt podania / 3 tygodnie
Analiza podstawowa		
PEMBR + CP	486,72 zł	486,72 zł
P-CTH	378,56 zł	378,56 zł
PEMBR	486,72 zł	486,72 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 9)		
PEMBR + CP	108,16 zł	108,16 zł
P-CTH	108,16 zł	108,16 zł
PEMBR	108,16 zł	108,16 zł

3.7.3. Koszt kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia pembrolizumabem w ramach proponowanego programu lekowego [38] wykonywane są badania obecności ekspresji PD-L1. Zgodnie z zarządzeniem nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [39]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	648,96	1,00 zł	648,96 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1297,92	1,00 zł	1 297,92 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2433,6	1,00 zł	2 433,60 zł

Test na obecność ekspresji PD-L1 wykonywany metodą immunohistochemiczną [40] można zaliczyć do prostych badań genetycznych. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej* w trybie „hospitalizacja < 3 dni” (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	648,96	1,00 zł	648,96 zł
Hospitalizacja – JGP: D28 choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej	5.51.01.0004028	2 179 ^a	1,00 zł	2 179,00 zł
Suma				2 827,96 zł

a) wartość punktowa hospitalizacji <3 dni

3.7.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązujących [41, 42] i proponowanego programu lekowego [38] dotyczących leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii PEMBR + CP będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii PEMBR, finansowanym ze środków publicznych w ramach istniejącego programu lekowego [36] (Tabela 42).

W przypadku schematów P-CTH, przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii* [37]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 31,09 zł (Tabela 43).

Tabela 42.
Koszty monitorowania – PEMBR + CP / PEMBR

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

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

Tabela 43.
Koszty monitorowania – P-CTH

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

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

Po przerwaniu leczenia część pacjentów kontynuuje terapię w ramach kolejnych linii leczenia (por. rozdz. 3.4). Założono, że po zakończeniu wszystkich uwzględnionych linii leczenia nadal monitorowany jest przebieg choroby jednak nie jest prowadzone już aktywne leczenie. W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby u pacjenta będą wykonywane te same badania diagnostyczne, co w trakcie leczenia w ramach programu lekowego, a koszt monitorowania będzie

taki sam, jak w ramach procedury *Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca* [36] (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt monitorowania pacjentów po progresji

Parametr	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów po progresji	75,26 zł

3.7.5. Koszty kolejnej linii leczenia

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

1. P-CTH,
2. niwolumab,
3. atezolizumab,
4. chemioterapia w monoterapii (DCT / GEM / WIN).

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

W poniższych tabelach (Tabela 45, Tabela 46) zestawiono koszty terapii z zastosowaniem niwolumabu oraz atezolizumabu. Niwolumab oraz atezolizumab finansowane są w ramach programu lekowego B.6. W przypadku wariantu [REDACTED] koszty oszacowano na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia [28]. W przypadku wariantu [REDACTED] koszty niwolumabu oszacowano na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Atezolizumab finansowany jest od 1 stycznia 2019 roku, jak dotąd dostępne są jedynie dane za dwa miesiące sprzedażowe tj. luty oraz marzec 2019. Z informacji zawartych w komunikatach DGL wynika, że w tym okresie sprzedano 221,99 opakowań atezolizumabu za kwotę 239,39 zł (obliczona cena za opakowania 1,08 zł), zatem prawdopodobnie w komunikacie pojawiła się błąd (cena wykazowa za opakowanie to 21 749,98 zł). [REDACTED]

Tabela 45.
Koszty kolejnej linii terapii –niwolumab i atezolizumab [REDACTED]

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Częstość podania	3-tygodniowy koszt terapii
Niwolumab	67,08 zł	240 mg	Raz na 2 tygodnie	24 149,88 zł
Atezolizumab	18,12 zł	1200 mg	Raz na 3 tygodnie	21 749,98 zł

Tabela 46.
Koszty kolejnej linii terapii – niwolumab i atezolizumab ██████████

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Częstość podania	3-tygodniowy koszt terapii
Niwolumab	41,15 zł	240 mg	Raz na 2 tygodnie	14 814,51 zł
Atezolizumab	18,12 zł	1200 mg	Raz na 3 tygodnie	21 749,98 zł

W kolejnych tabelach (Tabela 47, Tabela 48) zestawiono koszty chemioterapii z zastosowaniem DCT / GEM / WIN stosowanych w monoterapii. Koszty jednostkowe DCT/ GEM / WIN oszacowano w rozdz. 3.7.1.

Tabela 47.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii ██████████

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	3-tygodniowy koszt terapii
DCT	██████	██████	█	██████
GEM	██████	██████	█	██████
WIN	██████	██████	█	██████

Tabela 48.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii ██████████

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	3-tygodniowy koszt terapii
DCT	██████	██████	█	██████
GEM	██████	██████	█	██████
WIN	██████	██████	█	██████

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

Dla P-CTH koszty podania oszacowano w rozdz. 3.7.4. Koszty podania w przypadku chemioterapii stosowanej w monoterapii wyznaczono analogicznie jak dla P-CTH.

Niwolumab oraz atezolizumab finansowane są w ramach programu lekowego (B.6. *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*), zatem przyjęto, że ich podanie odbywa się w ramach świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* [43].

3-tygodniowe koszty związane z leczeniem kolejnych linii zamieszczono poniżej (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszty kolejnych linii leczenia

Terapia kolejnej linii	Koszt 3-tygodniowy		
	Koszt leku		Podanie leku
GEM+CIS			
GEM+CRB			
DCT+CIS			
DCT+CRB			
PAC+CIS			
PAC+CRB			
WIN+CIS			
WIN+CRB			
Niwolumab			
Atezolizumab			
DCT			
GEM			
WIN			

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.4 i 3.6) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnych linii, osobno dla PEMBR + CP, PEMBR i P-CTH. Wartości przyjęte w analizie zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji

Interwencja		
PEMBR + CP		
PEMBR		
P-CTH		

3.7.6. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt miesięcznego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym (zgodnie z założeniem przyjętym w oryginalnym modelu). W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny *osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* [44] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [45]. Wyznaczono średni ważony koszt świadczenia bazowego (tj. *osobodzień w hospicjum domowym* w odniesieniu do którego zostały ustalone taryfy pozostałych świadczeń, któremu przyporządkowano wartość równą 1

punkt) w 2019 r., na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt miesięczny
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1	55,38 zł	337,82 zł	2 372,87 zł	10 282,45 zł

3.7.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

1. anemia,
2. neutropenia,
3. trombocytopenia (małopłytkowość).

Poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych (Tabela 52).

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	PEMBR + CP	P-CTH	PEMBR
Anemia	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Małopłytkowość	■	■	■

Założono, że część przypadków zdarzeń niepożądanych wymaga hospitalizacji, a pozostałe leczone są w ramach wizyt ambulatoryjnych. Częstość zdarzeń wymagających hospitalizacji określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (w oparciu o niepublikowane wyniki badania KN407). W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie (Tabela 58).

Tabela 53.
Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie	Odsetek hospitalizacji
Anemia	■
Neutropenia	■
Małopłytkowość	■

Anemia i trombocytopenia

Koszt leczenia anemii i trombocytopenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 rok [46]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Koszt		2 137,80 zł

Neutropenia

Koszty wystąpienia neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [47]. Dane w publikacji oszacowano w 2012 roku. W związku z tym zostały one skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2013-2018. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt leczenia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	5 944,54 zł

W poniższej tabeli (Tabela 56) zestawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie hospitalizacji.

