

ANALIZA EKONOMICZNA



NIWOLUMAB (OPDIVO®) W SKOJARZENIU Z IPILIMUMABEM (YERVOY®) ORAZ CHEMIOTERAPIĄ W LECZENIU I LINII PRZERZUTOWEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA

Wersja 2.00



Analiza stanowi adaptację dostarczonej przez Zamawiającego analizy ekonomicznej *Cost-effectiveness model for nivolumab plus ipilimumab regimens combined with PDC in the first-line treatment of NSCLC* opracowanej na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb. Model zaadaptowano w zakresie danych kosztowych i tablic trwania życia oraz w celu uwzględnienia zapisów proponowanego programu lekowego dla interwencji ocenianej, polskiej praktyki klinicznej leczenia raka płuca oraz polskich wymogów opracowywania analiz HTA.

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: 26.11.2020 roku

W dniu 1 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.5.2021.KP.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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:

Bristol-Myers Squibb

Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[Redacted text block]

Spisu treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	19
2.8. Koszty	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	20
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	21
2.12. Próg opłacalności	21
2.13. Analiza wrażliwości	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Efektywność interwencji	25
3.2.1. Porównanie badań CheckMate-9LA oraz CheckMate-227	29
3.2.2. Przeżycie całkowite	37
3.2.3. Przeżycie wolne od progresji	42
3.2.4. Podsumowanie	46
3.3. Użyteczności stanów zdrowia	48
3.3.1. Dane z badania CheckMate-9LA	48
3.3.2. Dane z przeglądu literatury	49
3.3.3. Podsumowanie	51
3.4. Zdarzenia niepożądane	51

3.5. Schematy CTH stosowane w leczeniu NDRP	52
3.5.1. I linia leczenia	52
3.5.2. Kolejna linia leczenia.....	53
3.6. Czas trwania leczenia	56
3.6.1. I linia leczenia	56
3.6.2. Kolejna linia leczenia.....	58
3.7. Dawkowanie	58
3.8. Koszty.....	60
3.8.1. Koszty leków	60
3.8.2. Koszty podania	65
3.8.3. Koszt kwalifikacji do leczenia	66
3.8.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby	67
3.8.5. Terapia podtrzymująca PMX.....	69
3.8.6. Koszty kolejnej linii leczenia.....	69
3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	74
3.8.8. Koszty opieki terminalnej	75
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	76
4.1. Założenia.....	76
4.2. Zasada działania	77
4.3. Opcje modelu	77
5. WYNIKI	79
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	79
5.2. Wyniki analizy podstawowej	79
5.2.1. Perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	79
5.2.2. Perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	80
5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości	82
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	87
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	87
6.2. Wyniki.....	90
7. WALIDACJA.....	98
7.1. Walidacja wewnętrzna	98
7.2. Walidacja konwergencji.....	98
7.3. Walidacja zewnętrzna	98
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	99

9. OGRANICZENIA	101
10. DYSKUSJA	102
11. BIBLIOGRAFIA	104
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	108
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	112
ANEKS A	115
A.1. Strategie wyszukiwania.....	115
A.1.1. Analizy ekonomiczne	115
A.1.2. Użyteczności.....	117
A.2. Koszty jednostkowe leków uwzględnione w analizie	119

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike information criterion</i>)
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIC	Kryterium informacyjne Bayesowskie (<i>Bayesian information criterion</i>)
CIS	Cisplatyna
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
CRB	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CTH	Chemioterapia
DCT	Docetaksel
DoT	Czas trwania terapii (<i>Duration of Treatment</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIWO	Niwolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PMX	Pemetreksed (<i>Pemetrexed</i>)
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEER	Źródło statystyk dotyczących chorób nowotworowych w USA (<i>U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results</i>)
TTD	Czas pozostały do zgonu pacjenta (<i>Time to Death</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIN	Winorelbina

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

- **Metodyka**

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii niwolumabem (NIWO) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI) oraz chemioterapią (CTH) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK, nieleczeni uprzednio systemowo. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią porównano z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Analizę ekonomiczną dla porównania z CTH przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz dodatkowo, analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na dostarczonym przez Zamawiającego globalnym modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Adaptowany model umożliwia modelowanie przebiegu choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym za pomocą 3-stanowego modelu opracowanego przy zastosowaniu techniki podziału czasu (ang. *partitioned survival model*).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa NIWO + IPI + CTH oraz CTH zaczerpnięto z badań CheckMate-9LA oraz CheckMate-227. Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych z badania CheckMate-9LA. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące: koszty interwencji i komparatorów, koszty podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnej linii oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym, a ich zakres obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER), ceny progowe dla NIWO i IPI. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności

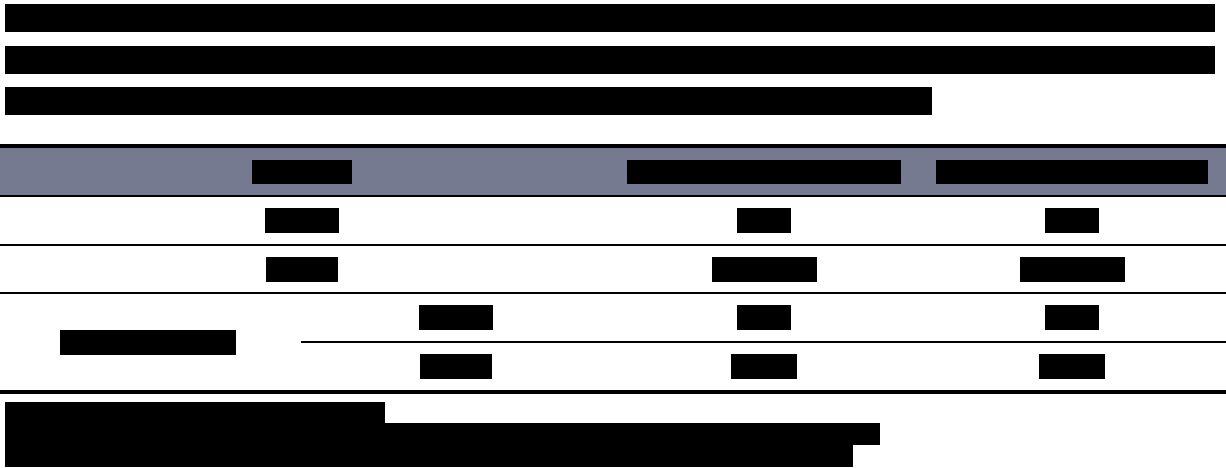
przyjęto na poziomie 155 514 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

- **Wyniki**

[Redacted content]

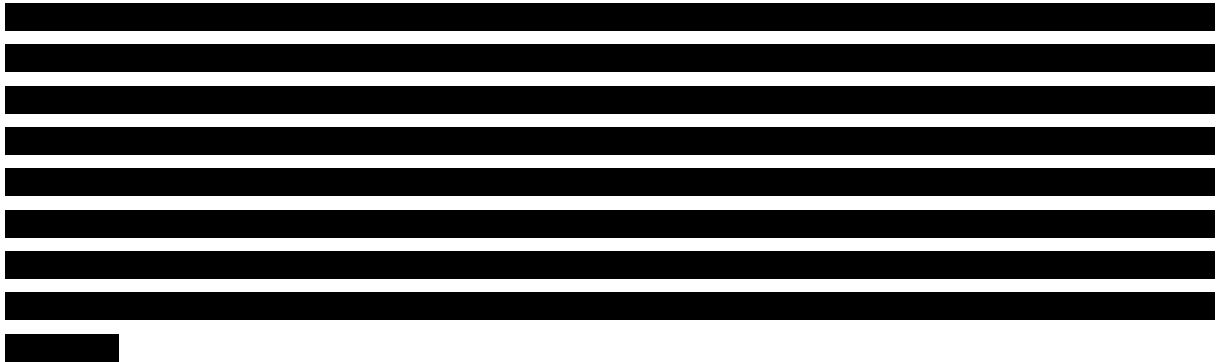
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]



The table content is completely redacted with black bars. Only a header row is partially visible, showing three columns with redacted text.

• **Wnioski końcowe**



The text under the heading 'Wnioski końcowe' is completely redacted with black bars.

Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów w II linii leczenia NDRP. Dostępne obecnie w Polsce opcje terapii raka płuca nie zaspokajają potrzeb pacjentów – dostępne leczenie pierwszej linii NDRP obejmuje pembrolizumab w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz chemioterapię standardową w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 50%. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego ich układ odpornościowy do walki z nowotworem.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania terapii niwolumabem (NIWO, produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (IPI, produkt leczniczy Yervoy®) oraz chemioterapią (CTH) w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. *epidermal growth factor receptor*) oraz rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

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

Populacja

Dorośli pacjenci z:

- przerzutowym (IV stadium zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, oraz
- brakiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego, oraz
- brakiem mutacji w genie EGFR kwalifikujących do leczenia inhibitorami EGFR i brakiem translokacji w genie ALK kwalifikujących do leczenia inhibitorami ALK.

Interwencja

Niwolumab dodany do ipilimumabu i dwóch cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny (NIWO + IPI + CTH) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem.

Komparatory

Chemioterapia standardowa złożona z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i leku III generacji (pemetreksed / paklitaksel / winorelbina / gemcytabina / docetaksel / etopozyd).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*),
- lata życia (LY, ang. *Life Years*),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),

- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER, ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER,

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W analizie klinicznej wykazano, że terapia NIWO + IPI + CTH cechuje się wyższą skutecznością niż CTH w zakresie poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania u pacjentów z NDRP w IV stopniu zaawansowania, bez obecności mutacji EGFR lub rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio terapią systemową. Profil bezpieczeństwa terapii NIWO + IPI + CTH uznano za akceptowalny, a stosowanie terapii NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH nie obniża jakości życia chorych, lecz przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia definitywnego pogorszenia stanu zdrowia pacjentów.

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. Warunki dopuszczające zastosowanie analizy minimalizacji kosztów określone w wytycznych AOTMiT (wykazanie równorzędności klinicznej porównywanych interwencji lub brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji z komparatorem) nie są spełnione w niniejszej analizie. Również rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], wskazuje, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną.

W świetle wyników opracowanej analizy klinicznej, tj. wyższej skuteczności NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH, analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*) i analizy kosztów-efektywności (CEA, *cost-effectiveness analysis*).

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane bezpośrednie porównujące NIWO + IPI + CTH vs CTH, które zależnie od typu histologicznego NDRP obejmowało karboplatynę lub cisplatinę w skojarzeniu z pemetrekselem (u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP) i karboplatynę w skojarzeniu z paklitakselem (u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP).

Komparator uwzględniony w niniejszej analizie obejmuje – obok wskazanych schematów – również inne schematy chemioterapeutyczne oparte na platynach (winorelbinę, gemcytabinę, paklitaksel, pemetreksed, docetaksel oraz etopozyd), które jednak cechują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu pacjentów z populacji docelowej [1]. Wyniki tego badania można zatem odnosić także do porównania terapii NIWO + IPI + CTH z CTH, obejmującą różne chemioterapie oparte na platynach we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art.13 ust. 3 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 w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

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

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

gdzie *L* oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś *K* dla ramienia komparatora.

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 niniejszej analizie oceniana interwencja to NIWO + IPI + CTH, a wynik ICUR na poziomie proggu opłacalności osiągnięty może być potencjalnie przez zmianę ceny wyłącznie NIWO, wyłącznie IPI, bądź też obu leków jednocześnie. W związku z tym uwzględniono wspomniane 3 warianty kalkulacji cen progowych, przy czym w wariancie zakładającym modyfikację cen NIWO i IPI jednocześnie założono, że zmiana procentowa cen obu leków względem cen wnioskowanych jest taka sama. Ponadto dla NIWO uwzględniono w 2 linii terapii w ramieniu komparatora założono, że cena leku jest taka sama jak w ramieniu interwencji (zarówno z RSS jak i bez RSS), i nie podlega modyfikacjom w przypadku wyznaczania ceny progowej.

2.2. Struktura modelu

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o dostarczony przez Zamawiającego model ekonomiczny [6], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i modyfikację zakresu uwzględnionych obliczeń, w tym uzupełnienie ich o kalkulacje ceny progowej zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [7]. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Poza powyższymi uzupełnieniami nie ingerowano w strukturę modelu, tj. kod programu oraz formuły zastosowane w obliczeniach.

Zastosowany model ekonomiczny umożliwia modelowanie przebiegu choroby oraz kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *Area Under the Curve*) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia:

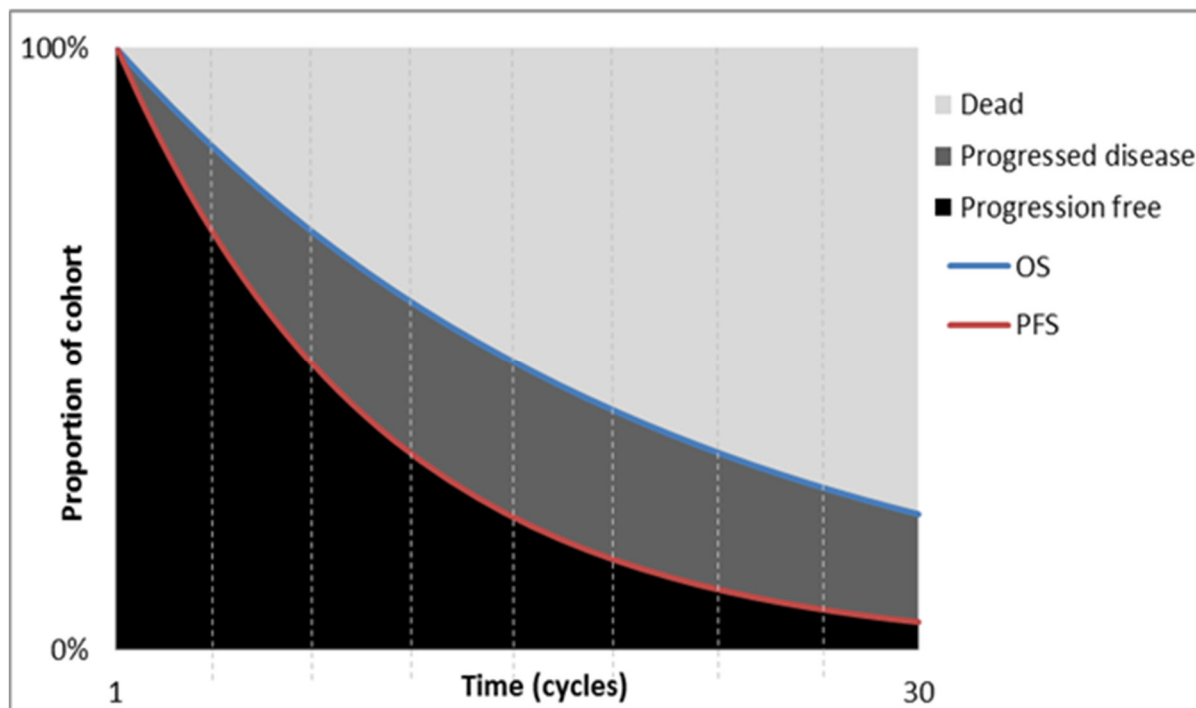
- „brak progresji choroby” (*progression-free*),
- „progresja choroby” (*progressed disease*),
- „zgon” (*death*).