Tabela 56.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hospitalizacje

Zdarzenie niepożądane	Koszt hospitalizacji
Anemia	2 137,80 zł
Neutropenia	5 944,54 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł

W przypadku leczenia w trybie ambulatoryjnym przyjęto, że pacjent odbywa jedną wizytę specjalistyczną. Na podstawie zarządzenia 22/2018 Prezesa NFZ [48] przyjęto wartość punktową takiej wizyty (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym

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

Ostatecznie, w wyniku kompilacji oszacowanych kosztów i częstości hospitalizacji uzyskano koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AE
Anemia	██████
Neutropenia	██████
Trombocytopenia ⁴	██████

Średni koszt leczenia działań niepożądanych na pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta

	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta
PEMBR + CP	██████
PEMBR	██████
P-CTH	██████

3.8. Podsumowanie parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

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

Tabela 60.
Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Parametry populacyjne (rozdz.3.1)			
Powierzchnia ciała	██████	-	KN407
Efektywność interwencji (rozdz.3.2)			
Krzywe PFS	PEMBR + CP	Krzywa KM do 26 tygodnia, potem krzywa log-normalna	Krzywa KM do 26 tygodnia, potem rozkład uogólniony gamma
			Ekstrapolacja na podstawie KN407

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Krzywe OS	P-CTH	Krzywa KM do 26 tygodnia, potem krzywa log-normalna	Krzywa KM do 26 tygodnia, potem rozkład uogólniony gamma	
	PEMBR	████████	████████	Porównanie pośrednie na podstawie KN407 i KN042
	PEMBR + CP	KM do 19 tygodnia + rozkład wykładniczy do roku, następnie dane SEER;		KN407, SEER
	P-CTH	RR dla PEMBR + CP vs P CTH w okresie 2–5 rok terapii: 0,58	KM do 19 tygodnia + rozkład wykładniczy	
Krzywa czasu trwania terapii	PEMBR	████████	████████	Porównanie pośrednie na podstawie KN407 i KN042
	PEMBR + CP dla porównania z P-CTH	Krzywa ToT, rozkład uogólniony gamma dla wszystkich populacji z wyjątkiem PD-L1 TPS ≥ 50%, gdzie rozkład wykładniczy	Na podstawie krzywej PFS	Ekstrapolacja na podstawie KN407
	P-CTH	Krzywa K-M ToT	Na podstawie krzywej PFS ograniczonej do 4 cykli	
	PEMBR + CP dla porównania z PEMBR	Na podstawie krzywej PFS	Zgodnie z analizą wrażliwości dla PFS	Ekstrapolacja na podstawie KN407 i porównania pośredniego
PEMBR	Na podstawie krzywej PFS	Zgodnie z analizą wrażliwości dla PFS		
Bezpieczeństwo interwencji, występowanie działań niepożądanych (rozdz. 3.3)				
PEMBR + CP	Anemia	████████	-	KN407
	Neutropenia	████████	-	
	Małopłytkowość	████████	-	
P-CTH	Anemia	████████	-	KN407
	Neutropenia	████████	-	
	Małopłytkowość	████████	-	
PEMBR	Anemia	████████	-	KN024
	Neutropenia	████████	-	
	Małopłytkowość	████████	-	
Parametry dotyczące zużycia zasobów (rozdz. 3.6, 3.7)				
Maksymalny czas terapii PEMBR	Bez ograniczeń	2 lata	Zgodnie z projektem programu lekowego / KN407	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Dawkowanie leków (łącznie dawka na podanie)	Pembrolizumab w schemacie PEMBR + P-CTH	■	-	ChPL
	Pembrolizumab w monoterapii	■	-	
	Gemcytabina	■	-	
	Paklitaksel	■	-	
	Pemetreksed	■	-	
	Cisplatyna	■	-	
	Karboplatyna	■	-	
	Docetaksel	■	-	
	Winorelbina (w monoterapii)	■	-	
	Winorelbina (w skojarzeniu)	■	-	
	Nintedanib	■	-	
Udział schematów leczenia u chorych w kolejnej linii po PEMBR + CP / PEMBR	GEM+CIS	■	-	Analiza wpływu na budżet
	GEM+CRB	■	-	
	DCT+CIS	■	-	
	PAC+CIS	■	-	
	DCT+CRB	■	-	
	PAC+CRB	■	-	
	WIN+CIS	■	-	
	WIN+CRB	■	-	
Udział schematów leczenia u chorych w kolejnej linii po P-CTH	Niwolumab	■	-	Analiza wpływu na budżet
	Atezolizumab	■	-	
	DCT	■	-	
	GEM	■	-	
	WIN	■	-	
Odsetek pacjentów stosujących kolejną linię (wśród pacjentów przerywających terapię w I linii)	Po PEMBR + CP	■	-	KN407,KN024
	Po PEMBR	■	-	
	Po P-CTH	■	-	
Średni czas trwania terapii w kolejnych liniach (dni)	Po PEMBR + CP (P-CTH)	■	-	KN407,KN024
	Po PEMBR (P-CTH)	■	-	
	Po P-CTH (P-CTH)	■	-	
	Po P-CTH (PD1/PD-L1)	■	-	
Parametry dotyczące użyteczności (rozdz. 3.5)				

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych	
Wolny od progresji bez zdarzeń niepożądanych	■	■	KN407 / Chouaid 2013 / Nafees 2017	
Spadek wartości użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego	■	■		
Progresja	■	■		
Czas do zgonu ≥360		■	KN407	
Czas do zgonu = [180, 360)		■		
Czas do zgonu = [30, 180)		■		
Czas do zgonu <30		■		
Parametry dotyczące kosztów leków				
Maksymalna cena hurtowa za opakowanie PEMBR	■	■	-	Zamawiający Obwieszczenie MZ
Cena jednostkowa za mg pozostałych substancji (z RSS / bez RSS)	Gemcytabina	■	-	Obwieszczenie MZ Dane NFZ zaczerpnięte z serwisu IkarPro
	Paklitaksel	■	-	
	Cisplatyna	■	-	
	Karboplatyna	■	-	
	Docetaksel	■	-	
	Winorelbina	■	-	
Koszt P-CTH	CRB+PAC	Średni koszt/min koszt(DCT+CIS)/max koszt(GEM+CRB)	Założenia	
Koszt podania leków (na podanie)	PEMBR + CP	486,72 zł	108,16 zł	Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa NFZ
	P-CTH	378,56 zł	108,16 zł	
	PEMBR	486,72 zł	108,16 zł	
Koszt kwalifikacji do leczenia PEMBR + CP / PEMBR	2 827,96 zł	-	Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ	
Koszt monitorowania stanu zdrowia	PEMBR + CP / PEMBR	75,26 zł / tydz.	-	Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa NFZ Zarządzenie Nr 38/2019/DGL Prezesa NFZ
	P-CTH	31,09 zł / tydz.	-	
	Monitorowanie po progresji	75,26 zł / tydz.	-	
Koszt kolejnej linii	PEMBR + CP	■	-	Obwieszczenie MZ Dane NFZ zaczerpnięte z serwisu IkarPro Analiza wpływu na budżet
	PEMBR	■	-	
	CP	■	-	
Koszty zdarzeń niepożądanych	Anemia	■	-	Ługowska 2012, statystyki JGP, Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ
	Neutropenia	■	-	
	Trombocytopenia	■	-	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszt opieki terminalnej	10 282,45 zł	-	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 20 lat).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów oraz efektów zdrowotnych.
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.

- Skonstruowany model kohortowy został zaprojektowany z zastosowaniem metodyki *Partitioned Survival Model* (PSM), która dzieli symulację choroby na poszczególne stany. W modelu zostały uwzględnione krzywe ToT, PFS oraz OS.
- Efektywność PEMB+CP i komparatorów oparto na danych zawartych w oryginalnym modelu. Efektywność określona jest przez krzywe PFS i OS. Dane dotyczące OS i PFS zostały oszacowane na podstawie surowych danych z badania KN407 przez autorów oryginalnego modelu, niezależnie dla PEMB+CP i komparatora.
- W celu oszacowania efektów zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy (wykraczającym poza czas obserwacji w badaniu KN407) autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili ekstrapolacje danych przy zastosowaniu krzywych parametrycznych (dopasowanie krzywych zgodnie z rozkładem Weibulla, wykładniczym, log-normalnym, log-logistycznym, Gompertza oraz uogólnionym gamma).
- Użyteczności stanów zdrowia oraz spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Wartości te zostały w nim określone w oparciu o wyniki badania KN407. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono użyteczności z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania (Chouaid 2013 [20] oraz Huang 2019 [21]).