Zastosowana struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu chorób nowotworowych, jest zgodna z przebiegiem analizowanej jednostki chorobowej i umożliwia odzwierciedlenie stosowanej praktyki klinicznej.

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przypisywane jest do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu. Odsetek pacjentów przebywających w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia

wolnego od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. *Overall Survival*) wyznaczonych w dożywotnim horyzoncie czasowym. W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty.

Rysunek 1.
Struktura 3-stanowego modelu *partitioned survival*



Wśród pacjentów przebywających w stanie „brak progresji choroby” za pomocą krzywej parametrycznej określonej dla czasu trwania terapii (DoT, ang. *Duration of Treatment*) wyznaczany jest odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji.

Model został zaimplementowany w programie Microsoft Excel (Office 365). Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz. 3.8) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.3).

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy określono zgodnie z zapisami programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” zmodyfikowanymi tak, aby program ten obejmował finansowanie ze środków publicznych terapii NIWO + IPI + CTH.

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów z:

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

9.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie uwzględniono porównanie terapii skojarzonej NIWO (produkt leczniczy Opdivo®), IPI (produkt leczniczy Yervoy®) i CTH stosowanej w ramach programu lekowego z CTH, obejmującą różne schematy chemioterapeutyczne oparte na platinach.

W analizie przyjęto dawkowanie leków stosowanych w obrębie schematu NIWO + IPI + CTH zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych (ChPL), tj. NIWO w formie dożylniej (NIWO i.v.) w dawce 360 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z IPI w formie dożylniej (IPI i.v.) w dawce 1 mg/kg co 6 tyg. oraz 2 cykle CTH co 3 tyg. Założono, zgodnie z ChPL, że leczenie NIWO + IPI + CTH należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby.

Dawkowanie leków stosowanych w ramach chemioterapii systemowej określono na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku [8].

Szczegółowy opis przyjętych założeń dotyczących dawkowania leków i długości terapii przedstawiono w rozdziale 3.6 i 3.7, natomiast opis stosowanych schematów został przedstawiony w rozdziale 3.5.

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz pacjentów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT możliwe jest uwzględnienie tylko perspektywy płatnika, gdy nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki lub gdy jest ono znikome. Kosztami różnicującymi wyniki z perspektywy NFZ oraz łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki są koszty leków dodatkowych (kortykosteroidów, kwasu foliowego i witaminy B12) stosowanych podczas terapii z zastosowaniem PMX. Uwzględnione dla tej kategorii koszty pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów ponoszonych na leczenie analizowanej jednostki chorobowej i uwzględnienie ich pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki (w przypadku ich uwzględnienia całkowite koszty inkrementalne są niższe o 0,02% w odniesieniu do odpowiednich wyników z perspektywy NFZ). W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, uznając obie perspektywy za zbieżne. W pliku obliczeniowym istnieje możliwość wygenerowania wyników z perspektywy NFZ + pacjent.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywotniemu (estymowane przeżycie pacjentów leczonych NIWO + IPI + CTH po 25 latach wynosi 3,5%, a pacjentów leczonych CTH jest mniejsze niż 1%).

Dożywotni 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].

Brak jest przesłanek, które uzasadniałyby uwzględnienie w analizie krótszego niż dożywotni horyzont czasowy. Co więcej, w przypadku analizowanej jednostki chorobowej im krótszy jest uwzględniony horyzont czasowy analizy, tym większemu zniekształceniu ulegają oszacowane koszty i efekty leczenia z zastosowaniem porównanych interwencji i w konsekwencji tym mniej wiarygodne są wnioski płynące z analizy. Niemniej jednak, w celu spełnienia formalnych wymogów opracowania analiz HTA zawartych w wytycznych AOTMiT [3] w ramach analizy wrażliwości (scenariusz H) przetestowano wpływ analizowanego parametru na wyniki analizy i uwzględniono 10-letni horyzont czasowy.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badania klinicznego uwzględnionego w analizie klinicznej [2]. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące efekty kliniczne:

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

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównanych interwencji zaczerpnięto z badania CheckMate-9LA porównującego NIWO w skojarzeniu z IPI i CTH opartą na związkach platyny z CTH oraz z badania CheckMate-227 [9–12]. Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględniono wyniki badania CheckMate-9LA włączonego do analizy klinicznej oraz przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań oraz przyjętych założeń przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz w aneksie (rozdz. A.1).

Źródła danych, które wykorzystano w analizie oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Efektywność interwencji	Badanie CheckMate-9LA, badanie CheckMate-227
Użyteczności	Badanie CheckMate-9LA, Chouaid 2013
Zdarzenia niepożądane	Badanie CheckMate-9LA

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na zaawansowany wiek chorych (średni wiek wynosi 63,7 lat) i skutkujący tym znikomy wpływ choroby na produktywność pacjentów.

Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii,
- koszty terapii podtrzymującej PMX,

- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie oraz wartości przyjęte w analizie podstawowej zawarto w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Dane Zamawiającego, ikarPro [13], Obwieszczenie MZ [14]
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 162/2019/DGL [15], Zarządzenie Nr 180/2019/DGL [16]
Koszty kwalifikacji i monitorowania terapii	Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ [17], Statystyka JGP [18], Zarządzenie Nr 180/2019/DGL [16], Zarządzenie Nr 162/2019/DGL [15]
Koszty terapii podtrzymującej PMX	ikarPro [13], Zarządzenie Nr 180/2019/DGL [16]
Koszty kolejnej linii leczenia	Przetargi [19–24], Zarządzenie Nr 162/2019/DGL [15]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Statystyki JGP [18], Ługowska 2012 [25], GUS [26]
Koszty opieki terminalnej	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ [27], Informator o umowach [28]

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono zawarcie porozumienia z Ministerstwem Zdrowia w zakresie mechanizmu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), dzięki któremu obniżony zostanie koszt terapii NIWO + IPI + CTH. W analizie uwzględniono ceny Opdivo® i Yervoy® zaproponowane w umowie załączonej do wniosku refundacyjnego. Szczegółowe dane dotyczące wyceny niwolumabu i ipilimumabu uwzględnionej w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.8.1.1, 3.8.1.2.

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, zgodnie z zapisami wytycznych AOTMiT, przeprowadzono obliczenia przy braku uwzględnienia dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu 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 przez pierwsze 28 tygodni długość cyklu wynosi 1 tydzień, a następnie zostaje wydłużona do 4 tygodni, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego zależny od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z np. 12 pkt 13 oraz np. 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 np. 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 **155 514 zł** [29].

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, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*) 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 (kwadrat) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 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, odchylenie standardowe wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, lub w przypadku braku odpowiednich danych, przyjęto wartość 10%):

- dla średniej masy ciała oraz powierzchni ciała przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny, uwzględniający korelację między parametrami; przyjęcie takiego rozkładu pozwala na łączne modelowanie współczynników regresji z uwzględnieniem współzależności między nimi;
- dla odsetka kobiet, odsetka pacjentów, u których występują zdarzenia niepożądane oraz użyteczności przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; 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.

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,
- charakterystyk początkowych pacjentów,
- efektywności interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów.

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

3. Dane źródłowe

Założenia modelu były konsultowane przez jego autorów podczas panelu ekspertów, w którym uczestniczyli specjaliści (KOLs, ang. *key opinion leaders*) w dziedzinie HTA. W dalszej części dokumentu poglądy wyrażone przez wspomnianych ekspertów określane będą skrótowo jako opinie ekspertów. W przypadku, gdy w niniejszym dokumencie przytaczane będą opinie wyrażane przez polskich ekspertów z zakresu onkologii, ankietowanych celem określenia polskiej praktyki w zakresie leczenia NDRP, będzie to wyraźnie zaznaczone.

3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyka populacji została określona na podstawie danych z badania CheckMate-9LA. W analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek pacjentów i odsetek kobiet – parametr uwzględniony w analizie OS,
- masa ciała – parametr determinujący wielkość dawki ipilimumabu stosowanego w schemacie NIWO + IPI + CTH,
- powierzchnia ciała pacjentów – parametr determinujący wielkość dawek leków stosowanych w ramach chemioterapii.

Wartości uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiano poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Charakterystyki początkowe

Parametr	Wartość	Źródło danych
Wiek	63,7 lat	CheckMate-9LA
Odsetek kobiet	29,9%	
Masa ciała	72,33 kg	
Powierzchnia ciała	1,844 m ²	

Ponieważ masa ciała pacjentów determinuje wielkość dawki ipilimumabu stosowanego w schemacie NIWO + IPI + CTH, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości dla tego parametru przyjmując zakres zmienności równy $\pm 20\%$ (scenariusze M-1, M-2). W modelu istnieje również możliwość zmiany powierzchni ciała pacjentów, jednak parametr ten wpływa wyłącznie na wielkość dawek leków stosowanych w ramach chemioterapii i ma znikomy wpływ na wyniki analizy.

3.2. Efektywność interwencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

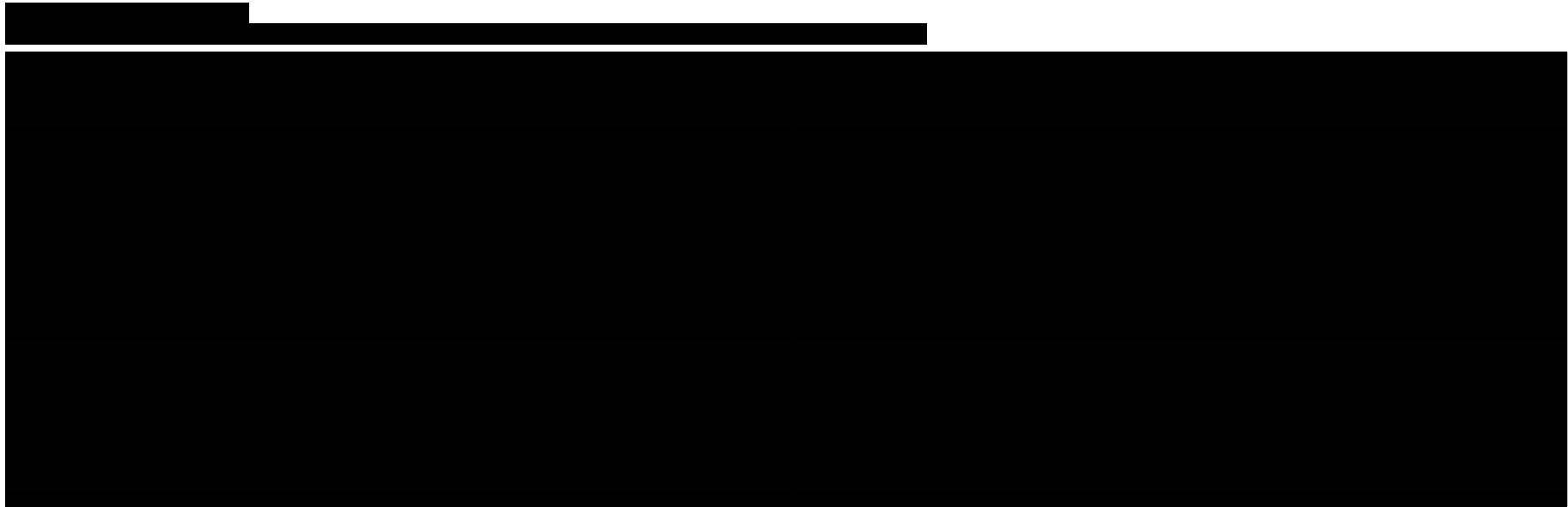
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted Table Content]







[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted 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 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]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

3.3.1. Dane z badania CheckMate-9LA

W analizie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane pacjenckie z badania CheckMate-9LA. W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia (stan „brak progresji choroby” i stan „po progresji choroby”). Dodatkowo w oryginalnym modelu umożliwiono przeprowadzenie obliczeń w oparciu o wartości użyteczności zdefiniowane w zależności od czasu pozostałego do zgonu pacjenta (TTD, ang. *time to death*) (a nie w oparciu o stan zdrowia pacjenta).

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia (dane z 12 miesięcy) uzyskano za pomocą kwestionariusz EQ-5D-3L. Uwzględniono użyteczności przy zastosowaniu polskich norm otrzymane od Zamawiającego [32]. Wartości użyteczności zostały wyznaczone w różnych wariantach obliczeniowych:

- w zależności od zastosowanej interwencji (Tabela 21),
- bez rozróżnienia na stosowane leczenie (Tabela 22Tabela 23).

Tabela 21.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od zastosowanego leczenia, normy polskie

Terapia	Średnia użyteczność	95% CI
Brak progresji choroby		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■
Progresja choroby		
NIWO + IPI + CTH	■	■
CTH	■	■

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia bez rozróżniania interwencji, normy polskie

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	95% CI
Brak progresji choroby	■	■
Progresja choroby	■	■

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości użyteczności oszacowanych w zależności od czasu do zgonu. Czas do zgonu podzielono na następujące przedziały: co najmniej 52 tygodnie, 27-52 tygodni, 5-26 tygodni oraz poniżej 4 tygodni. Zgodnie z oczekiwaniami, im dłuższy czas do zgonu, tym wyższa użyteczność. Wartości użyteczności w zależności od czasu do zgonu z rozróżnieniem stosowanej interwencji oraz bez rozróżnienia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Wartości użyteczności zależne od czasu do zgonu – analiza wrażliwości

TTD	Średnia użyteczność bez rozróżniania interwencji (95% CI)	Średnia użyteczność z rozróżnieniem interwencji (95% CI)	
		NIWO + IPI + CTH	CTH
> 52 tygodni	██████████	██████████	██████████
27-52 tygodni	██████████	██████████	██████████
5-26 tygodni	██████████	██████████	██████████
≤ 4 tygodnie	██████████	██████████	██████████

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności uzależnione od stanów zdrowia i zastosowanego leczenia (Tabela 21). Porównanie dopasowania poszczególnych modeli użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24). Im mniejsza wartość AIC/BIC, tym lepsze dopasowanie modelu.

Tabela 24.
Użyteczności zależne od progresji choroby i czasu do zgonu, normy polskie – dopasowanie modeli

Model	Model bez rozróżniania interwencji		Model z rozróżnieniem interwencji		
	AIC	BIC	AIC	BIC	p – wartość
Progresja choroby	████	████	████	████	████
TTD	████	████	████	████	████

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości użyteczności uzależnionych od stanów zdrowia oszacowanych bez względu na zastosowane leczenie (Tabela 22, scenariusz U-1) oraz z rozróżnieniem interwencji w zależności od czasu do zgonu (Tabela 23, scenariusz U-2).

3.3.2. Dane z przeglądu literatury

Na potrzeby analizy posłużono się przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (przegląd przeprowadzony w 25 marca 2019 roku oceniony pozytywnie przez AOTMiT). Wskazanie jest podobne do analizowanego w niniejszej analizie [33]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda przeglądu systematycznego 18 publikacji spełniło kryteria włączenia. Ostatecznie do analizy włączono 2 badania raportujące użyteczności w NDRP: Chouaid 2013 [34] oraz Huang 2019 [35].

Publikacja **Chouaid 2013** dotyczyła 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 25).

Tabela 25.
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 metody 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 prezentowane w publikacji Huang 2019 (Tabela 26).

Tabela 26.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – Huang 2019

Publikacja	Populacja	Stan zdrowia (oznaczenie z publikacji)	Użyteczność (95% CI)
Huang 2019	Badanie KN024	Brak progresji choroby bez AE	0,803 (0,789–0,816)
		Brak progresji choroby z AE	0,727 (0,700–0,755)
		Progresja choroby	0,716 (0,690–0,742)

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestaw użyteczności przedstawiony w publikacji Chouaid 2013 (scenariusz U-3). Ze względu na fakt, iż wyniki inkrementalne analizy w zakresie QALY uzyskane z uwzględnieniem danych z badania Huang 2019 mieszczą się pomiędzy wartościami uzyskanymi dla danych z publikacji Chouaid 2013 oraz badania CheckMate-9LA, odstąpiono od testowania ich wpływu na wyniki analizy.

3.3.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zamieszczono podsumowanie założeń dotyczących użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Tabela 27.
Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Stan zdrowia	NIWO + IPI + CTH	CTH	Źródło danych
Podstawowy	Brak progresji choroby	■	■	Badanie CheckMate-9LA
	Progresja choroby	■	■	
U-1	Brak progresji choroby	■	■	Badanie CheckMate-9LA
	Progresja choroby	■	■	
U-2	TTD > 52 tygodni	■	■	Badanie CheckMate-9LA
	TTD 27-52 tygodni	■	■	
	TTD 5-26 tygodni	■	■	
	TTD ≤ 4 tygodnie	■	■	
U-3	Brak progresji choroby	0,71	0,71	Chouaid 2013
	Progresja choroby	0,67	0,67	

3.4. Zdarzenia niepożądane

W niniejszej analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych stopnia 3., 4. lub 5. występujące u ≥10% pacjentów w ramieniu NIWO + IPI + CTH lub CTH. Zgodnie z analizą kliniczną [2] kryteria te spełniają dwa zdarzenia niepożądane – anemia i neutropenia. Poniżej przedstawiono dane dotyczące ich częstości występowania uwzględnione w modelu (Tabela 28).

Tabela 28.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	NIWO + IPI + CTH, n/N (%)	CTH, n/N (%)
Anemia	29/358 (8%)	61/349 (17%)
Neutropenia	25/358 (7%)	34/349 (10%)

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

W modelu istnieje możliwość uwzględnienia spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia co najmniej 3. W analizie podstawowej wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w zależności od zastosowanego leczenia, co oznacza, że wartości te uwzględniają

możliwy spadek w związku z występowaniem AE. Celem uniknięcia podwójnego naliczania spadków użyteczności w analizie podstawowej nie uwzględniono dodatkowego wpływu występowania zdarzeń niepożądanych na wartość przeżycia skorygowanego jakością. W analizie wrażliwości (scenariusz U-1, U-3) uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem AE. Wykorzystano dane uwzględnione przez autorów modelu, ustalone w oparciu o przegląd literatury. Uwzględniony spadek użyteczności związany z wystąpieniem anemii oraz neutropenii zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Anemia	-0,125
Neutropenia	-0,460

3.5. Schematy CTH stosowane w leczeniu NDRP

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

3.6. Czas trwania leczenia

3.6.1. I linia leczenia

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (PL) stosowanie nivolumabu i ipilimumabu w połączeniu z dwoma cyklami chemioterapii jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak nie dłużej niż przez 24 miesiące. Analogiczne kryteria stosowania NIWO + IPI + CTH uwzględniono w badaniach klinicznych stanowiących źródło danych o skuteczności porównywanych terapii. Zarówno czas trwania leczenia NIWO + IPI + CTH, jak i CTH, określono zgodnie z przebiegiem krzywych czasu trwania leczenia (DoT, ang. *duration of treatment*) z badania CheckMate-9LA. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i DoT dla NIWO + IPI + CTH oraz CTH zamieszczono na wykresach poniżej.

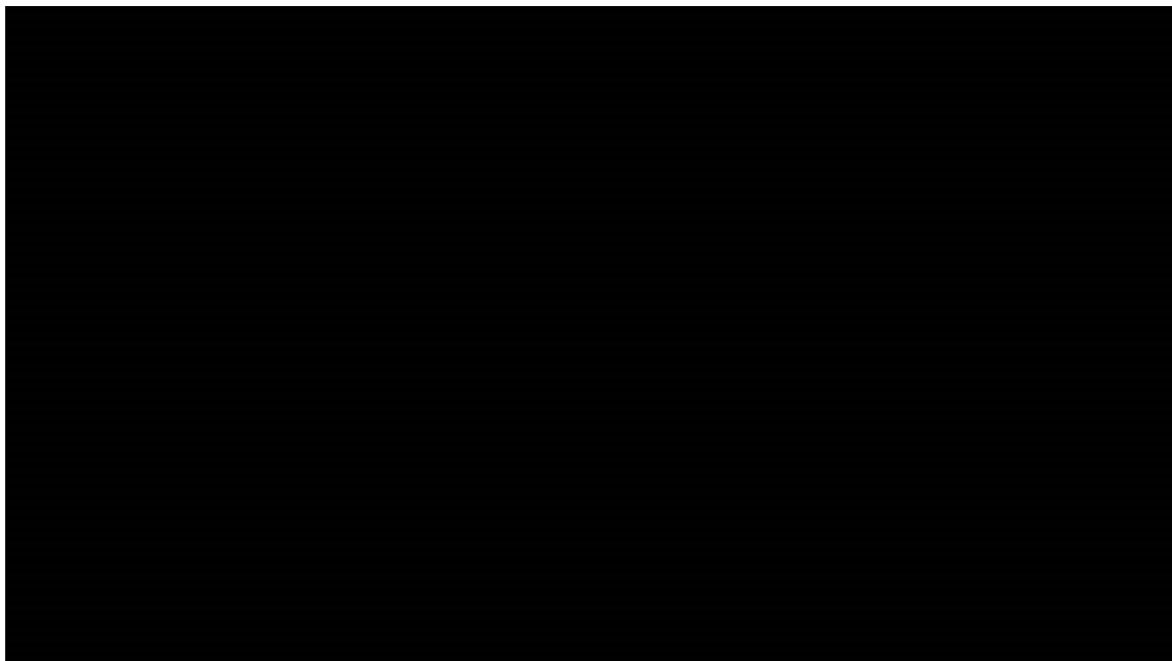
Krzywa PFS dla NIWO + IPI + CTH przebiega powyżej krzywej DoT, co oznacza, że część pacjentów mogła zakończyć leczenie przed wystąpieniem progresji choroby. Po 24 miesiącach można zaobserwować gwałtowny spadek krzywej DoT, co jest związane z przerywaniem leczenia po 2 latach zgodnie z protokołem badania.

Wykres 12.
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz DoT dla NIWO + IPI + CTH



Dla CTH krzywa DoT również przebiega poniżej krzywej PFS, co z jednej strony jest związane z zakończeniem leczenia przez pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym po otrzymaniu 4 cykli chemioterapii, a z drugiej strony może być związane z przerwaniem leczenia z powodu toksyczności terapii. Jedynie pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym mogli otrzymywać pemetreksed do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Wykres 13.
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz DoT dla CTH



W analizie podstawowej wykorzystano bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera do określenia czasu trwania leczenia. Ze względu na ograniczenia czasu trwania leczenia w PL do maksymalnie 24 miesięcy odstępiono od ekstrapolacji krzywych na dłuższy okres. Proporcjonalnie do czasu trwania terapii naliczane są koszty terapii NIWO + IPI + CTH oraz koszty terapii CTH.

3.6.2. Kolejna linia leczenia

Średni czas trwania terapii stosowanych w II linii zaczerpnięto z modelu oryginalnego, w którym czas ten wyznaczono w oparciu o dane z analizy ekonomicznej dla NIWO przeprowadzonej dla pacjentów z uprzednio leczonym NDRP w IV stadium lub nawrotowym NDRP na podstawie danych z badań CheckMate-057 i CheckMate-017. Czas trwania leczenia na potrzeby analizy wyznaczono jako pole pod krzywą czasu leczenia w okresie do 2 lat od rozpoczęcia terapii. W przypadku terapii immuno-onkologicznych uwzględniono dane dla niwolumabu, w przypadku chemioterapii – dane dla docetakselu.

Tabela 36.
Parametry dotyczące stosowania kolejnej linii leczenia

Schemat	Średni czas trwania leczenia (miesiąc)	
	Analiza podstawowa	Scenariusz K-1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) DCT, GEM, WIN, WIN+CIS, WIN+CRB, GEM+CIS, GEM+CRB, PAC+CIS, PAC+CRB, DCT+CIS, DCT+CRB, etopozyd+CIS, etopozyd+CRB

3.7. Dawkowanie

Dawkowanie NIWO w skojarzeniu z IPI i CTH określono na podstawie ChPL [39].

Dawkowanie leków składających się na standard postępowania w niniejszej analizie określono bazując głównie na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku [8], ponieważ zawierają one zalecenia ukierunkowane na terapię NDRP w IV stadium zaawansowania, co najlepiej odpowiada definicji populacji docelowej. W przypadku karboplatyny dawkę można obliczyć z zastosowaniem tzw. wzoru Calverta jako iloczyn docelowego poziomu AUC oraz poziomu GFR

(glomerular filtration rate) pacjenta. Zalecenia PTOK 2013 wskazują docelowo AUC6, jednak z uwagi na brak danych o poziomie GFR w populacji docelowej, nie można ustalić jednoznacznie dawki karboplatyny. Przyjęto zatem dawkę 685 mg za autorami oryginalnego modelu. Dawkowanie niwolumabu, nintedanibu oraz atezolizumabu określono na podstawie charakterystyk produktu leczniczego [39–41]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 37).

Tabela 37.
Dawkowanie leków zastosowane w analizie

Substancja czynna	Postać	Dawka	Jednostka	Schemat dawkowania
Nintedanib	IV	400	mg	Dni 2.-21. w 3 tygodniowym cyklu
Niwolumab (w skojarzeniu)	IV	360	mg	Raz na 3 tygodnie
Niwolumab w monoterapii	IV	240	mg	Raz na 2 tygodnie
Ipilimumab (w skojarzeniu)	IV	1	mg/kg	Raz na 6 tygodni
Atezolizumab	IV	1200	mg	Raz na 3 tygodnie
Gemcytabina	IV	1250	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Paklitaksel	IV	200	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Cisplatyna^a	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Karboplatyna	IV	685	mg	Raz na 3 tygodnie
Docetaksel	IV	75	mg/m ²	Raz na 3 tygodnie
Winorelbina (w monoterapii)	IV	25	mg/m ²	Raz na tydzień
Winorelbina (w skojarzeniu)	IV	25	mg/m ²	Dzień 1. oraz 8. w 3 tygodniowym cyklu
Etopozyd	IV	100	mg/m ²	w dniach 1, 2 i 3 co 3 tygodnie

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

W przypadku stosowania DCT oraz PMX zaleca się podanie dodatkowej premedykacji. W terapii DCT stosuje się dodatkowo doustny kortykosteroid w dawce 16 mg na dobę, zaś w przypadku PMX w dawce równoważnej 4 mg deksametazonu podawanego doustnie 2 razy na dobę. Podanie deksametazonu powinno nastąpić w dniu poprzedzającym zastosowanie DCT lub PMX, w dniu zastosowania leku oraz w dniu następnym [42–46]. Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci przyjmujący PMX powinni również otrzymać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i witaminę B12. Zgodnie z ChPL dla pemetreksedu kwas foliowy i witamina B12 powinny być przyjmowane nie tylko podczas stosowania PMX, ale również przed pierwszą dawką i po podaniu ostatniej dawki PMX [42–46]. Ze względu na strukturę pliku obliczeniowego w analizie nie uwzględniono dodatkowego dawkowania kwasu foliowego i witaminy B12 przed rozpoczęciem terapii PMX oraz po zakończeniu leczenia PMX. Ze względu na znikome koszty dodatkowej premedykacji założenie to nie wpływa na wyniki przeprowadzonej analizy.

Schematy dawkowania substancji pomocniczych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

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

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

3.8. Koszty

3.8.1. Koszty leków

3.8.1.1. Niwolumab

[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]

3.8.1.2. Ipilimumab

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.8.1.3. Koszty chemioterapii

W ramach niniejszej analizy zostały uwzględnione ceny następujących leków chemioterapeutycznych: winorelbiny (WIN), gemcytabiny (GEM), paklitakselu (PAC), cisplatyny (CIS), pemetreksedu (PMX), karboplatyny (CRB), docetakselu (DCT) oraz etopozydu.