4.2. Zasada działania

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

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

Na początku symulacji kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan „brak progresji”. W ramach tego stanu rozróżnia się pacjentów kontynuujących początkowe leczenie oraz pacjentów, którzy porzucili początkowe leczenie. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w tym stanie, a część przechodzi do stanu „po progresji” lub do stanu „zgon”. Pacjenci znajdujący się w stanie „po progresji” mogą przejść jedynie do stanu „zgon”.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (ToT). W każdym cyklu podział kohorty na poszczególne stany obliczany jest według formuł określonych w poniższej tabeli (Tabela 61).

Tabela 61.
Podział kohorty na poszczególne stany modelu

Stan	Podstan	Sposób kalkulacji odsetka kohorty
Brak progresji	Kontynuacja początkowego leczenia	<i>ToT</i>
	Po porzuceniu leczenia	<i>PFS-ToT</i>
Po progresji	-	<i>OS – PFS</i>
Zgon	-	<i>1 – OS</i>

Dla zachowania poprawności i racjonalności wyników na krzywe ToT oraz PFS nałożone jest w modelu ograniczenie niepozwalające krzywej ToT przekraczać krzywej PFS oraz krzywej PFS przekraczać krzywej OS.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.7) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.5). Spadek użyteczności oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 62).

Tabela 62.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Cover Sheet	Strona tytułowa zawierająca informacje odnośnie struktury modelu
Model Structure	Arkusz na którym przedstawiono strukturę modelu.
Model Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę ustawień modelu
Model Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu
Regimen Inputs	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu dotyczących kosztów leków dla uwzględnionych interwencji oraz zdarzeń niepożądanych
Regimen Cost	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę założeń modelu dotyczących kosztów oraz zmianę domyślnych wartości parametrów modelu dotyczących kolejnych linii leczenia.
Utility Inputs	Zestawienie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia na innych zakładkach
Validation	Wyniki przeprowadzonej walidacji zewnętrznej
Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej
PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej
Cohort Simulation	Arkusz z obliczeniami dotyczącymi naliczania kosztów i efektów zdrowotnych kohorty
Modeled OS	Arkusz z danymi dotyczącymi OS
Modeled PFS	Arkusz z danymi dotyczącymi PFS
Modeled ToT	Arkusz z danymi dotyczącymi ToT

5. Wyniki

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

Wyniki dla subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ przedstawiono oddzielnie dla obydwu komparatorów, ze względu na odmienne założenia dotyczące krzywej czasu trwania leczenia (dla porównania z P-CTH czas trwania leczenia modelowano w oparciu o krzywe ToT, natomiast dla porównania z PEMBR krzywe czasu trwania leczenia modelowano w oparciu o krzywe PFS, por rozdz. 3.2), co przekłada się na różne wyniki w zakresie kosztów PEMBR + CP zależnie od przeprowadzonego porównania. Przyjęte założenia są spójne w ramach poszczególnych porównań, zatem różnica w założeniach nie wpływa na wnioskowanie opierające się o względne różnice w kosztach dla poszczególnych porównań.

5.1. Populacja ogólna – PEMBR + CP vs P-CTH

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

The table is almost entirely redacted with black bars. Only a single row is visible, which is highlighted in a light blue color. The table has three columns and one row of data.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$ – PEMBR + CP vs P-CTH

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

5.4. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49% – PEMBR + CP vs P-CTH

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I			

5.5. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1% – PEMBR + CP vs P-CTH

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.2.2. Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% – PEMBR + CP vs P-CTH

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

6.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 118).

Tabela 118.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł/QALY]

Scenariusz		
Populacja ogólna		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + CP vs P-CTH		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50% - PEMBR + CP vs PEMBR		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%		
Optymistyczny		
Pesymistyczny		

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. Walidacja konwergencji

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

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

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono analizę ekonomiczną dla PEMBR + P-CTH we wnioskowanym wskazaniu (Insigna 2019 [49]). Analizy ta została przeprowadzona na tym samym modelu, co wykorzystany w niniejszej analizie.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w analizie Insigna 2019 (w analizie Insigna 2019 uwzględniono użyteczności uzależnione czasu do zgonu). Ze względu na zastosowanie tego samego modelu, uzyskane wyniki są zbliżone. Różnice wynikają głównie z następujących różnic w założeniach:

- w analizie Insigna 2019 uwzględniono użyteczności uzależnione od czasu do zgonu,
- w niniejszej analizie użyteczności obliczone zostały z wykorzystaniem polskiej taryfy, natomiast w wyniku z publikacji Insigna 2019 uzyskano przy zastosowaniu użyteczności amerykańskich,
- w modelowaniu porównania z pembrolizumabem w monoterapii zastosowano odmienne wartości współczynników HR

Tabela 119.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analizy Insigna 2019

Analiza	QALY				
	PEMBR + CP	P-CTH	PEMBR	PEMBR + CP vs P-CTH	PEMBR + CP vs PEMBR
Populacja ogólna					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2019	2,80	1,41	-	1,38	-
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS ≥50%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2019	2,72	1,44	2,70	1,28	0,02
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS 1-49%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2019	2,83	1,45	-	1,38	-
Subpopulacja pacjentów z PD-L1 TPS <1%					
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 3%)					
Insigna 2019	2,76	1,33	-	1,43	-

W powyższej tabeli można zaobserwować, że pomimo odmiennych założeń otrzymano zbliżone rezultaty, za wyjątkiem porównania z pembrolizumabem stosowanym w monoterapii. Wyniki niniejszej analizy są konserwatywne względem analizy Insigna 2019.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono również publikację Chouaid 2019, gdzie przedstawiono wyniki analizy pembrolizumabu stosowanego w monoterapii NDRP. W publikacji wyszczególniono wyniki w subpopulacji pacjentów rakiem płaskonabłonkowym oraz poziomem ekspresji PD-L1 ≥50%. W modelowaniu Chouaid 2019 zastosowano odmienne wartości użyteczności, dyskontowanie na poziomie 4% oraz przeprowadzono własne dopasowania krzywych parametrycznych. Poniżej w tabeli porównano wyniki pembrolizumabu stosowanego w monoterapii NDRP na podstawie Chouaid 2019 oraz w niniejszej analizie przy zastosowaniu stopy dyskontowej równej 4%.

Tabela 120.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY	LY
Niniejsza analiza (wyniki przy dyskontowaniu 4%)		
Chouaid 2019	1,57	2,14

Otrzymana różnica wynika prawdopodobnie z niezależnie przeprowadzonego modelowania efektów zdrowotnych w niniejszej analizie oraz analizie Chouiad 2019 a także zastosowania innego zestawu użyteczności. Wyniki niniejszej analizy są konserwatywne względem analizy Chouiad 2019.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W celu oceny poprawności zastosowanego modelowania porównano krzywe przeżycia dla P-CTH otrzymane w modelu na podstawie przyjętych założeń z krzywymi przeżycia raportowanymi w uwzględnionych publikacjach.

W publikacji Abernethy 2017 [50] opisano stosowane terapie wśród pacjentów z nowo rozpoznany płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV w Stanach Zjednoczonych (dane z 162 ośrodków). W analizie wykluczono pacjentów z mutacją w genie EGFR i rearanzacją genu ALK.