Wykorzystując charakterystyki produktów leczniczych [42–66] oraz wytyczne PTOK [8] określono dawkowanie poszczególnych schematów CTH uwzględnionych w analizie (por. rozdz. 3.7). W obliczeniach uwzględniono średnią powierzchnię ciała pacjentów z NDRP równą 1,84 m² (rozd. 3.1). Dawkowanie leków zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Dawkowanie leków w schematach

Substancja	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka	Jednostka	Całkowita dawka [mg]
WIN		2	25	mg/m ²	46
GEM		2	1250	mg/m ²	2 305
PAC		1	200	mg/m ²	369
PMX		1	500	mg/m ²	922
DCT	3	1	75	mg/m ²	138
CIS		1	75	mg/m ²	138
CRB		1	685	mg	685
Etopozyd		3	100	mg/m ²	184

WIN – winorelbina, GEM – gemcytabina, PAC – paklitaxel, PMX – pemetreksed, DCT – docetaxel, CIS – cisplatyna, CRB – karboplatyna,

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

Koszty jednostkowe poszczególnych opakowań substancji czynnych uwzględnionych w analizie przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

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

Tabela 42.
Koszt leków (średnia z okresu 09.2019-08.2020) stosowanych w schematach CTH

Substancja czynna	Średni koszt za mg [zł]
Gemcytabina	0,05 zł
Paklitaksel	0,37 zł
Pemetreksed	0,50 zł
Cisplatyna	0,53 zł
Karboplatyna	0,23 zł
Docetaksel	0,78 zł
Winorelbina	2,12 zł
Etopozyd	0,17 zł

3.8.1.4. Koszty leków dodatkowych

W przypadku terapii z zastosowaniem PMX, przez 3 dni począwszy od dnia przed rozpoczęciem podawania PMX, należy dodatkowo zastosować lek z grupy kortykosteroidów. W analizie przyjęto, że pacjenci otrzymują deksametazon (szczegóły dotyczące dawkowania deksametazonu zamieszczono w rozdziale 3.7). Ponadto, w celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci otrzymujący PMX powinni również otrzymywać suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy i podawaną domięśniowo witaminę B12.

Koszt jednostkowy deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [14]. Koszty jednostkowe poszczególnych opakowań substancji czynnych przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Koszt kwasu foliowego oraz witaminy B12 zaczerpnięto z portalu Medycyna Praktyczna [67], ze względu na fakt, iż substancje te nie są refundowane w leczeniu NDRP. W związku z dopuszczalną dawką kwasu foliowego określoną w ChPL [42–46], do wyznaczenia kosztu jednostkowego wybrano tylko te opakowania leku, w których dawka nie przekracza 1 mg. Z danych zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna wynika, że poza opakowaniem witaminy B12 zawierającym 5 ampułek po 1 mg dostępne jest również opakowanie zawierające 10 ampułek po 0,1 mg, co oznacza, że pacjent musiałby otrzymać 10 zastrzyków celem zapewnienia mu zalecanej dawki leku. W związku z tym w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt opakowania zawierającego 5 ampułek. Średni koszt za mg wymienionych substancji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Cena detaliczna	Koszt NFZ / mg	Koszt pacjenta / mg
Kwas foliowy					
Folacid 0,4	0,4 mg	30 tabl.	7,70 zł		
Folica	0,4 mg	30 tabl.	6,70 zł		
Folik	0,4 mg	30 tabl.	11,13 zł		
Folik	0,4 mg	60 tabl.	17,58 zł		
Folik	0,4 mg	90 tabl.	23,55 zł	0,00 zł	0,74 zł
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	30 tabl.	3,55 zł		
Kwas foliowy 400 µg APTEO	0,4 mg	90 tabl.	9,29 zł		
ActiFolin	0,8 mg	30 tabl.	13,10 zł		
FolActivin	0,4 mg	30 tabl.	13,10 zł		
Witamina B12					
Vitaminum B12 WZF	500 mcg / ml	5 amp. 2 ml	8,24 zł	0 zł	1,65 zł

Poniżej (Tabela 44) przedstawiono tygodniowy koszt leków dodatkowych w przypadku terapii z uwzględnieniem DCT i PMX.

Tabela 44.
Koszty leków dodatkowych - dane uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ + pacjent	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
Docetaksel			
Deksametazon	10,36 zł	13,31 zł	0,00 zł
Pemetreksed			
Deksametazon	5,18 zł	6,65 zł	0,00 zł
Kwas foliowy	0,00 zł	4,16 zł	3,57 zł
Witamina B12	0,00 zł	0,18 zł	1,65 zł

3.8.1.5. Podsumowanie

W poniższych tabelach zestawiono koszty terapii wchodzących w skład chemioterapii przyjęte w obliczeniach w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej oraz w ramach analizy wrażliwości (w zależności od przyjętych udziałów, opisanych w rozdz. 3.5) (Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47).

Tabela 45.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza podstawowa

Schemat	3-tyg. koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tyg. koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 46.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (scenariusze K-2 i K-3)

Schemat	3-tygodniowy koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tygodniowy koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
██████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 47.
Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (scenariusz K-4)

Schemat	3-tygodniowy koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tygodniowy koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
Komparator						
PAC+CRB	██████	██████	██████	██████	██████	██████
PMX+CRB	██████	██████	██████	██████	██████	██████
PMX+CIS	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Średnia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Chemioterapia w skojarzeniu z NIWO+IPI						
PAC+CRB	██████	██████	██████	██████	██████	██████
PMX+CRB	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Schemat	3-tygodniowy koszt leku	Koszt premedykacji (1 cykl)		3-tygodniowy koszt dodatkowych leków		%
		NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
PMX+CIS	■	■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■	■	■

3.8.2. Koszty podania

W analizie przyjęto, iż podanie NIWO + IPI + CTH 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 (scenariusz K-8). Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 162/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [15].

Tabela 48.
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 CTH przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 180/2019/DGL z dnia 6 listopada 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [16]. W analizie podstawowej założono, że podanie CTH odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że podanie CTH odbywa się w ramach świadczenia: podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (scenariusz K-8). (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszt podania CTH i innych leków z katalogu chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92	1,00 zł	389,92 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,4	1,00 zł	111,40 zł

Koszty podania poszczególnych schematów chemioterapii podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie

Schemat	Liczba świadczeń na cykl	3-tygodniowy koszt podania	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (Scenariusz K-7)
PMX+CIS	1	389,92 zł	111,40 zł
PMX+CRB	1	389,92 zł	111,40 zł
GEM+CIS	2	779,84 zł	222,80 zł
GEM+CRB	2	779,84 zł	222,80 zł
DCT+CIS	1	389,92 zł	111,40 zł
PAC+CIS	1	389,92 zł	111,40 zł
DCT+CRB	1	389,92 zł	111,40 zł
PAC+CRB	1	389,92 zł	111,40 zł
WIN+CIS	2	779,84 zł	222,80 zł
WIN+CRB	2	779,84 zł	222,80 zł
etopozyd + CIS	3	1 169,76 zł	334,20 zł
etopozyd + CRB	3	1 169,76 zł	334,20 zł
Średnia		548,40 zł	156,68 zł

Poniżej przedstawiono 3-tygodniowe koszty podania w zależności od przyjętych udziałów stosowanych w ramach CTH.

Tabela 51.
3-tygodniowe koszty podania w zależności od przyjętych udziałów stosowanych w ramach CTH

Ramię	Analiza podstawowa	Scenariusz K-2	Scenariusz K-3	Scenariusz K-4	Scenariusz K-5
NIWO + IPI + CTH	■	■	■	■	■
CTH (komparator)	■	■	■	■	■

3.8.3. Koszt kwalifikacji do leczenia

Podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia niwolumabem w ramach proponowanego programu lekowego [68] wykonywane są badania obecności mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genie ALK. W analizie przyjęto, że badania genetyczne są wykonywane niezależnie od stosowanej terapii. W związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu kwalifikacji, z uwagi na to, że koszt ten byłby nieróżnicujący. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym koszt badań genetycznych uwzględniono jedynie w ramieniu ocenianej interwencji (scenariusz K-9).

Zgodnie z zarządzeniem nr 97/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 lipca 2020 r., istnieje możliwość wykonania badania genetycznego w ramach leczenia szpitalnego (katalog produktów do sumowania) [17]. Wykaz świadczeń związanych z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005001	649,00	1,00 zł	649,00 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1298,00	1,00 zł	1298,00 zł
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005003	2434,00	1,00 zł	2434,00 zł

Badanie EGFR, które wykonywane jest metodą PCR [69] można zaliczyć do prostych badań genetycznych. Badanie ALK wykonywane jest metodą FISH [70], założono zatem, że jest to złożone badanie genetyczne. Ponieważ powyższe produkty (Tabela 52) nie mogą być wykazywane łącznie, założono, że wymienione badania są rozliczane razem w ramach jednego świadczenia: *Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*. Przyjęto, iż badanie to wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: D28 – *choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej w trybie „hospitalizacja < 3 dni”* (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

Świadczenie	Kod	Wartość punktowa	Wycena punktu	Wartość
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	5.53.01.0005002	1 298,00	1,00 zł	1 298,00 zł
Hospitalizacja – JGP: D28	5.51.01.0004028	2 245,00 ^a	1,00 zł	2 245,00 zł
Suma				3 543,00 zł

a) wartość punktowa hospitalizacji <3 dni

3.8.4. Koszty monitorowania terapii i progresji choroby

Zgodnie z zapisami obowiązujących programów lekowych B.6. [71] i proponowanego programu lekowego [68] dotyczących leczenia NDRP monitorowanie leczenia obejmuje podobny zakres badań. W związku z tym, w analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii NIWO+IPI+CTH będzie tożsamy z kosztem monitorowania terapii stosowanych obecnie w programie lekowym B.6 [15] (Tabela 54).

W przypadku schematu CTH przyjęto, że monitorowanie leczenia odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [16]. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ ocena nie może odbywać się częściej niż 1 raz na miesiąc oraz nie rzadziej niż 1 raz na 3 miesiące. Przyjęto

zatem, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. Przy założeniu, że rok ma 365,25 dni tygodniowy koszt świadczenia oszacowano na 31,09 zł. (Tabela 55).

Opisane powyżej koszty monitorowania dla NIWO+IPI+CTH oraz CTH naliczane są wszystkim pacjentom kontynuującym terapię pierwszej linii, zgodnie z uwzględnionymi w analizie krzywymi czasu trwania leczenia (DoT).

Tabela 54.
Koszty monitorowania - NIWO + IPI + CTH

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

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

Tabela 55.
Koszty monitorowania - 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

Dodatkowo w modelu naliczane są koszty monitorowania u pacjentów w stanie „brak progresji choroby” z wyłączeniem pacjentów aktywnie leczonych (zgodnie z krzywymi DoT). Zgodnie z zapisami PL, podczas stosowania NIWO w ramach PL w określonych przypadkach (np. zapalenia płuc czy biegunka w stopniu 2. lub większym) możliwe jest okresowe przerwanie leczenia. W związku z tym u części pacjentów w ramieniu NIWO+IPI+CTH pozostających w stanie „brak progresji choroby”, jednak nie leczonych aktywnie (zgodnie z krzywą DoT), powinno być potencjalnie naliczane monitorowanie w ramach PL. Dla pozostałych pacjentów pozostających w stanie wolnym od progresji i jednocześnie nieleczonych aktywnie (również w przypadku pacjentów w ramieniu CTH), powinno być potencjalnie naliczone monitorowanie jak dla CTH. Niemniej jednak w modelu koszt monitorowania w rozważanej grupie pacjentów (bez progresji, nieleczonych) jest wspólny dla wszystkich pacjentów.

Ponadto w modelu naliczane są koszty monitorowania u pacjentów w stanie „progresja choroby”. Ta grupa również obejmuje częściowo pacjentów, u których leczenie prowadzone jest w ramach PL (np. terapia 2 linii NIWO), jednak koszt monitorowania jest również wspólny dla wszystkich pacjentów.

Przyjęto, że zarówno w przypadku braku progresji choroby (z wyłączeniem pacjentów aktywnie leczonych w pierwszej linii), jak i po progresji, pacjentom naliczany jest koszt monitorowania jak w ramach PL (Tabela 56). Uwzględnienie kosztu monitorowania jak dla CTH skutkowałoby obniżeniem wyników analizy w zakresie ICUR o ok. 100 zł, co pokazuje, że przyjęte założenie ma znikomy wpływ na wyniki analizy i jest jednocześnie założeniem konserwatywnym.

W modelu istnieje ponadto możliwość przypisania kosztu monitorowania dla terapii 2 linii. Jest to jednak koszt skumulowany, naliczany jednorazowo (podobnie jak koszty terapii 2 linii), a jego

uwzględnienie skutkowałoby koniecznością przeprowadzenia dodatkowych obliczeń mających na celu wyeliminowanie podwójnego naliczania kosztów monitorowania po progresji.

Tabela 56.
Koszt monitorowania pacjentów bez progresji i aktywnego leczenia oraz po progresji

Parametr	Koszt tygodniowy
Monitorowanie pacjentów bez progresji i aktywnego leczenia oraz po progresji	75,26 zł

3.8.5. Terapia podtrzymująca PMX

W modelu w grupie kontrolnej leczonej samą CTH, wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP uwzględniono możliwość zastosowania CTH podtrzymującej w postaci 500 mg/m² pemetreksedu w formie dożylniej. w 1. dniu każdego 3 tyg. cyklu. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali CTH podtrzymującą, wyznaczono w oparciu o badanie CheckMate-9LA.

Tabela 57.
Koszt leczenia podtrzymującego PMX w ramieniu CTH

PMX w leczeniu podtrzymującym	NFZ	NFZ + pacjent
3-tygodniowy koszt terapii	479,28 zł	497,73 zł
3-tygodniowy koszt podania		389,92 zł
3-tygodniowy koszt podania (scenariusz K-7)		111,40 zł
4-tygdniowy koszt monitorowania		124,37 zł

3.8.6. Koszty kolejnej linii leczenia

W analizie uwzględniono leczenie kolejnej linii po niepowodzeniu pierwszoliniowej terapii NDRP. W zależności od przyjętego rozpowszechnienia terapii w II linii leczenia, w skład kolejnej linii terapii wchodzi następujące schematy:

- w ramach analizy podstawowej (zgodnej z modelem oryginalnym):
 - niwolumab,
 - atezolizumab,
 - chemioterapia (PMX / DCT / GEM / CRB / CIS / PAC),



Koszty leków w schematach CTH oraz koszty leków dodatkowych oszacowano w rozdz. 3.8.1.3, 3.8.1.4.

W poniższych tabelach (Tabela 58, Tabela 59, Tabela 60) zestawiono koszty terapii z zastosowaniem niwolumabu, nintedanibu oraz atezolizumabu. Niwolumab, nintedanib oraz atezolizumab finansowane są w ramach programu lekowego B.6.

Celem określenia kosztów jednostkowych niwolumabu, nintedanibu oraz atezolizumabu przyjęto następujące założenia:

- posłużono się danymi zawartymi w komunikatach NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii,
- w przypadku braku danych z punktu 1 poszukiwano przetargów na zakup poszczególnych substancji czynnych,
- porównano ceny jednostkowe leków wyznaczone w oparciu o dane z przetargów z limitem finansowania w oparciu o WLR,
- w przypadku braku danych w przetargach przyjęto ceny wyznaczone na podstawie WLR.

W opublikowanym przez NFZ komunikacie DGL nie odnaleziono danych dotyczących średniego kosztu rozliczenia analizowanych substancji czynnych. W związku z tym poszukiwano informacji o realnych cenach poprzez odnalezienie danych z przetargów na zakup leków. Dla każdego leku, dla którego szukano informacji o cenach w przetargach sprawdzono limit finansowania przez NFZ, zgodnie z obowiązującym WLR.

Tabela 58.
Cena atezolizumabu

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[19]	1200 mg	1 fiolka	150	1 499 250,06 zł	8,33 zł
[20]	1200mg/20ml	1 fiolka	350	3 498 250,14 zł	8,33 zł
[21]	1200mg/20ml	1 fiolka	20	199 900,01 zł	8,33 zł
[22]	1200mg/20ml	1 fiolka	10	99 950,00 zł	8,33 zł
[24]	1200mg/20ml	1 fiolka	200	1 999 000,08 zł	8,33 zł
Średnia ważona cena					8,33 zł
Limit finansowania					18,12 zł

Tabela 59.
Cena nintedanibu

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[20]	100 mg	120 kapsulek	30	193 049,89 zł	0,54 zł
[23]	100 mg	kapsułka	7200	416 988,00 zł	0,58 zł
[24]	100mg	120 kapsulek	15	289 574,95 zł	0,54 zł

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
	150mg	60 kapsułek	40		
Średnia ważona cena					0,56 zł
Limit finansowania					0,85 zł

Tabela 60.
Cena niwolumabu

Przetarg	Dawka	Opakowanie	Wielkość przetargu	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
[19]	100 mg	1 fiolka	400	3 219 985,00 zł	67,08 zł
	40 mg	1 fiolka	200		
[20]	40mg/4ml	1 fiolka	150	2 750 404,14 zł	67,08 zł
	100mg/10ml	1 fiolka	350		
[21]	40mg/4ml	1 fiolka	48	772 796,51 zł	67,08 zł
	100mg/10ml	1 fiolka	96		
[23]	40mg/4ml	1 fiolka	200	2 549 155,32 zł	67,08 zł
	100mg/10ml	1 fiolka	300		
[24]	40mg/4ml	1 fiolka	480	7 325 466,98 zł	67,08 zł
	100mg/10ml	1 fiolka	900		
Średnia ważona cena					67,08 zł
Limit finansowania					67,08 zł

Tabela 61.
Koszty kolejnej linii terapii – niwolumab, atezolizumab i nintedanib, podsumowanie

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	3-tygodniowy koszt terapii
Niwolumab	67,08 zł	240 mg	1,5	24 149,88 zł
Atezolizumab	8,33 zł	1200 mg	1	9 995,00 zł
Nintedanib	0,56 zł	400 mg	20	4 442,53 zł

W kolejnej tabeli (Tabela 62) zestawiono koszty chemioterapii z zastosowaniem PMX / DCT / GEM / WIN stosowanych w monoterapii. Koszty jednostkowe PMX / DCT / GEM / WIN oszacowano w rozdz. 3.8.1.3.

Tabela 62.
Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	3-tygodniowy koszt terapii
PMX	0,50 zł	500 mg/m ²	1	463,74 zł
DCT	0,78 zł	75 mg/m ²	1	107,90 zł

Substancja	Cena za 1 mg	Dawka	Liczba dawek na cykl (21 dni)	3-tygodniowy koszt terapii
GEM (analiza podstawowa)	0,05 zł	1250 mg/m ²	1*	110,83 zł
GEM (Scenariusz C)	0,05 zł	1250 mg/m ²	2**	221,67 zł
WIN	2,12 zł	25 mg/m ²	3	293,36 zł

*Zgodnie z dawkowaniem w badaniu CheckMate-9LA, **Dawkowanie zgodne z wytycznymi PTOK

W ramach kolejnej linii terapii uwzględniono również koszty podania leków. Nie uwzględniono kosztów monitorowania ze względu na sposób naliczania kosztów monitorowania opisany w rozdz. 3.8.4 – stały koszt monitorowania po progresji. Przyjęcie dodatkowego kosztu monitorowania w związku z terapią spowodowałoby podwójne naliczanie kosztów.

Dla CTH koszty podania oszacowano w rozdz. 3.8.2. Koszty podania w przypadku chemioterapii stosowanej w monoterapii wyznaczono analogicznie, jak dla CTH opartej na pochodnych platyny.

Niwolumab, nintedanib 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* [15].

Koszty związane z leczeniem kolejnej linii zamieszczono poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszty kolejnej linii leczenia – podsumowanie

Substancja	Koszt na cykl (21 dni)	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Jednorazowy koszt podania
Nintedanib + DCT	4 550,43 zł	20 + 1	486,72 zł
Niwolumab	24 149,88 zł	1,5	486,72 zł
Atezolizumab	9 995,00 zł	1	486,72 zł
PMX	463,74 zł	1	389,92 zł
DCT	107,90 zł	1	389,92 zł
GEM	221,67 zł	1	389,92 zł
GEM (Scenariusz C)	221,67 zł	2	389,92 zł
WIN	293,36 zł	3	389,92 zł
WIN + CIS	268,54 zł	2+1	389,92 zł
WIN + CRB	351,69 zł	2+1	389,92 zł
GEM + CIS	294,63 zł	2+1	389,92 zł
GEM + CRB	377,78 zł	2+1	389,92 zł
PAC + CIS	210,03 zł	1+1	389,92 zł
PAC + CRB	293,19 zł	1+1	389,92 zł
DCT + CIS	180,86 zł	1+1	389,92 zł

Substancja	Koszt na cykl (21 dni)	Liczba dawek na cykl (21 dni)	Jednorazowy koszt podania
DCT + CRB	264,01 zł	1+1	389,92 zł
Etopozyd + CIS	166,56 zł	3+1	389,92 zł
Etopozyd + CRB	249,71 zł	3+1	389,92 zł

Tabela 64.
Koszty leków dodatkowych w kolejnej linii leczenia - dane uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ	Tygodniowy koszt NFZ + pacjent	Dodatkowy koszt pacjenta przed rozpoczęciem leczenia
DCT / DCT + CIS / Nintedanib + DCT			
Deksametazon	10,36 zł	13,31 zł	0,00 zł
PMX			
Deksametazon	5,18 zł	6,65 zł	0,00 zł
Kwas foliowy	0,00 zł	4,16 zł	3,57 zł
Witamina B12	0,00 zł	0,18 zł	1,65 zł

Biorąc pod uwagę dane dotyczące dawkowania interwencji, średniego czasu ich stosowania i odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki (por. rozdz. 3.5.2) wyznaczono średni koszt stosowania leków kolejnej linii, ich podania osobno dla NIWO + IPI + CTH, CTH.

Tabela 65.
Całkowite koszty terapii stosowanych w II linii leczenia – podsumowanie

Scenariusze analizy	Schemat	Koszty leków*		Koszty podania
		NFZ	NFZ + pacjent	
Podstawowy	NIWO + IPI + CTH	██████	██████	██████
	CTH	██████	██████	██████
Scenariusz K-5	NIWO + IPI + CTH	██████	██████	██████
	CTH	██████	██████	██████
Scenariusz K-6	NIWO + IPI + CTH	██████	██████	██████
	CTH	██████	██████	██████
Scenariusz K-7	NIWO + IPI + CTH	██████	██████	██████
	CTH	██████	██████	██████
Scenariusz K-8	NIWO + IPI + CTH	██████	██████	██████
	CTH	██████	██████	██████

* Zawierają koszty leków stosowanych w ramach immunoterapii, chemioterapii, leków dodatkowych i premedykacji

3.8.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono występowanie następujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5.:

- anemia,
- neutropenia.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 3.4. Zgodnie ze strukturą oryginalnego modelu założono, że zdarzenia niepożądane występują na początku terapii (ich koszty naliczane są w pierwszym cyklu modelu).

3.8.7.1. Anemia

Przyjęto, że leczenie anemii wiąże się z hospitalizacją. Koszt leczenia anemii oszacowano na podstawie średniej wartości hospitalizacji w roku 2019 (najświeższe dostępne dane) określonych dla następujących grup JGP:

- S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni,
- S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia,
- S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni [18].

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszty leczenia anemii

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2019 roku	Średnia wartość hospitalizacji w 2019 roku
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	5 402,23 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	1 721,34 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	580,17 zł
Średnia ważona		2 225,97 zł

3.8.7.2. Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012 [25]. 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 2013-2019 [26]. Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt leczenia neutropenii

Zdarzenie niepożądane	Ługowska 2012	Wartość przyjęta w analizie
Neutropenia	5 771,29 zł	6 081,26 zł

3.8.8. Koszty opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako koszt 30-dniowego pobytu pacjenta na oddziale paliatywnym. W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Koszt ten oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym [27] uzyskanej z Informatora o umowach NFZ [28]. 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 2020 r., na podstawie informacji o umowach zawartych między NFZ a świadczeniodawcami, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Taryfa	Wycena punktu taryfy	Koszt osobodnia	Koszt tygodniowy	Koszt 30-dniowy
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,1	55,52	338,68 zł	2 370,79 zł	10 308,70 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego.
- Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival* znanej również jako model AUC (ang. *Area Under the Curve*) z uwzględnieniem 3 stanów zdrowia: „brak progresji choroby”, „progresja choroby”, „zgon”.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień do 28 tygodnia, a następnie 4 tygodnie.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji w modelu obejmujący 25 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.
- Efektywność NIWO + IPI + CTH i komparatorów, i tym samym przynależność do stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, określone zostały przez krzywe PFS i OS. Uwzględniono krzywe Kaplana-Meiera z badania CheckMate-9LA w okresie pierwszych 13 miesięcy terapii, a następnie przeżycie warunkowe w kolejnych cyklach wyznaczone w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania CheckMate-227.
- Czas trwania terapii I linii w modelu przyjęto zgodnie z krzywymi Kaplana-Meiera dla DoT (ang. *Duration of Treatment*) z badania CheckMate-9LA. W szczególności uwzględniono ograniczenie czasu trwania terapii NIWO + IPI do 24 miesięcy, zgodnie z projektem programu lekowego.
- Częstość stosowania II linii terapii oraz rozkład terapii stosowanych w II linii na terapie immuno-onkologiczne i chemioterapie ustalono na podstawie danych z badania CheckMate-9LA w celu zachowania spójności pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami zdrowotnymi i kosztami ponoszonymi w celu ich uzyskania.
- Częstość stosowania poszczególnych leków / schematów w obrębie CTH (w I linii w skojarzeniu z NIWO i IPI oraz w ramieniu komparatora; w II linii terapii) oraz częstość stosowania poszczególnych terapii immuno-onkologicznych (w II linii terapii) oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów.
- Uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii, koszty terapii podtrzymującej PMX, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.
- Koszt terapii II linii naliczany jest w całości jednorazowo wszystkim pacjentom opuszczającym stan „brak progresji choroby”.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały określone w oparciu o wyniki badania CheckMate-9LA. Uwzględniono użyteczności EQ-5D wyznaczone z uwzględnieniem polskich norm.

- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka. W przypadku preparatu Opdivo® oraz Yervoy® treść proponowanej umowy podziału ryzyka otrzymano od Zamawiającego. W przypadku CTH w opcji z uwzględnieniem RSS, koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji opublikowane w komunikatach DGL.

4.2. Zasada działania

Niniejszą analizę oparto na kohortowym modelu, w którym wyróżniono następujące stany:

- brak progresji choroby – zdefiniowany jako stan od rozpoczęcia terapii do progresji choroby lub zgonu; jest to stan startowy modelu,
- progresja choroby – 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 choroby”. W kolejnych cyklach analizy pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do jednego z pozostałych stanów modelu.

Model zbudowano bazując na krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz krzywej czasu leczenia (DoT). W danym punkcie czasowym do stanu „brak progresji choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako wartość krzywej PFS dla tego punktu czasowego, do stanu „progresja choroby” - odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS dla tego punktu czasowego, natomiast do stanu „zgon” - pozostała część kohorty. Wśród pacjentów przebywających w stanie „brak progresji choroby” za pomocą krzywej DoT wyznaczany jest odsetek pacjentów kontynuujących leczenie z zastosowaniem porównanych interwencji.

Do każdego stanu przypisano koszty (opisane szczegółowo w rozdz.3.6) oraz użyteczności stanu zdrowia (patrz rozdz.3.3).

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 69).