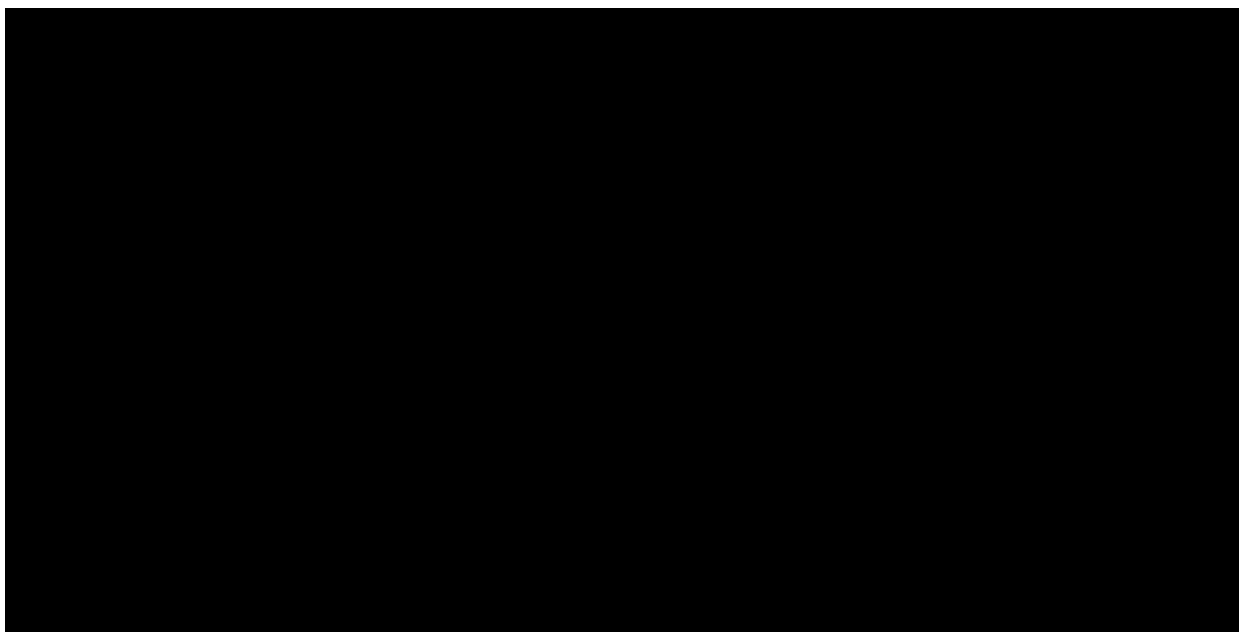
W publikacji Mudad 2017 [51] przedstawiono porównanie efektywności i bezpieczeństwa stosowania nab-paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną w porównaniu do gemcytabiny w skojarzeniu z karboplatiną w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego płaskonabłonkowego NDRP.

W badaniu Socinski 2012 [12] porównano stosowanie nab-paklitakselu w skojarzeniu z carboplatiną i paklitakselu w skojarzeniu z carboplatiną w leczeniu I linii NDRP w stadium IIIB lub IV. Ze względu na podobny przebieg obu krzywych (nab_PAC+CRB i PAC+CRB) poniżej porównano krzywą otrzymaną w modelu tylko z krzywą dla PAC+CRB.

Porównane krzywe przeżycia zaprezentowano poniżej (Wykres 47).

Wykres 47.

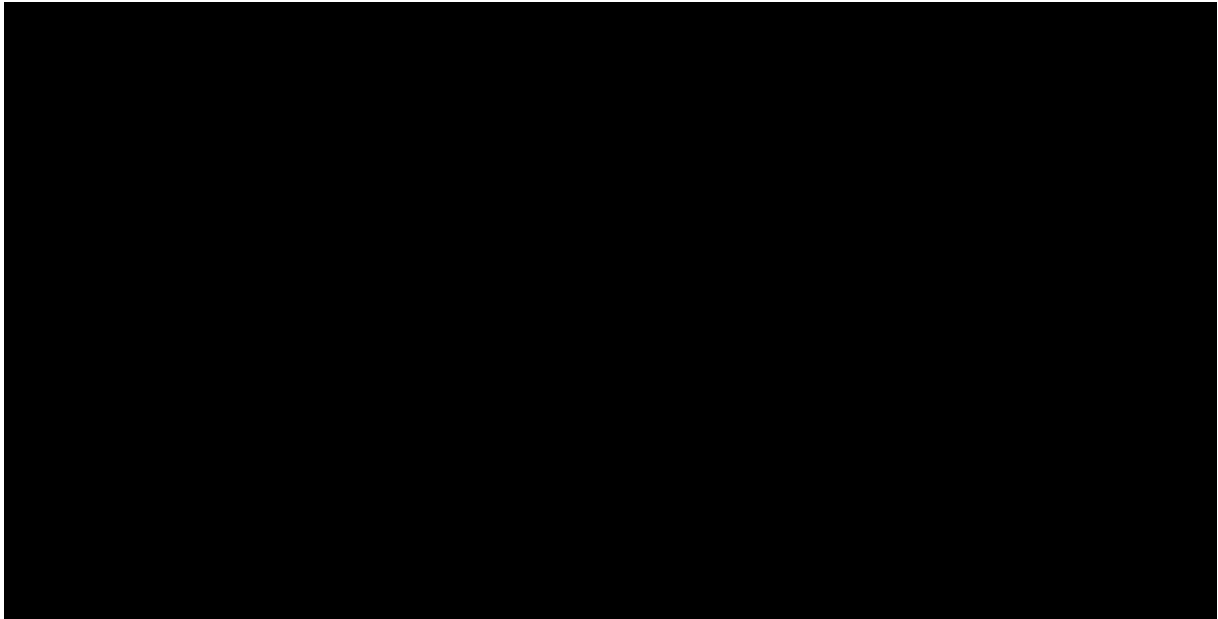
Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badań – wariant bez dostosowania



Krzywe przeżycia z badań oraz te z modelu rozbiegają się, jednak po zmianie opcji na dostosowanie dwuetapowe ze względu na *cross-over*, wyniki dla komparatora otrzymane w modelu nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych na podstawie danych pochodzących z publikacji (Wykres 48). Wynika to z faktu, że w publikacji są zaprezentowane dane historyczne nie uwzględniające stosowanie leków z grupy PD1/PD-L1. Krzywa w badaniu Mudad 2017 jest powyżej krzywej z badania, ponieważ przedstawia przeżycie dla pacjentów stosujących nab-paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną.

Wykres 48.

Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badań – wariant z dostosowaniem dwuetapowym



8. Podsumowanie i wnioski

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6. – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe dotyczące terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów. Leczenie skojarzone PEMBR + CP jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, co zostało również udowodnione w analizie klinicznej dla populacji ogólnej. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla PEMBR + CP i P-CTH modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badania KN407, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Wnioskowanie o skuteczności schematu P-CTH przeprowadzono na podstawie danych o skuteczności skojarzenia karboplatyny oraz paklitakselu lub nab-paklitakselu, przyjmując że będzie ona reprezentatywna dla ogółu rozważanych schematów leczenia w ramach P-CTH.
- W przypadku komparatora w badaniu KN407 pacjenci otrzymywali maksymalnie 4 trzytygodniowe cykle paklitakselu/nab-paklitakselu oraz karboplatyny. Dlatego po 12 tygodniach krzywa czasu leczenia dla P-CTH przyjmuje zerowe prawdopodobieństwo leczenia. Zgodnie wytycznymi ESMO [14] zalecana czas trwania leczenia chemioterapii skojarzonej ze związkami platyny wynosi od 4 do 6 cykli. W analizie konserwatywnie założono, że czas trwania chemioterapii wyniesie 4 cykle, co może zaniżyć koszt leczenia w ramieniu P-CTH.
- W polskiej praktyce klinicznej w ramach refundacji dla pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym dostępne są leki z grupy PD1/PD-L1: niwolumab oraz atezolizumab. Przyjmując, że mają one zbliżoną skuteczność, w niniejszej analizie, zastąpiono udziały leków PD1/PD-L1 z modelu wyższymi (zgodnie z opinią ekspertów) udziałami leków wykorzystywanych w ramach polskiej praktyki (sumarycznie ok. 90%) i uwzględniono wariant oszacowań bez dostosowania ze względu na *cross-over*.
- W porównaniu PEMBR + CP vs PEMBR przyjęto czas trwania terapii PEMBR wyłącznie na podstawie krzywej PFS. Powyższe ustalono biorąc pod uwagę, że oszacowano krzywą PFS PEMBR przez porównanie pośrednie, natomiast krzywą ToT bezpośrednio w oparciu o dane pacjentów. W związku z czym krzywe te nie są spójne, tzn. krzywa ToT przekracza krzywą PFS w niektórych przedziałach czasowych. Dodatkowo ze względu na zaplanowane w protokole badań KN024 [7] oraz KN042 [8] zakończenie terapii PEMBR po dwóch latach, co nie zostało odzwierciedlone w programie lekowym B.6., krzywa ToT zaniżałaby koszty leczenia PEMBR w dłuższej perspektywie czasowej.