Tabela 69.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Arkusz, na którym przedstawiono strukturę modelu.
Model Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę ustawień modelu
Survival	Arkusz z danymi dotyczącymi OS, PFS oraz DoT
Safety data	Arkusz z danymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych
Costs	Arkusz z danymi dotyczącymi kosztów umożliwiający użytkownikowi zmianę założeń modelu dotyczących kosztów
Koszty I linii	Arkusz z danymi dotyczącymi kosztów polskich w pierwszej linii leczenia, umożliwiający użytkownikowi zmianę założeń modelu dotyczących kosztów
Kolejne linie	Arkusz z danymi dotyczącymi kosztów polskich w kolejnych liniach leczenia, umożliwiający użytkownikowi zmianę założeń modelu dotyczących kosztów
Outcomes	Zestawienie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia
Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej
Sensitivity analysis	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej
CEAC	Wyniki PSA - krzywe akceptowalności
CEP (Comp 1)	Wyniki PSA na płaszczyźnie opłacalności

5. Wyniki

[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 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]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Tabela 77.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Model settings</i> Komórki K11;K12;K13
H	Horyzont (25 lat)	10 lat	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej	Arkusz <i>Model settings</i> Komórka G13
M-1	Masa ciała pacjentów (72,33 kg)	Wartość podstawowa -20% (57,86 kg)	Rozdz. 3.1	Arkusz <i>Model settings</i> Komórka J56
M-2		Wartość podstawowa +20% (86,79 kg)		

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
U-1	Użyteczności (badanie CheckMate-9LA, uzależnione od stanów zdrowia z rozróżnieniem interwencji, bez uwzględnienia spadków użyteczności związanych z AE)	Bez rozróżnienia interwencji z uwzględnieniem spadków użyteczności związanych z AE	Rozdz. 3.3	Arkusz <i>Outcomes</i> Komórka E9
U-2		Uzależnione od TTD		
U-3		Badanie Chouaid 2013 z uwzględnieniem spadków użyteczności związanych z AE		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Komórki do zmiany w pliku obliczeniowym
K-2	Udziały terapii stosowanych w ramach CTH w I linii leczenia (na podstawie badania ankietowego, średnia z udzielonych odpowiedzi)	Uwzględniony wyłącznie najtańszy schemat CTH	Rozdz. 3.5.1	Arkusz Koszty I linii Komórka L2
K-3		Uwzględniony wyłącznie najdroższy schemat CTH		
K-4		Zgodnie z badaniem klinicznym CheckMate-9LA		
K-5	Udziały terapii stosowanych w ramach drugiej linii leczenia (częstość stosowania chemioterapii i immunoterapii na podstawie badania klinicznego, udziały w obrębie CTH na podstawie badania ankietowego)	Uwzględniony wyłącznie najtańszy schemat CTH	Rozdz. 3.5.2	Arkusz kolejne linie Komórka I2
K-6		Uwzględniony wyłącznie najdroższy schemat CTH		
K-7		Częstość stosowania chemioterapii i immunoterapii na podstawie badania ankietowego		
K-8	Podanie leków stosowanych w PL oraz z katalogu chemioterapii (w trybie hospitalizacji jednodniowej)	W trybie ambulatoryjnym	Rozdz. 3.8.2	Arkusz Koszty I linii Komórka U56
K-9	Koszt badań genetycznych wykonywanych podczas kwalifikacji do PL (nieuwzględniony)	Uwzględniony	Rozdz. 3.8.3	Arkusz <i>Model settings</i> Komórka K26

a) DCT, GEM, WIN, WIN+CIS, WIN+CRB, GEM+CIS, GEM+CRB, PAC+CIS, PAC+CRB, DCT+CIS, DCT+CRB, etopozyd+CIS, etopozyd+CRB

6.2. Wyniki

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte.

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 wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu umożliwiających porównanie wyników z wynikami niniejszej analizy.

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. Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu na etapie wyboru krzywych parametrycznych PFS i OS.

8. Podsumowanie i wnioski

[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 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]

Wnioski

[REDACTED]

Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów w II linii leczenia NDRP. Dostępne obecnie w Polsce opcje terapii raka płuca nie zaspokajają potrzeb pacjentów – dostępne leczenie pierwszej linii NDRP obejmuje pembrolizumab w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz chemioterapię standardową w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 50%. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią jest nową, obiecującą immuno-onkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego ich układ odpornościowy do walki z nowotworem.

9. Ograniczenia

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz czas trwania leczenia dla NIWO + IPI + CTH i komparatora modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych w oryginalnym modelu NDRP na podstawie danych surowych z badań CheckMate-9LA oraz CheckMate-227, niezależnie dla analizowanych interwencji. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników.
- Ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu CheckMate-9LA, ekstrapolację PFS i OS po 13 miesiącu od rozpoczęcia leczenia przeprowadzono z wykorzystaniem krzywych parametrycznych dopasowanych do danych z badania CheckMate-227. Oba badania są jednak bardzo zbliżone w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów oraz wyników w zakresie PFS i OS (w okresie, dla którego dostępne są dane w obu badaniach). Badanie CheckMate-227 w opinii ekspertów, z którymi konsultowano założenia modelu, jest najlepszym dostępnym źródłem danych o efektywności ocenianych interwencji (w okresie wykraczającym poza 13 miesięcy do rozpoczęcia terapii).
- W analizie podstawowej udziały chemioterapii i immunoterapii zaczerpnięto z badania klinicznego CheckMate-9LA (aby w możliwie najlepszy sposób odwzorować leczenie w kontekście długoterminowych efektów zdrowotnych), zaś udziały leków wewnątrz grupy immunoterapeutyków i chemoterapeutyków ustalono w oparciu o dane polskie (aby w możliwie najlepszy sposób odzwierciedlić dane kosztowe).
- Koszty kolejnej 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.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” o zmodyfikowanych zapisach uwzględniających wnioskowaną terapię.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego, który dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń zgodnie z polskimi wymogami dotyczącymi analizy ekonomicznej.

Skuteczność NIWO + IPI + CTH w porównaniu z CTH w rozważanej w analizie populacji pacjentów oceniana była w uwzględnionym w analizie klinicznej [2] badaniu CheckMate-9LA [10]. W analizie klinicznej wykazano, że terapia NIWO + IPI + CTH cechuje się wyższą skutecznością niż CTH w zakresie poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu jej trwania. Dostępne dane z badania CheckMate-9LA nie umożliwiają przeprowadzenia wiarygodnej prognozy przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w długim terminie. Wszystkie standardowe krzywe parametryczne oraz modele sklejane z węzłami dopasowane do danych OS z badania prognozowały przeżycie znacznie niższe niż dane obserwowane w badaniu CheckMate-227, tj. badaniu, w którym oceniano skuteczność NIWO + IPI w porównaniu z CTH w zbliżonej populacji pacjentów, a minimalny okres obserwacji dla OS wyniósł 37,7 miesięcy (w porównaniu do 12,7 miesięcy w badaniu CheckMate-9LA). W obu badaniach brali udział pacjenci z wcześniej nieleczonym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IV i są one porównywalne pod względem metodyki, wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz wyników dotyczących progresji choroby i przeżycia (PFS i OS).

Cechą charakterystyczną terapii immunoonkologicznych jest osiągnięcie plateau dla OS po około 2 latach terapii, jak miało to miejsce w badaniu CheckMate-227. W związku z tym wysoce prawdopodobnym jest, że dane z badania CheckMate-9LA są zbyt niedojrzałe, by uwidocznić wspomniany efekt, a opieranie się w analizie wyłącznie na nich prowadziłoby do ewidentnego niedoszacowania OS w dłuższej perspektywie. Założenia modelu były konsultowane przez jego autorów podczas panelu ekspertów, w którym uczestniczyli specjaliści (KOLs, ang. *key opinion leaders*) w dziedzinie HTA. Wyznaczyli oni zgodną opinię, że badanie CheckMate-227 należy traktować jako najlepsze dostępne źródło danych do prognozowania długoterminowych wyników leczenia I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych NIWO + IPI. Jedyną wyraźną różnicą w schematach leczenia między omawianymi badaniami było dodanie 2 cykli

CTH do NIWO + IPI w badaniu CheckMate-9LA. Nie doprowadziło to ani do częstszego przerywania leczenia, ani do mniejszej ekspozycji na leczenie immunoterapią, a eksperci wskazali na brak klinicznego uzasadnienia dla niższego długoterminowego przeżycia w przypadku dodania do terapii 2 cykli CTH (w badaniu CheckMate-9LA względem badania CheckMate-227).

Mając na uwadze przytoczone powyżej argumenty za bardziej właściwe uznano wykorzystanie danych z badania CheckMate-227 do prognozowania długoterminowego OS z badania CheckMate-9LA, niż przeprowadzanie prognozy wyłącznie na podstawie danych z badania CheckMate-9LA. Przyjęte podejście jest rozwiązaniem optymalnym w kontekście wiarygodności klinicznej uzyskiwanych wyników modelowania.

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 CheckMate-9LA w zakresie kwestionariusza EQ-5D. Postępowanie takie pozwala na ujęcie użyteczności w populacji najbardziej zbliżonej do populacji, która stosować będzie niwolumab po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zbieżne z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej i wskazują na wyższość niwolumabu w skojarzeniu z IPI i CTH nad schematem CTH w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych. [REDACTED]

Niwolumab jako skuteczny i innowacyjny lek jest już finansowany przez płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Lek ten dostępny jest jednak jedynie dla pacjentów w II linii leczenia NDRP. Dostępne obecnie w Polsce opcje terapii raka płuca nie zaspokajają potrzeb pacjentów – dostępne leczenie pierwszej linii NDRP obejmuje pembrolizumab w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 \geq 50% oraz chemioterapię standardową w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $<$ 50%. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią jest nową, obiecującą immunoonkologiczną opcją terapeutyczną, o wysokiej skuteczności niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Pozytywna decyzja o refundacji niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu zwiększy opcje terapeutyczne, dając szansę poprawy rokowania pacjentom, którzy aktualnie nie mają możliwości leczenia aktywującego ich układ odpornościowy do walki z nowotworem.

11. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2020.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting 2020.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (16.10.2018).
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> (31.10.2018).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU2011220696/U/D20110696Lj.pdf>.
6. Technical Report. Cost-effectiveness analysis of nivolumab in combination with ipilimumab and 2 cycles of platinum doublet chemotherapy for the first line treatment of metastatic non-small cell lung cancer patients. Parexel International Corporation.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=013528> (5.1.2011).
8. Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, i in. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (25.4.2019).
9. Hellmann M, Ramalingam S, Reck M, i in. An open label randomized Phase III trial of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab vs platinum doublet chemotherapy (PT-DC) in patients with chemotherapy-naïve stage IV or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) (CheckMate 227). *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2015; 3(Suppl 2):P154.
10. Reck M. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl): p. 9501-9501.
11. John T, Sakai H, Ikeda S, i in. 1311P First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + chemotherapy (chemo) in Asian patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) from CheckMate 9LA. *Annals of Oncology*. 2020; 31:S847–S848.
12. Bristol-Myers Squibb. *A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer*. 2020.
13. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (25.11.2020).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (13.11.2020).
15. Zarządzenie Nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1622020dgl,7246.html> (13.11.2020).
16. Zarządzenie Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl-tekst-ujednoczony,7256.html> (13.11.2020).
17. Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

- <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-972020dsoz,7200.html> (13.11.2020).
18. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (16.11.2020).
 19. Przetarg (Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu Spółka z o.o.). 7/PN/2020 Dostawa leków. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/338848> (13.11.2020).
 20. Przetarg (Dolnośląskie Centrum Chorób Płuc we Wrocławiu). Sprawa: BZP.3810.54.2020.TP dostawa produktów leczniczych - z listy pakietów (programy lekowe), w ilościach wynikających z bieżących potrzeb Zamawiającego, transportem Wykonawcy lub na jego koszt. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/365689> (13.11.2020).
 21. Przetarg (4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SP ZOZ). 4WSzKzP.SZP.2612.49.2020 Dostawa środków przeciwnowotworowych, immunomodulacyjnych, formaliny i innych leków. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/364125> (13.11.2020).
 22. Przetarg (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach). ZP-20-076UN DOSTAWA LEKÓW 26. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/358805> (13.11.2020).
 23. Przetarg (ZAGŁĘBIOWSKIE CENTRUM ONKOLOGII SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. SZ. STARKIEWICZA W DĄBROWIE GÓRNICZEJ). ZP/65/ZCO/2020 Dostawa produktów leczniczych do realizacji programów lekowych przez Oddział Onkologii Klinicznej. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/362919> (13.11.2020).
 24. Przetarg (Wojewódzki ZZOZ Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi). Sukcesywna dostawa leków stosowanych w chemioterapii w leczeniu nowotworów płuc oraz leków dostępnych w ramach programu lekowego w leczeniu nowotworów płuc i włóknienia płuc do Wojewódzkiego Zespołu Zakładów Opieki Zdrowotnej Centrum Leczenia Chorób Płuc i Rehabilitacji w Łodzi - Platforma Zakupowa. <https://platformazakupowa.pl/transakcja/356429> (13.11.2020).
 25. Ługowska I, Szkulciecka-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.
 26. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> (16.11.2020).
 27. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-742018dsoz,6798.html> (16.11.2020).
 28. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (16.11.2020).
 29. Topór-Mądry R. Komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. AOTMiT.
 30. Parexel. Review of HTA submissions for first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).
 31. Berardi A. Evidence of Methodological Heterogeneity in the NICE Appraisal Process Depending on ERG: a Review of Survival Extrapolation Approaches in Oncology. ISPOR US.
 32. Bristol-Myers Squibb. Country specific EQ-5D-3L Utility Index.
 33. Analiza ekonomiczna. Pembrolizumab (Keytruda) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_3_ot_4331_66_cua_keytruda_scc_2020.01.16.pdf.
 34. 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.
 35. 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.
 36. Badanie ankietowe dotyczące określenia miejsca preparatu Opdivo (nivolumab) w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny w procesie terapeutycznym w obecnych oraz przewidywanych warunkach refundacyjnych dla immunoterapii [dane poufne].
 37. Schnabel PA, Smit E, Carpeo J de C, i in. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: Baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer*. 2012; 78(3):263–269.

38. Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, i in. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational „SUN” (Survey on the IUng cancer maNagement) study. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2011; 74(3):462–468.
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Opdivo. EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf.
40. ChPL Vargatef (nintedanib). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf.
41. ChPL Tecentriq (Atezolizumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2020).
42. ChPL Alimta (pemetreksed). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
43. ChPL Pemetrexed Accord (pemetreksed). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004072/WC500200624.pdf.
44. ChPL Pemetrexed Fresenius Kabi (pemetreksed). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003895/WC500211001.pdf.
45. ChPL Pemetrexed Sandoz (pemetreksed). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004011/WC500194770.pdf.
46. ChPL Pemetreksed SUN (pemetreksed). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=36369-c> (5.10.2020).
47. ChPL Carboplatin Accord (karboplatyna). http://chpl.com.pl/data_files/2013-03-05_carboplatin_accord_spc_var017_clean.pdf.
48. ChPL Carboplatin Kabi (karboplatyna). <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=28259-c>.
49. ChPL Carboplatin Pfizer (karboplatyna). <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=639-c>.
50. ChPL Carboplatin-Ebewe (karboplatyna). <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=9027-c>.
51. ChPL Cisplatin Teva (cisplatin). <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=21427-c>.
52. ChPL Cisplatin-Ebewe (cisplatin) 1mg/ml. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19540-c>.
53. ChPL Navelbine (winorelbina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10881-c> (18.11.2020).
54. ChPL Navelbine (winorelbina) koncentrat. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=4649-c> (18.11.2020).
55. ChPL Navirel (winorelbina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=16022-c> (18.11.2020).
56. ChPL Vinorelbine Accord (winorelbina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37020-c> (18.11.2020).
57. ChPL Vinorelbine Alvogen (winorelbina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=39663-c> (18.11.2020).
58. ChPL Docetaxel Accord (docetaksel). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_pl.pdf (18.11.2020).
59. ChPL Docetaxel-Ebewe (docetaksel). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22605-c> (18.11.2020).
60. ChPL Etoposid-Ebewe (etopozyd). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c> (18.11.2020).
61. ChPL Etopozyd Accord (etopozyd). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32941-c> (18.11.2020).
62. ChPL Paclitaxelum Accord (paklitaksel). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24022-c> (5.10.2020).
63. ChPL Paclitaxel Ebewe (paklitaksel). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=17364-c> (5.10.2020).
64. ChPL Paclitaxel Kabi (paklitaksel). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24962-c> (5.1.2020).
65. ChPL Gemcitabinum Accord (gemcytabina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=27850-c> (18.11.2020).
66. ChPL Gemsol (gemcytabina). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24896-c> (18.11.2020).

67. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/> (13.11.2020).
68. Projektu programu lekowego - Leczenie niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
69. Jagus P. EGFR mutation diagnostic program for NSCLC patients in Poland between 2011-2014. *EUROPEAN RESPIRATORY journal*. 2015.;
70. ALK - Badanie rearanzacji genu EML4-ALK. <http://oncogene.pl/certyfikat-kontroli-jakosci-badania-mutacji-genu-alk-metoda-fish/> (13.11.2020).
71. Program Lekowy - B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).
72. Home - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (23.11.2018).
73. Cochrane Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>.
74. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://www.aotm.gov.pl/www/> (12.2.2020).
75. CADTH. CADTH -- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/> (12.2.2020).
76. HAS - Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels (26.11.2020).
77. ISPOR Scientific Presentations Database. https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (14.12.2018).
78. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/> (9.1.2018).
79. SMC - Scottish Medicine Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (26.11.2020).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych wykorzystanych w analizie	19
Tabela 2.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych wykorzystanych w analizie	20
Tabela 3.	Charakterystyki początkowe.....	24
Tabela 4.	Założenia dotyczące utraty efektu leczenia terapią NIWO + IPI + CTH.....	29
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA.....	29
Tabela 6.	Schematy leczenia w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA.....	31
Tabela 7.	Liczba otrzymanych dawek dla schematów stosowanych w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA	33
Tabela 8.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate-227 – NIWO + IPI + CTH	37
Tabela 9.	Prawdopodobieństwo warunkowe pozostania przy życiu pacjentów z rakiem płuca.....	38
Tabela 10.	Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych w ramieniu NIWO + IPI + CTH	40
Tabela 11.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych OS z badania CheckMate-227 – CTH	40
Tabela 12.	Przeżycie całkowite w różnych punktach czasowych w ramieniu CTH	42
Tabela 13.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate-227 – NIWO + IPI + CTH	43
Tabela 14.	Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych w ramieniu NIWO + IPI + CTH	44
Tabela 15.	Ocena stopnia dopasowania krzywych parametrycznych do danych PFS z badania CheckMate-227 – CTH	44
Tabela 16.	Przeżycie wolne od progresji w różnych punktach czasowych w ramieniu CTH	46
Tabela 17.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – moment przejścia na dane CheckMate-227	46
Tabela 18.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – zbiór danych wykorzystanych do wyprowadzenia krzywych parametrycznych	46
Tabela 19.	Podsumowanie założeń dotyczących efektywności analizowanych terapii – parametryzacja krzywych.....	47
Tabela 20.	Założenia dotyczące utraty efektu leczenia terapią NIWO + IPI + CTH.....	47
Tabela 21.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od zastosowanego leczenia, normy polskie	48
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia bez rozróżniania interwencji, normy polskie	48
Tabela 23.	Wartości użyteczności zależne od czasu do zgonu – analiza wrażliwości	49
Tabela 24.	Użyteczności zależne od progresji choroby i czasu do zgonu, normy polskie – dopasowanie modeli	49
Tabela 25.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Chouaid 2013	50
Tabela 26.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – Huang 2019.....	50
Tabela 27.	Średnie wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie	51
Tabela 28.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	51
Tabela 29.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych – analiza wrażliwości.....	52
Tabela 30.	Stosowane terapie w I linii leczenia– opinie ekspertów	52
Tabela 31.	Częstość stosowania poszczególnych terapii stosowanych w ramach chemioterapii opartej na pochodnych platyny.....	53
Tabela 32.	Udziały chemioterapii i immunoterapii w kolejnej linii leczenia dla porównania NIWO + IPI + CTH vs CTH w terapii NDRP – badanie kliniczne.....	54

Tabela 33.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – badanie ankietowe	54
Tabela 34.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza podstawowa	55
Tabela 35.	Częstość stosowania terapii w II linii leczenia – analiza wrażliwości	55
Tabela 36.	Parametry dotyczące stosowania kolejnej linii leczenia.....	58
Tabela 37.	Dawkowanie leków zastosowane w analizie	59
Tabela 38.	Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie	60
Tabela 39.	Cena preparatu Opdivo®	60
Tabela 40.	Cena preparatu Yervoy®.....	61
Tabela 41.	Dawkowanie leków w schematach	61
Tabela 42.	Koszt leków (średnia z okresu 09.2019-08.2020) stosowanych w schematach CTH.....	62
Tabela 43.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – kwas foliowy i witamina B12	63
Tabela 44.	Koszty leków dodatkowych - dane uwzględnione w analizie.....	63
Tabela 45.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza podstawowa	64
Tabela 46.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (scenariusze K-2 i K-3).....	64
Tabela 47.	Koszty [zł] chemioterapii stosowanej w I linii leczenia – podsumowanie - analiza wrażliwości (scenariusz K-4).....	64
Tabela 48.	Koszt podania leków w programach lekowych	65
Tabela 49.	Koszt podania CTH i innych leków z katalogu chemioterapii.....	65
Tabela 50.	Podsumowanie kosztów podania leków w schematach uwzględnionych w analizie	66
Tabela 51.	3-tygodniowe koszty podania w zależności od przyjętych udziałów stosowanych w ramach CTH.....	66
Tabela 52.	Świadczenia związane z badaniami genetycznymi w chorobach nowotworowych.....	67
Tabela 53.	Koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego.....	67
Tabela 54.	Koszty monitorowania - NIWO + IPI + CTH.....	68
Tabela 55.	Koszty monitorowania - CTH.....	68
Tabela 56.	Koszt monitorowania pacjentów bez progresji i aktywnego leczenia oraz po progresji	69
Tabela 57.	Koszt leczenia podtrzymującego PMX w ramieniu CTH.....	69
Tabela 58.	Cena atezolizumabu.....	70
Tabela 59.	Cena nintedanibu	70
Tabela 60.	Cena niwolumabu.....	71
Tabela 61.	Koszty kolejnej linii terapii – niwolumab, atezolizumab i nintedanib, podsumowanie	71
Tabela 62.	Koszty kolejnej linii terapii – chemioterapia w monoterapii	71
Tabela 63.	Koszty kolejnej linii leczenia – podsumowanie	72
Tabela 64.	Koszty leków dodatkowych w kolejnej linii leczenia - dane uwzględnione w analizie	73
Tabela 65.	Całkowite koszty terapii stosowanych w II linii leczenia – podsumowanie	73
Tabela 66.	Koszty leczenia anemii	74
Tabela 67.	Koszt leczenia neutropenii.....	74
Tabela 68.	Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie podstawowej	75
Tabela 69.	Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy.....	78
Tabela 70.	Wyniki oceny klinicznej NIWO + IPI + CTH vs CTH	79
Tabela 71.	Wyniki analizy kosztów NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	79
Tabela 72.	Współczynnik ICUR i ICER – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	80
Tabela 73.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	80
Tabela 74.	Wyniki analizy kosztów NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	81
Tabela 75.	Współczynnik ICUR i ICER – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	81
Tabela 76.	Ceny progowe (ceny zbytu netto) – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS.....	81
Tabela 77.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	87
Tabela 78.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, cz. I	91
Tabela 79.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, z RSS, cz. II	92
Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, cz. I	95

Tabela 81.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – perspektywa NFZ, bez RSS, cz. II	96
Tabela 82.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	112
Tabela 83.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz CL	115
Tabela 84.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)	116
Tabela 85.	Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP	117
Tabela 86.	Substancje stosowane w ramach CTH	119
Tabela 87.	Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon	124

Spis wykresów

Wykres 1.	Krzywe DoT dla NIWO + IPI w badaniu CheckMate-227 oraz dla NIWO + IPI + CTH w badaniu CheckMate-9LA	32
Wykres 2.	Krzywe DoT dla CTH w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA	32
Wykres 3.	Porównanie krzywych OS dla interwencji i komparatora w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA	34
Wykres 4.	Porównanie krzywych PFS dla interwencji i komparatora w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA	35
Wykres 5.	Porównanie krzywych PFS i OS dla interwencji i komparatora w badaniach CheckMate-227 oraz CheckMate-9LA	36
Wykres 6.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla NIWO + IPI + CTH - badanie CheckMate-227	38
Wykres 7.	Skonstruowana krzywa OS dla NIWO + IPI + CTH	39
Wykres 8.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe OS dla CTH – badanie CheckMate-227	41
Wykres 9.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla NIWO + IPI + CTH – badanie CheckMate-227	43
Wykres 10.	Krzywa Kaplana-Meiera i parametryczne krzywe PFS dla CTH	45
Wykres 11.	Krzywe przeżycia (Kaplana-Meiera do 13 miesiąca + parametryczne w dalszym okresie) uwzględnione w analizie podstawowej	47
Wykres 12.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz DoT dla NIWO + IPI + CTH	57
Wykres 13.	Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz DoT dla CTH	57
Wykres 14.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY– NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	82
Wykres 15.	Krzywa opłacalności względem QALY – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	83
Wykres 16.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY– NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	83
Wykres 17.	Krzywa opłacalności względem LY – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, z RSS	84
Wykres 18.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem QALY– NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	84
Wykres 19.	Krzywa opłacalności względem QALY – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	85
Wykres 20.	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości względem LY– NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	85
Wykres 21.	Krzywa opłacalności względem LY – NIWO + IPI + CTH vs CTH – perspektywa NFZ, bez RSS	86

Spis rysunków

Rysunek 1.	Struktura 3-stanowego modelu <i>partitioned survival</i>	16
------------	--	----

Rysunek 2. Niedoszacowanie prognozy OS na podstawie wyników badania CheckMate-9LA – rysunek poglądowy	26
Rysunek 3. Czas do cenzurowania danych OS w badaniu CheckMate-9LA.....	27
Rysunek 4. Czas do cenzurowania danych PFS w badaniu CheckMate-9LA.....	27
Rysunek 5. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja.....	116

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 82.

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

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 5
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	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.	
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 77	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 77	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6	
§ 5.12		
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Aneks A	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
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 niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w leczeniu systemowym I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez obecności mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK, przeszukano bazy danych PubMed [72], oraz CL (*Cochrane Library*) [73], a także strony internetowe wybranych agencji HTA:

- AOTMiT [74],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [75],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [76],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [77],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [78],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [79].

Przeszukania przeprowadzono w dniu 12 oraz 26 listopada 2020. Szczegółowy opis zaimplementowanych strategii oraz wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.
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	5 076 040	197 216
#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"	188 805	21 082
#3	nivolumab OR nivolumab [MeSH Terms] OR opdivo OR MDX1106 OR "MDX 1106" OR "MDX-1106"	5 690	1 779
#4	ipilimumab OR ipilimumab [MeSH Terms] OR yervoy OR MDX010 OR "MDX 010" OR "MDX-010"	3 854	1 219
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	28	21
Data ostatniego przeszukania: 12 listopada 2020			

Tabela 84.