- W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w ramieniu PEMBR + CP lub komparatorów. W praktyce liczba zdarzeń niepożądanych występujących w czasie trwania terapii może być większa od ujętej w modelu.

- W analizie u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, naliczane są średnie koszty związane z opieką terminalną. Możliwe, że u części pacjentów nie zachodzi konieczność stosowania dodatkowych procedur medycznych związanych z opieką terminalną.
- W oryginalnym modelu pacjenci w kolejnych liniach leczenia otrzymywali pembrolizumab w monoterapii, który nie jest refundowany w Polsce w II linii leczenia NDRP. Dodatkowo w kolejnej linii nie uwzględniono atezolizumabu, który refundowany jest w Polsce w II linii leczenia NDRP, zatem odsetki kolejnych linii prezentowane w modelu zastąpiono odsetkami oszacowanymi w analizie wpływu na budżet, które odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną.
- Brak jest danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących aktywne leczenie w ramach kolejnej terapii. Wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu.
- Koszty kolejnych linii leczenia naliczane są w postaci średniego kosztu terapii drugiej linii leczenia i przypisywane są pacjentom przerywającym leczenie pierwszej linii. Podejście takie związane jest z ograniczoną dostępnością danych oraz ograniczeniami w strukturze obliczeniowej pliku.
- Koszty leczenia AE szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KN407. W związku z charakterem badania wartości uwzględnione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wartości użyteczności w populacji docelowej pacjentów. Niemniej jednak uwzględnienie wyników badania KN407 pozwala na oszacowanie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do docelowej populacji niniejszej analizy.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności pembrolizumabu (produkt leczniczy Keytruda®) skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, stosowanych w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, którzy spełniają następujące kryteria:

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

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

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności przy zastosowaniu modelu oryginalnego otrzymanego od Zamawiającego. W modelu zastosowane były dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, obejmujące pacjentów z badania KN407. Efektywność uwzględnionych interwencji uwzględniana jest w postaci krzywych przeżycia całkowitego i krzywych czasu wolnego od progresji choroby. W modelu do ewaluacji tych krzywych wykorzystano dane surowe pacjentów, niezależnie w ramieniu badanym i ramieniu kontrolnym. Uzyskane krzywe Kaplana-Meiera w następnych kroku ekstrapolowano w celu uwzględnienia dłuższego niż uwzględniony w badaniu klinicznym okresu obserwacji. Korzystanie z danych surowych pozwala na dokładne wyestymowanie krzywych przeżycia, wraz z testowaniem założenia proporcjonalności hazardów. Jedynie w przypadku proporcjonalnych hazardów modelowanie bazujące na współczynnikach hazardu względnego prowadzioby do uzyskania wiarygodnych wyników zdrowotnych oraz różnic w efektywnościach modelowanych interwencji. Modelowanie oparte na współczynnikach hazardu względnego powinno być stosowane jedynie w przypadku spełnienia założenia proporcjonalności hazardów. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia testowania spełnienia tego założenia, modelowanie na podstawie hazardów względnych powinno być przeprowadzone jedynie w sytuacji, kiedy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy bazującej bezpośrednio na krzywych dla analizowanych interwencji (na przykład w przypadku przeprowadzenia porównania pośredniego przy braku możliwości dostosowania krzywych).

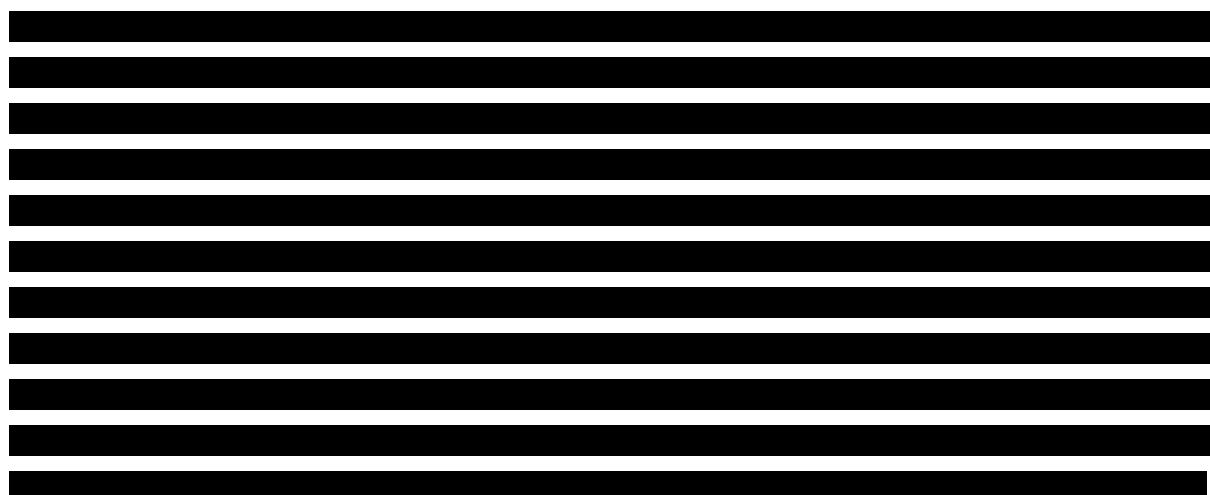
W ramach analizy przeprowadzono porównanie PEMBR + CP ze schematem P-CTH w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach:

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

oraz porównanie z PEMBR w subpopulacji pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 50\%$. Porównanie PEMBR + CP z PEMBR przeprowadzono na podstawie porównania na podstawie badań KN407 i KN042. W analizie wykorzystano wyniki porównania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Podejście ekstrapolacji krzywych za pomocą modeli parametrycznych zostało zastosowane zarówno do oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, jak i do krzywych czasu trwania terapii PEMBR + CP i P-CTH. Maksymalny czas trwania terapii wynoszący 2 lata, zgodnie z protokołem badania KN407 nie został uwzględniony ze względu na kryteria projektu programu lekowego, jednakże założenie to przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W ramach analizy podstawowej założono, że leczenie trwa do progresji choroby, zgodnie z zapisami ChPL.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przeszukanie systematyczne w celu określenia wartości użyteczności. Z uwagi na fakt, iż w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono populacji w pełni zgodnej z populacją docelową, zdecydowano się na wykorzystanie w analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w oryginalnym modelu NDRP (uwzględniono również spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych). Wartości użyteczności określono na podstawie wyników badania KN407 w zakresie kwestionariusza EQ-5D. Postępowanie takie pozwala na ujęcie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do populacji, która stosować będzie pembrolizumab po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.



Pembrolizumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6. – Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe dotyczące terapii raka płuca, jednak nie wyczerpują one potrzeb pacjentów.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego do walki z nowotworem ich układ odpornościowy.

Podkreślenia wymaga fakt, że aktualnie w Polsce pacjenci będący w II linii leczenia NDRP mają szeroki dostęp do innowacyjnych terapii. Sytuacja wygląda już inaczej w przypadku linii I – aż 73% wśród pacjentów z SCC nie ma możliwości zakwalifikowania się i dostępu do leczenia innowacyjnego. Mając na względzie powyższe przesłanki, istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wśród chorych z SCC wymagających uzyskania dostępu do terapii innowacyjnych, jaką jest pembrolizumab.

11. Bibliografia

1. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting 2019.
2. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, i in. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378(22):2078–2092.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego. wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=3 (28.6.2016).
6. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775435> (3.4.2019).
7. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738> (3.4.2019).
8. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894> (3.4.2019).
9. ██████████. Analiza kliniczna. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym.
10. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf.
11. Ralph Insinga. Cost-Effectiveness Model of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy in 1L Metastatic Squamous NSCLC.
12. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, i in. Weekly nab-Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(17):2055–2062.
13. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-level Data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit 2011. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
14. Planchard D, Popat S, Kerr K, i in. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2018; 29(Supplement_4):iv192–iv237.
15. Gould W. Chow tests. <https://www.stata.com/support/faqs/statistics/chow-tests/>.
16. Chow GC. Tests of Equality Between Sets of Coefficients in Two Linear Regressions. *Econometrica*. 1960; 28(3):591–605.
17. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. http://www.nice.dsu.org.uk/TSD16_Treatment_Switching.pdf.
18. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2013; 33(6):743–754.
19. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting 2019.

20. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, i in. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013; 8(8):997–1003.
21. Huang M, Pietanza MC, Samkari A, i in. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *PharmacoEconomics*. 2019; 37(1):105–116.
22. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, i in. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health*. 2010; 13(2):289–297.
23. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, i in. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2017; 13(5):e195–e203.
24. Krzakowski M, Jassem J, Kowalski D. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf.
25. Tacentriq (atezolizumab) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq#product-information-section> (20.5.2019).
26. Opdivo (nivolumab) - Charakterystka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo#product-information-section> (20.5.2019).
27. Keytruda (pembrolizumab) - charakterystyka produktu leczniczego.
28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r> (20.5.2019).
29. Docetaxel Accord (docetaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170223136922/anx_136922_pl.pdf (21.11.2018).
30. Paclitaxel Kabi (paclitaxel) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://chpl.com.pl/data_files/2011-03-31_paclitaxel_kabi_chpl_2011_03_23.pdf (21.11.2018).
31. Gemcitabine Strides (gemcitabine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_gemcitabine_10_0.pdf (21.11.2018).
32. Vinorelbine Strides (vinorelbine) - Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf (21.11.2018).
33. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> (21.11.2018).
34. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.11.2018).
35. Docetaxel-Ebewe - Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/72384,Docetaxel-Ebewe-koncentrat-do-sporzadzania-roztworu-do-infuzji>.
36. Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl,6898.html> (23.5.2019).
37. Zarządzenie Nr 9/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 stycznia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-92019dgl,6872.html> (23.5.2019).
38. Projekt programu lekowego - Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34).
39. Zarządzenie Nr 38/2019/DOSZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-382019dsoz,6906.html> (20.5.2019).
40. Program Badań Ekspresji PD-L1 u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) - MSD. <https://www.msd.pl/odpowiedzialnosc/etyka-i-przejrzystosc/program-badan-ekspresji-pd-l1-u-pacjentow-z-ndrp/> (7.12.2018).
41. Program lekowy - B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).
42. Program lekowy - B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34).
43. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-982018dgl,6825.html> (20.11.2018).
44. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (21.11.2018).
 45. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (21.11.2018).
 46. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (21.11.2018).
 47. Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, i in. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*. 2012; (2):41–47.
 48. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (21.11.2018).
 49. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, i in. Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;1–16.
 50. Abernethy AP, Arunachalam A, Burke T, i in. Real-world first-line treatment and overall survival in non-small cell lung cancer without known EGFR mutations or ALK rearrangements in US community oncology setting. *PLoS One*. 2017; 12(6):e0178420.
 51. Mudad R, Patel MB, Margunato-Debay S, i in. Comparative effectiveness and safety of nab-paclitaxel plus carboplatin vs gemcitabine plus carboplatin in first-line treatment of advanced squamous cell non-small cell lung cancer in a US community oncology setting. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)*. 2017; 8:179–190.
 52. Home - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
 53. Cochrane Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>.
 54. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, i in. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. 2019.;
 55. Brønserud MM, Iachina M, Green A, i in. Patient-reported outcomes (PROs) in lung cancer: Experiences from a nationwide feasibility study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2019; 128:67–73.
 56. Saranya K, Sreejith K, Ajaykumar null. Comparison of quality of life of patients on treatment with cisplatin and gemcitabine, carboplatin and gemcitabine, carboplatin and paclitaxel, carboplatin and pemetrexed for non-small cell lung cancer. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2019;1078155218820932.
 57. Hechtner M, Eichler M, Wehler B, i in. Quality of Life in NSCLC Survivors - A Multicenter Cross-Sectional Study. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2019; 14(3):420–435.
 58. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, i in. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*. 2017; 18(12):1600–1609.
 59. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2008; 62(3):374–380.
 60. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2013; 81(2):288–293.
 61. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, i in. Derivation of utility values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire values in lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2010; 5(12):1953–1957.
 62. Khan I, Morris S. A non-linear beta-binomial regression model for mapping EORTC QLQ- C30 to the EQ-5D-3L in lung cancer patients: a comparison with existing approaches. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2014; 12:163.
 63. Khan I, Morris S, Pashayan N, i in. Comparing the mapping between EQ-5D-5L, EQ-5D-3L and the EORTC-QLQ-C30 in non-small cell lung cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016; 14(1):60.
 64. Lal R, Hillerdal GN, Shah RNH, i in. Feasibility of home delivery of pemetrexed in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2015; 89(2):154–160.
 65. Maric D, Jovanovic D, Nagorni-Obradovic L, i in. Assessment of health-related quality of life in end-stage chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer patients in Serbia. *Palliative & Supportive Care*. 2016; 14(1):60–68.

66. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5:70.
67. Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2010; 30(6):685–693.
68. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, i in. PCN74 UTILITIES ASSOCIATED WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): A COMMUNITY STUDY - Value in Health. *Value in Health*. 2006; 9(6):A298.
69. Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, i in. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states: results from the Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) study. *Medical Decision Making: An International Journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015; 35(3):371–387.
70. Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, i in. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *PharmacoEconomics*. 2001; 19(8):855–863.
71. van den Hout WB, Kramer GWPM, Noordijk EM, i in. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(24):1786–1794.
72. Meerbeeck JP van, Legrand C, Klaveren RJ van, i in. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *The Lancet*. 2001; 358(9289):1271.
73. Yang S-C, Lai W-W, Su W-C, i in. Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. *BMC Cancer*. 2013; 13(1):579.