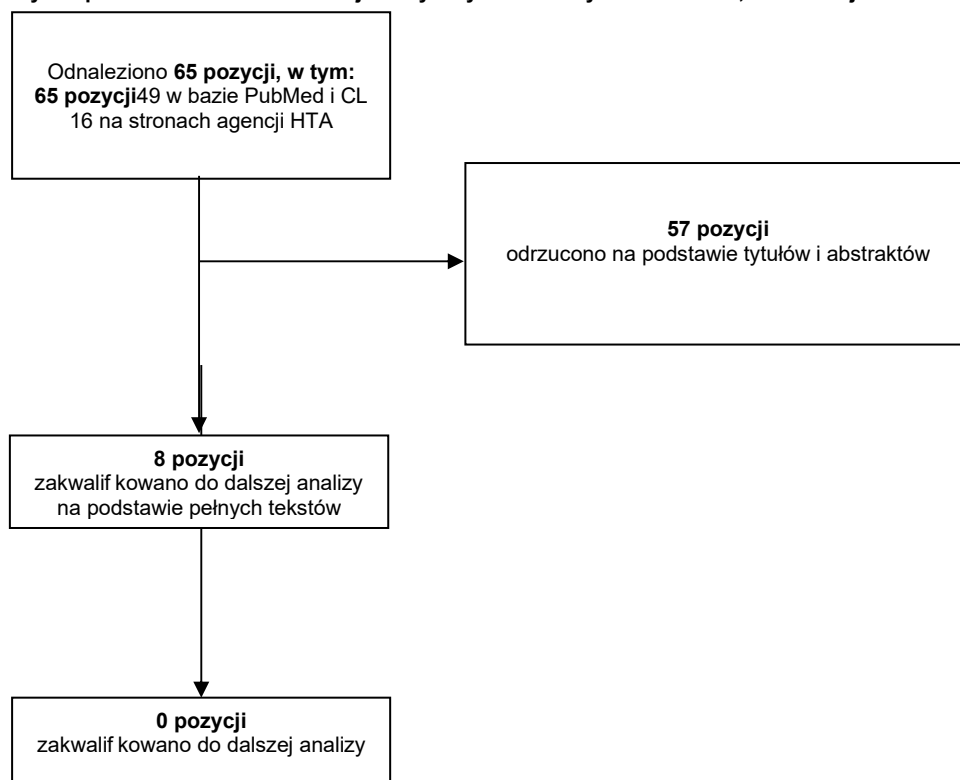
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, CADTH, HAS, ISPOR, NICE, SMC)

Agencja	Zapytanie / słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Wybranych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Szukaj: <i>opdivo, yervoy</i>	2	0
CADTH	Search: <i>opdivo, yervoy</i> Result type: <i>Reports</i>	9	0
HAS	Medicines: <i>opdivo, yervoy</i>	3	0
ISPOR	Keyword: <i>opdivo, yervoy</i>	0	0
NICE	Search: <i>opdivo, yervoy</i> Document type: <i>Guidance</i>	2	0
SMC	Medicines advice: <i>opdivo, yervoy</i>	0	0
Łącznie		16	0
Data przeszukania: 26 listopada 2020			

W wyniku przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono łącznie 65 publikacji (razem z powtarzającymi się tytułami). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 8 pozycji. Ostatecznie do analizy nie włączono żadnej z nich. Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 5).

Rysunek 5.

Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne, interwencja



A.1.2. Użyteczności

W ramach prac mających na celu odnalezienie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w pierwszej kolejności przeanalizowano zawartość przeglądu systematycznego przeprowadzonego na potrzeby ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym (wskazanie podobne do analizowanego w ramach niniejszej analizy) [33].

Przegląd został przeprowadzony 25 marca 2019 roku w bazie PubMed, jest zatem aktualny (do 5 lat od momentu publikacji). Przegląd nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania). Zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu: niedrobnokomórkowy rak płuca bez progresji oraz niedrobnokomórkowy rak płuca z progresją. Wymienione stany są w pełni zgodne ze stanami w niniejszym modelu (brak progresji, progresja choroby). Poszukiwano pierwotnych badań użyteczności w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, zalecana przez wytyczne AOTMiT 2016).

W wyniku przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Keytruda przeglądu systematycznego 18 publikacji spełniło kryteria włączenia. Do dalszej analizy zakwalifikowano 2 publikacje.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane publikacje wraz z użytecznościami i ich charakterystyką (Tabela 85).

Tabela 85.
Charakterystyka odnalezionych publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z NDRP

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

Publikacja	Metoda pomiaru użyteczności	Charakterystyka badania	Wyniki
Huang 2019 [35] ^{b)}	EQ-5D-3L	<p>Cel: porównanie pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z chemioterapią za pomocą analizy Q-TWiST</p> <p>Badana grupa: populacja badań KN010 (zaawansowany NDRP, II linia leczenia, ekspresja PD-L1\geq1%) oraz KN024 (NDRP stopnia IV, I linia leczenia, ekspresja PD-L1\geq50%)</p>	<p>Użyteczności dla I linii NDRP (stopnia IV):</p> <p>PFS bez AE (TWiST): 0,803</p> <p>PFS z AE (TOX): 0,727</p> <p>PPS (REL): 0,716</p>

a) Przedstawiono tylko wyniki tylko dla skali EQ-5D

b) Przedstawiono tylko wyniki dla populacji z badania KN024

Q-TWiST – *Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease progression or Toxicity of Treatment*

TwIST – czas od randomizacji do progresji choroby bez współwystępujących działań niepożądanych stopnia 3+ (ang. *Time without symptoms or toxicities*)

TOX – czas od randomizacji do progresji choroby ze współwystępującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3+ (ang. *Toxicity*)

REL – czas od progresji choroby do zgonu (ang. *Relapse*)

A.2. Koszty jednostkowe leków uwzględnione w analizie

Tabela 86.
Substancje stosowane w ramach CTH

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
1020.0 Gemcytabinum							
Gemcitabinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	118,80 zł	124,74 zł	124,74 zł	0,08 zł
Gemcitabinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	162,00 zł	170,10 zł	170,10 zł	0,09 zł
Gemcitabinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	81,00 zł	85,05 zł	85,05 zł	0,09 zł
Gemcitabine Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	17,82 zł	18,71 zł	18,71 zł	0,09 zł
Gemsol	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1000 mg	1 fiol. a 25 ml	102,60 zł	107,73 zł	107,73 zł	0,11 zł
Gemsol	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2000 mg	1 fiol. a 50 ml	205,20 zł	215,46 zł	215,46 zł	0,11 zł
Gemsol	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	200 mg	1 fiol. a 5 ml	27,00 zł	28,35 zł	28,35 zł	0,14 zł
1032.0 Paclitaxelum							
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	30 mg	1 fiol. a 5 ml	32,40 zł	34,02 zł	34,02 zł	1,13 zł
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol. a 16,7 ml	108,00 zł	113,40 zł	113,40 zł	1,13 zł
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	150 mg	1 fiol. a 25 ml	145,80 zł	153,09 zł	153,09 zł	1,02 zł
Paclitaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	300 mg	1 fiol. a 50 ml	324,00 zł	340,20 zł	340,20 zł	1,13 zł

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
PACLITAXEL KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	5 ml	26,46 zł	27,78 zł	27,78 zł	0,93 zł
PACLITAXEL KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	259,20 zł	272,16 zł	272,16 zł	0,45 zł
PACLITAXEL KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	51,30 zł	53,87 zł	53,87 zł	0,54 zł
PACLITAXEL KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	72,90 zł	76,55 zł	76,55 zł	0,51 zł
PACLITAXEL KABI	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	145,80 zł	153,09 zł	153,09 zł	0,51 zł
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	72,90 zł	76,55 zł	76,55 zł	0,51 zł
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	14,58 zł	15,31 zł	15,31 zł	0,51 zł
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	48,60 zł	51,03 zł	51,03 zł	0,51 zł
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	145,80 zł	153,09 zł	153,09 zł	0,51 zł
Paclitaxelum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	259,20 zł	272,16 zł	272,16 zł	0,45 zł
1034.0 Pemetreksed							
Pemetreksed SUN	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol. proszku	129,60 zł	136,08 zł	136,08 zł	1,36 zł
Pemetreksed SUN	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	1 fiol.proszku	648,00 zł	680,40 zł	680,40 zł	1,36 zł
Pemetrexed Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	1 fiol.	302,40 zł	317,52 zł	136,08 zł	1,36 zł
Pemetrexed Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol.	2 376,00 zł	2 494,80 zł	1 360,80 zł	1,36 zł
Pemetrexed Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do	1000 mg	1 fiol.	1 512,00 zł	1 587,60 zł	680,40 zł	1,36 zł

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
	infuzji						
Pemetrexed Fresenius Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	1 fiol.	286,20 zł	300,51 zł	136,08 zł	1,36 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol.	1 501,20 zł	1 576,26 zł	680,40 zł	1,36 zł
Pemetrexed Sandoz	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	1 fiol.po 10 ml	280,80 zł	294,84 zł	136,08 zł	1,36 zł
Pemetrexed Sandoz	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	500 mg	1 fiol.po 50 ml	1 890,00 zł	1 984,50 zł	680,40 zł	1,36 zł
Pemetrexed Sandoz	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1000 mg	1 fiol.po 100 ml	2 808,00 zł	2 948,40 zł	1 360,80 zł	1,36 zł
1008.0 Cisplatinum							
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	72,36 zł	75,98 zł	75,98 zł	0,76 zł
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	9,03 zł	9,48 zł	9,48 zł	0,95 zł
Cisplatin-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	42,12 zł	44,23 zł	44,23 zł	0,88 zł
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	62,64 zł	65,77 zł	65,77 zł	0,66 zł
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	31,32 zł	32,89 zł	32,89 zł	0,66 zł
Cisplatinum Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,26 zł	6,57 zł	6,57 zł	0,66 zł
10005.0 Carboplatinum							
Carbomedac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	18,25 zł	19,16 zł	16,35 zł	0,33 zł
Carbomedac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	260,28 zł	273,29 zł	273,29 zł	0,27 zł

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
Carbomedac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	173,88 zł	182,57 zł	182,57 zł	0,30 zł
Carbomedac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	102,06 zł	107,16 zł	107,16 zł	0,24 zł
Carbomedac	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	39,96 zł	41,96 zł	41,96 zł	0,28 zł
Carboplatin Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	131,76 zł	138,35 zł	138,35 zł	0,23 zł
Carboplatin Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	36,72 zł	38,56 zł	38,56 zł	0,26 zł
Carboplatin Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	104,76 zł	110,00 zł	110,00 zł	0,24 zł
Carboplatin Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	12,74 zł	13,38 zł	13,38 zł	0,27 zł
Carboplatin - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	150 mg	1 fiol. a 15 ml	45,90 zł	48,20 zł	48,20 zł	0,32 zł
Carboplatin - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	600 mg	1 fiol. a 60 ml	186,84 zł	196,18 zł	196,18 zł	0,33 zł
Carboplatin - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	450 mg	1 fiol. a 45 ml	139,32 zł	146,29 zł	146,29 zł	0,33 zł
Carboplatin - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	50 mg	1 fiol. a 5 ml	24,62 zł	25,85 zł	16,35 zł	0,33 zł
Carboplatin Pfizer	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	24,84 zł	26,08 zł	16,35 zł	0,33 zł
Carboplatin Pfizer	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	102,28 zł	107,39 zł	107,39 zł	0,24 zł
Carboplatin Pfizer	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	41,90 zł	44,00 zł	44,00 zł	0,29 zł
1013.0 Docetaxelum							
Docetaxel Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do	20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	259,20 zł	272,16 zł	272,16 zł	1,70 zł

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
	infuzji						
Docetaxel Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	32,40 zł	34,02 zł	34,02 zł	1,70 zł
Docetaxel Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	129,60 zł	136,08 zł	136,08 zł	1,70 zł
Docetaxel - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg	1 fiol. a 2 ml	54,00 zł	56,70 zł	56,70 zł	2,84 zł
Docetaxel - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg	1 fiol. a 8 ml	216,00 zł	226,80 zł	226,80 zł	2,84 zł
Docetaxel - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	160 mg	1 fiol. a 16 ml	432,00 zł	453,60 zł	453,60 zł	2,84 zł
1042.1 Vinorelbinum inj							
Navelbine	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	10 amp. a 1 ml	529,20 zł	555,66 zł	226,80 zł	2,27 zł
Navelbine	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	10 amp. a 5 ml	2 646,00 zł	2 778,30 zł	1 134,00 zł	2,27 zł
Navirel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	10 fiol. a 5 ml	1 285,20 zł	1 349,46 zł	1 134,00 zł	2,27 zł
Navirel	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	10 fiol. a 1 ml	540,00 zł	567,00 zł	226,80 zł	2,27 zł
Neocitec	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	1 fiol.po 1ml	32,40 zł	34,02 zł	22,68 zł	2,27 zł
Neocitec	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	1 fiol.po 5ml	162,00 zł	170,10 zł	113,40 zł	2,27 zł
Vinorelbine Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	1 fiol. 1 ml	21,60 zł	22,68 zł	22,68 zł	2,27 zł
Vinorelbine Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg	1 fiol. 5 ml	108,00 zł	113,40 zł	113,40 zł	2,27 zł
1016.0 Etoposidum							

Nazwa leku	Postać	Dawka	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Cena za mg
Etoposid - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	12,31 zł	12,93 zł	12,93 zł	0,26 zł
Etoposid - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	100 mg	1 fiol. a 5 ml	20,52 zł	21,55 zł	21,55 zł	0,22zł
Etoposid - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	200 mg	1 fiol. a 10 ml	41,04 zł	43,09 zł	43,09 zł	0,22zł
Etoposid - Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	400 mg	1 fiol. a 20 ml	82,08 zł	86,18 zł	86,18 zł	0,22zł
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	11,88 zł	12,47 zł	12,47 zł	0,12 zł
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	60,37 zł	63,39 zł	63,39 zł	0,16 zł
Etopozyd Accord	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	30,13 zł	31,64 zł	31,64 zł	0,16 zł

Tabela 87.
Substancje pomocnicze stosowane w leczeniu NDRP – deksametazon

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasone Krka	0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	9,20 zł	4,36 zł	4,84 zł
Dexamethasone KRKA	40 mg	20 szt.	5909991297879	553,19 zł	496,30 zł	56,89 zł
Dexamethasone KRKA	8 mg	20 szt.	5909991297633	120,90 zł	109,52 zł	11,38 zł
Dexamethasone KRKA	4 mg	20 szt.	5909991297480	63,37 zł	54,76 zł	8,61 zł
Dexamethasone KRKA	20 mg	20 szt.	5909991297763	286,81 zł	258,37 zł	28,44 zł
PABI-DEXAMETHASON	1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	22,09 zł	11,91 zł	10,18 zł
PABI-DEXAMETHASON	0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	11,47 zł	4,36 zł	7,11 zł
Dexamethasone Krka	20 mg	20 szt.	5909991397524	265,21 zł	28,44 zł	236,77 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Dexamethasone Krka	4 mg	20 szt.	5909991397319	60,61 zł	6,33 zł	52,28 zł
Dexamethasone Krka	20 mg	20 szt.	5909991397258	273,15 zł	28,44 zł	244,71 zł
Dexamethasone Krka	4 mg	20 szt.	5909991393984	59,14 zł	5,69 zł	53,45 zł
Demezón	4 mg	20 szt.	5909991389208	58,57 zł	5,69 zł	52,88 zł
Demezón	1 mg	40 szt.	5909991389178	30,86 zł	4,07 zł	26,79 zł
Pabi-Dexamethason	500 mcg	20 szt.	5904374007861	9,13 zł	4,83 zł	4,30 zł
Pabi-Dexamethason	1 mg	20 szt.	5904374007854	17,42 zł	5,63 zł	11,79 zł