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PP – perspektywa NFZ [REDACTED]	12
Tabela 2.	Podsumowanie wyników analizy deterministycznej – PEMBR + PP vs PEMBR – perspektywa NFZ, [REDACTED]	13
Tabela 3.	Podsumowanie podstawowych założeń analizy ekonomicznej	28
Tabela 4.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP – wartość uwzględniona w analizie	29
[REDACTED]	[REDACTED]	31
[REDACTED]	[REDACTED]	34
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	36
[REDACTED]	[REDACTED]	39
[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	46
[REDACTED]	[REDACTED]	48
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	53
Tabela 18.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	56
Tabela 19.	Rozpowszechnienie CTH w I linii leczenia	56
Tabela 20.	Rozpowszechnienie terapii w kolejnych liniach leczenia	57
Tabela 21.	Parametry dotyczące stosowanie kolejnych liniach leczenia	57
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Chouaid 2013	58
Tabela 23.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Huang 2019	59
Tabela 24.	Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej	59
Tabela 25.	Wartości użyteczności uzależnione od czasu do zgonu – analiza wrażliwości (scenariusz 7a)	60
Tabela 26.	Wartości użyteczności dla PEMBR w monoterapii na podstawie KN024 – analiza wrażliwości (scenariusz 7b)	60
Tabela 27.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie wrażliwości (scenariusz 7c)	61
Tabela 28.	Wartość spadku użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu 3+ - analiza wrażliwości (scenariusz 7d)	61
Tabela 29.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	62
Tabela 30.	Względna intensywność dawki – dane przyjęte w analizie	63
Tabela 31.	Koszt preparatu Keytruda® (dane Wnioskodawcy)	63
Tabela 32.	Koszt terapii pembrolizumabem	63
Tabela 33.	Dawkowanie leków w schematach P-CTH	64
Tabela 34.	Średnia cena za mg chemioterapii	65

Tabela 35. Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią	65
Tabela 36. Koszty chemioterapii – dane uwzględnione w analizie	66
Tabela 37. Koszt podania leków w programach lekowych	67
Tabela 38. Koszt podania chemioterapii	67
Tabela 39. Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	68
Tabela 40. Świadczenia związane z badaniem genetycznym w chorobach nowotworowych	68
Tabela 41. Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	69
Tabela 42. Koszty monitorowania – PEMBR + CP / PEMBR.....	69
Tabela 43. Koszty monitorowania – P-CTH	69
Tabela 44. Koszt monitorowania pacjentów po progresji	70
Tabela 45. Koszty kolejnej linii terapii –niwolumab i atezolizumab [REDACTED]	70
Tabela 46. Koszty kolejnej linii terapii – niwolumab i atezolizumab [REDACTED]	71
Tabela 47. Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii [REDACTED]	71
Tabela 48. Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii [REDACTED]	71
Tabela 49. Koszty kolejnych linii leczenia	72
Tabela 50. Koszty kolejnych linii leczenia dla poszczególnych interwencji	72
Tabela 51. Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej.....	73
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	73
Tabela 53. Częstość hospitalizacji związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.....	73
Tabela 54. Koszt leczenia anemii.....	74
Tabela 55. Koszt leczenia neutropenii.....	74
Tabela 56. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych – hospitalizacje	74
Tabela 57. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w trybie ambulatoryjnym	75
Tabela 58. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	75
Tabela 59. Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta	75
Tabela 60. Zestawienie parametrów wykorzystanych w obliczeniach analizy.....	75
Tabela 61. Podział kohorty na poszczególne stany modelu.....	81
Tabela 62. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	82
[REDACTED]	83
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	84
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	85
[REDACTED]	86
[REDACTED]	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	90
[REDACTED]	90
[REDACTED]	90
[REDACTED]	91

[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	94
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	95
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	96
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	97
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	100
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	101
[REDACTED]	[REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	102
[REDACTED]	[REDACTED]	105
[REDACTED]	[REDACTED]	106
[REDACTED]	[REDACTED]	106
[REDACTED]	[REDACTED]	107
[REDACTED]	[REDACTED]	107
[REDACTED]	[REDACTED]	107
[REDACTED]	[REDACTED]	108
[REDACTED]	[REDACTED]	108
[REDACTED]	[REDACTED]	111
[REDACTED]	[REDACTED]	111

[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	51
[REDACTED]	52
[REDACTED]	52
[REDACTED]	54
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55
[REDACTED]	86
[REDACTED]	87
[REDACTED]	87
[REDACTED]	88
[REDACTED]	92
[REDACTED]	92
[REDACTED]	93
[REDACTED]	93
[REDACTED]	98
[REDACTED]	98
[REDACTED]	99
[REDACTED]	99
[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	105

[Redacted]	109
[Redacted]	109
[Redacted]	110
[Redacted]	110
Wykres 47. Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badań – wariant bez dostosowania.....	131
Wykres 48. Krzywe przeżycia – porównanie z wynikami z badań – wariant z dostosowaniem dwuetapowym	132

Spis rysunków

Rysunek 1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	156
Rysunek 2. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP	158

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 121.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.1.2
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział
§ 5.5	
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 5
§ 5.7	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdz. 3.5, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	Rozdz. 6
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	.Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych, porównujących koszty oraz efekty zdrowotne stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów płaskonabłonkowym NDRP, przeszukano następujące bazy danych PubMed [52], oraz CL (*Cochrane Library*) [53].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 25 marca 2019. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 122).

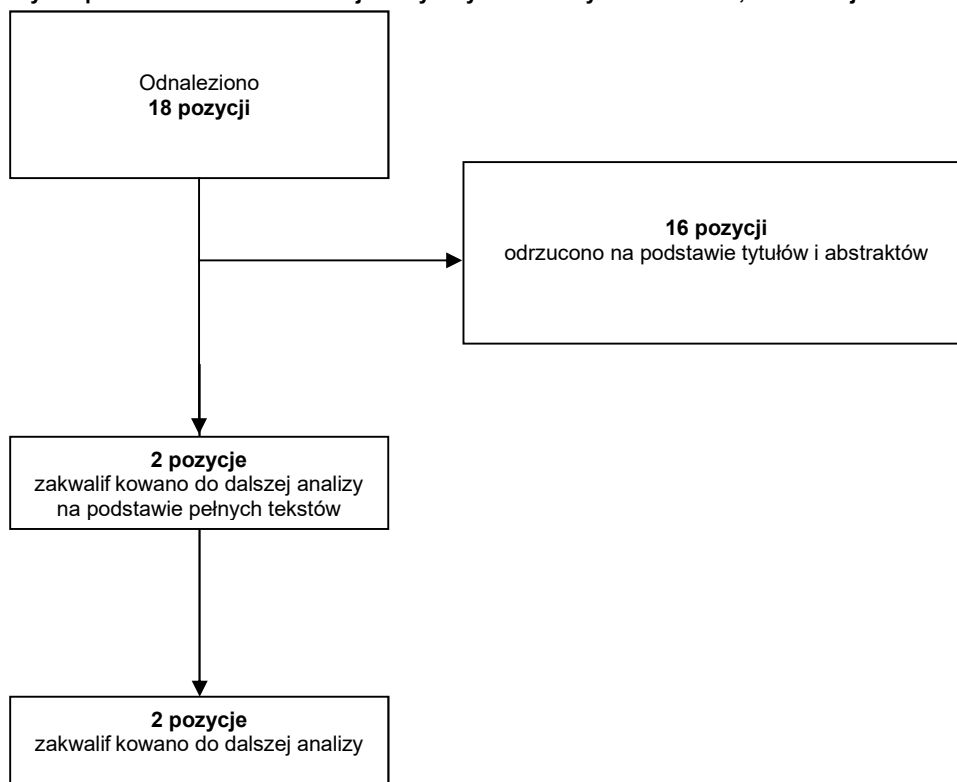
Tabela 122.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz CL

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	PubMed	CL
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	3 039 436	119 603
#2	NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm"	163 954	14 312
#3	pembrolizumab OR MK3475 OR "MK-3475"	2 323	649
#4	Squamous	178 224	7 233
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	13	5

Data ostatniego przeszukania: 25 marca 2018

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 482 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 3 pozycje. Ostatecznie do analizy włączono 2 analizy. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



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

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed [52]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 25 marca 2019 r. Szczegółową strategię wyszukiwania oraz kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 123, Tabela 124).

Tabela 123.
Strategia wyszukiwania publikacji o jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	NSCLC OR "non-small cell lung cancer" OR "non-small cell lung carcinoma" OR "lung cancer" OR "lung carcinoma" OR "lung tumour" OR "lung tumor" OR "lung neoplasm"	163 954
#2	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR sf-36 OR "sf 36" OR sf-6d OR "sf 6d" OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR EORTC OR "EORTC QLQ-C30"	40 465
#3	#1 AND #2	702
Data ostatniego przeszukania: 25 marca 2019		

Tabela 124.

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

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

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono łącznie 702 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie abstraktów przeprowadzono wybór w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów przyjęto 15 publikacji. Dodatkowo włączono 3 publikacje odnalezione w ramach referencji do publikacji uwzględnionych wcześniej w analizie na poziomie pełnych tekstów. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 18 badań odnalezionych w ramach opisywanego przeszukania (Rysunek 2). Finalnie odrzucono 17 badań (Tabela 126), zaś w analizie uwzględniono dane pochodzące z 1 badania, którego wyniki opisano w rozdziale 3.5.1. Szczegółową charakterystykę publikacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 125).

Rysunek 2.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów z NDRP

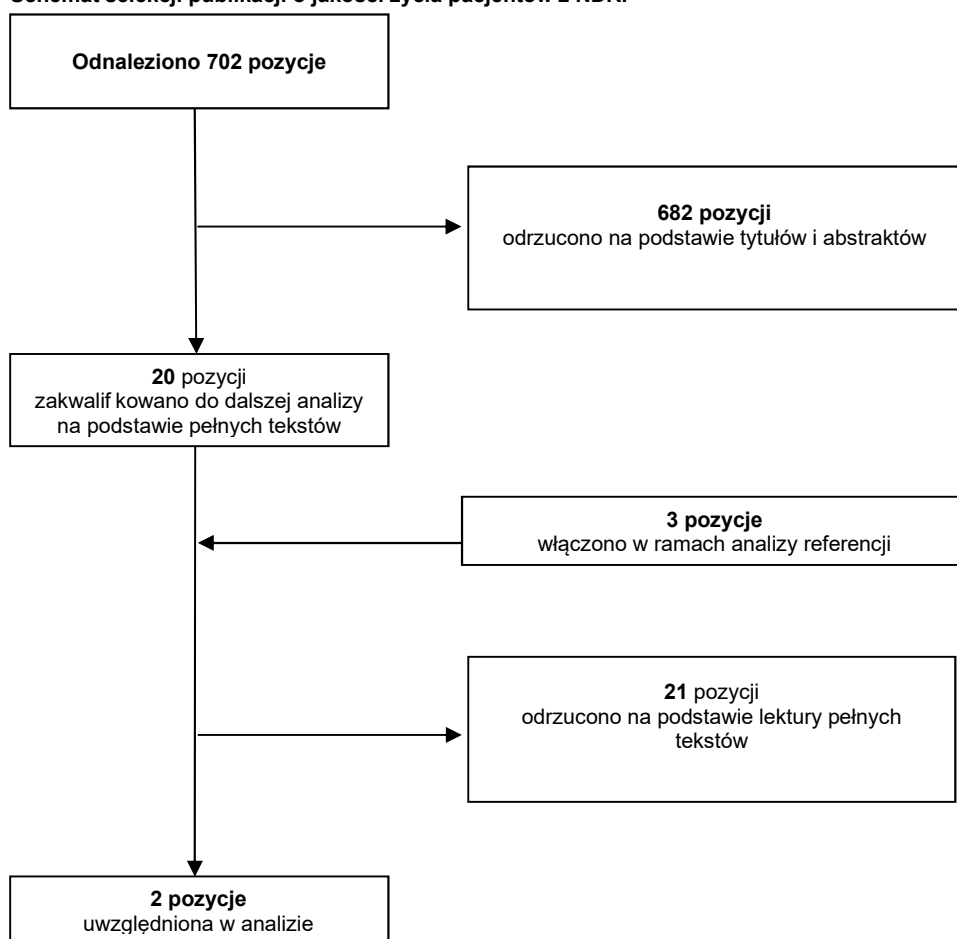


Tabela 125.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

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

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki ^a
Huang 2019 [21]	EQ-5D-3L	Cel: porównanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią za pomocą analizy Q-TWiST Badana grupa: populacja badań KN010 (zaawansowany NDRP, II linia leczenia, ekspresja PD-L1 \geq 1%) oraz KN024 (NDRP stopnia IV, I linia leczenia, ekspresja PD-L1 \geq 50%)	Użyteczności dla I linii NDRP (stopnia IV): PFS bez AE (TWiST): 0,803 PFS z AE (TOX): 0,727 PPS (REL): 0,716

a) Wyniki tylko dla skali EQ-5D

Tabela 126.
Przyczyny odrzucenia publikacji na poziomie analizy pełnych tekstów

Publikacja	Powód odrzucenia
Wood 2019 [54]	Użyteczności nieadekwatne do modelowanych stanów zdrowia
Brønserud 2019 [55]	Brak użyteczności stanów zdrowia
Saranya 2019 [56]	Brak użyteczności stanów zdrowia
Hechtner 2019 [57]	Brak użyteczności stanów zdrowia
Brahmer 2017 [58]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia
Doyle 2008 [59]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>brak stanu progresja choroby</i>
Iyer 2013 [60]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności dla średniego stanu zdrowia oraz wartość użyteczności w dniu badania</i>
Jang 2010 [61]	Inna definicja stanów zdrowia: <i>użyteczności dla stanów bez nawrotu/ nawrót choroby</i>
Khan 2014 [62]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i>
Khan 2016 [63]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>wartości użyteczności bazowe, po 3, 6, 12 miesiącach oraz całkowite</i>
Lal 2015 [64]	Brak poszukiwanych danych
Maric 2016 [65]	Wyniki kwestionariusza SF-36
Nafees 2017 [23]	Niska wiarygodność danych: <i>wartość użyteczności dla stanu progresja równa 0,095</i>
Pickard 2007 [66]	Brak poszukiwanych danych
Sturza 2010 [67]	Artykuł przeglądowy
Tabberer 2007 [68]	Abstrakt
Tramontano 2015 [69]	Brak poszukiwanych danych
Trippoli 2001 [70]	Wyniki kwestionariuszy SF-36, EuroQOL-S.C. oraz EuroQOL-VAS
van den Hout 2006 [71]	Analiza ekonomiczna porównująca dwa rodzaje radioterapii
van Meerbeeck 2001 [72]	Brak poszukiwanych danych
Yang 2013 [73]	Brak użyteczności dla stanów zdrowia: <i>użyteczność w zależności od czasu</i>

A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 127.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa	Użyteczności
Chouaid 2019	Pierwsza linia leczenia NDRP (odległe przerzuty), u pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1≥50%	PEMBR, SoC	PSM, CUA	10 letni, tydzień	Francja, perspektywa systemu ochrony zdrowia	Wyniki w subpopulacji raka płaskonabłonkowego: PEMBR: 1,57 QALY, 2,14 LY SoC: 0,83 QALY, 1,21 LY	4% dla kosztów i efektów zdrowotnych	PFS bez AE: 0,778 PFS z AE: 0,687 PPS: 0,641
Insigna 2019 (publikacja dotycząca modelu oryginalnego)	Zgodna z populacją docelową	PEMBR+CTH, CTH, PEMBR	PSM, CUA	20 letni, tydzień	USA, perspektywa płatnika	Wyniki w populacji ogólnej: PEMBR+CTH: 2,80 QALY, 3,4 LY CTH: 1,41 QALY, 1,76 LY Wyniki w subpopulacji ogólnej z poziomem ekspresji PD-L1≥50%: PEMBR+CTH: 2,72 QALY, 3,22 LY CTH: 1,44 QALY, 1,78 LY PEMBR: 2,72 QALY, 3,31 LY	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Użyteczności wg czasu do zgonu na podstawie badań KN407 oraz KN024, taryfa USA

