

Niwolumab (Opdivo<sup>®</sup>) w skojarzeniu  
z ipilimumabem (Yervoy<sup>®</sup>) w leczeniu  
dorosłych chorych z nieoperacyjnym,  
złośliwym międzybłoniakiem opłucnej

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021



**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

**Zamawiający**

Bristol-Myers Squibb  
Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.

## Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną wśród pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych linii leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych.

W modelu źródło danych dotyczących skuteczności analizowanych terapii stanowią wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 743 (okres obserwacji 29,7 mies.), które zostały ekstrapolowane poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

W analizie wykorzystano model Markova. Model ekonomiczny uwzględniał 3 stany zdrowia: stan wolny od progresji, stan progresji choroby i zgon. Struktura modelu jest zgodna z podejściami przyjętymi w poprzednich opublikowanych analizach ekonomicznych dla niwolumabu.

## Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywności wydaje się niewielki.

W analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Wyniki modelu wykazały, że do 20 roku horyzontu w modelu zgon wystąpił u ponad 98% pacjentów zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora. Przyjęty horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

Długość cyklu wynosi 7 dni (1 tydzień).

Dane dotyczące kosztów jednostkowych przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (koszty leków) i Zarządzenia Prezesa NFZ (koszty procedur medycznych). Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

[Redacted text block]

## Wnioski

[Redacted text block]

Złośliwy międzybłoniak płucnej jest nowotworem rzadkim (Szczeklik 2019, Kowalski 2011) i spełnia definicję choroby sieroczej (rzadkiej) *European Medicines Agency* (EMA Orphan). W przypadku chorób rzadkich (sierocych) ocena opłacalności stosowania nowego leku w ramach analizy ekonomicznej powinna mieć ograniczone znaczenia oraz powinna być rozpatrywana wyłącznie jako uzupełniające kryterium oceny.

Złe rokowanie u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej (90-94% pacjentów umiera w ciągu 5 lat od momentu diagnozy [NCCN 2021]), jak również obecność tylko jednej finansowanej ze środków publicznych w Polsce oraz zalecanej przez polskie i zagraniczne

wytyczne opcji leczenia, wskazuje na konieczność podjęcia działań mających na celu poprawę sytuacji chorych w analizowanym wskazaniu i zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii immunologicznej.

Analizowana interwencja, tj. niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, jest innowacyjną terapią o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu chorych z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej, rekomendowaną przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych zarówno polskich, tj. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (PTOK 2021), jak i zagranicznych, tj. *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021). Rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu będzie miało wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## Słowa kluczowe

niwolumab, ipilimumab, złośliwy międzybłoniak płucnej, analiza kosztów-użyteczności

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Słowa kluczowe .....	7
Spis treści .....	8
Wykaz skrótów i akronimów .....	10
1 Cel analizy .....	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny .....	12
3 Strategia analityczna .....	14
4 Perspektywa .....	15
5 Horyzont czasowy .....	16
6 Technika analityczna .....	17
7 Model .....	18
7.1 Opis modelu .....	19
7.1.1 Struktura modelu .....	19
7.1.2 Przejścia między stanami zdrowia .....	21
7.1.3 Przeżycie całkowite (OS) .....	22
7.1.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	26
7.1.5 Czas leczenia .....	30
7.1.6 Populacja .....	31
7.1.7 Tablice trwania życia .....	32
7.1.8 Zdarzenia niepożądane .....	32
7.1.9 Użyteczności stanów zdrowia .....	34
7.1.10 Dalsze leczenie po wystąpieniu progresji .....	35
7.2 Dawkowanie .....	36
7.3 Parametry kosztowe .....	38
7.3.1 Koszty zakupu leków w I i II linii .....	39
7.3.2 Koszty podania leków w I i II linii .....	40
7.3.3 Koszty monitorowania leczenia w I i II linii .....	40
7.3.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	41
7.3.5 Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej) .....	42
7.4 Dyskontowanie .....	43
7.5 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	44



7.6 Walidacja modelu .....	46
7.6.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	48
7.6.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	49
7.7 Analiza wrażliwości .....	50
7.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	50
7.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	52
7.8 Analiza progowa .....	52
■ [REDACTED] .....	53
■ [REDACTED] .....	53
■ [REDACTED] .....	54
■ [REDACTED] .....	55
■ [REDACTED] .....	58
■ [REDACTED] .....	59
■ [REDACTED] .....	59
■ [REDACTED] .....	60
■ [REDACTED] .....	61
■ [REDACTED] .....	64
<b>10 Ograniczenia .....</b>	<b>65</b>
<b>11 Dyskusja .....</b>	<b>67</b>
<b>12 Wyniki końcowe .....</b>	<b>69</b>
<b>13 Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>70</b>
<b>14 Aneks .....</b>	<b>72</b>
14.1 Tablice trwania życia .....	72
14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	75
14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	79
■ [REDACTED] .....	82
14.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) .....	84
<b>Spis tabel .....</b>	<b>87</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>90</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>91</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CIS	cisplatyna
DoT	czas trwania leczenia (ang. <i>duration of treatment</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i> )
KAR	karboplatyna
KM	Kaplana-Meiera
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> ).
MPM	złośliwy międzybłoniak płucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIV+IPI	niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PEM	pemetreksed
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
■	■
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.

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

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia
interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®)
komparator (C)	pemetreksed w połączeniu ze związkami platyny, tj. cisplatyną lub karboplatyną
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"><li>• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych</li><li>• użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych</li><li>• koszty: bezpośrednie koszty medyczne</li></ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li><li>• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li></ul>

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); \*ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Niwolumab (Opdivo®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu raka nerki, niedrobnokomórkowego raka płuc, odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz czerniaka skóry lub błon śluzowych w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego. Niwolumab (Opdivo®) aktualnie nie jest obecnie refundowany w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych pacjentów.

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

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



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę Paraxel i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną wśród pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych.

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

## 4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory nie ponosi kosztów leczenia (w tym kosztu leku i jego podania) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności dla pacjenta: bezpłatne), komparatorami i terapiami stosowanym w II linii (substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

## 5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu złośliwego międzybłoniaka płucnej. Ponadto, ze względu na fakt, iż badaniem wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

Mają na uwadze złe rokowanie i zgon 90-94% chorych w ciągu 5 lat od momentu diagnozy (NCCN 2021), horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne złośliwego międzybłoniaka płucnej przy jednoczesnym ograniczeniu niepewności związanych z prognozowaniem wyników zdrowotnych poza horyzont czasowy badania klinicznego. Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (68,2 lata), 20-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 88 lat wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2020 r. dla mężczyzn wyniosło 72,6 roku, natomiast dla kobiet - 80,7 roku (GUS 2021).

Wyniki modelu wykazały, że w grupie niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem zgon wystąpił u 88% pacjentów po 5 latach, 95% pacjentów po 10 latach, 97% pacjentów po 15 latach oraz u ponad 98% pacjentów do 20 roku horyzontu. W grupie chemioterapii zgon wystąpił u ponad 99% pacjentów po 5 latach.

Przy pomocy modelu można również przeprowadzić oszacowania w krótszym horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości przyjęto krótszy, tj. 10-letni horyzont czasowy analizy.



## 6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

## 7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego CheckMate 743 w zakresie twardych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*, PFS), celem oszacowania wpływu stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapii (pemetreksed w połączeniu z cisplatiną lub karboplatiną) na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie CheckMate 743 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapii, tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatiną lub karboplatiną, w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

Analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o wyniki z badania CheckMate 743 (Baas 2021; mediana okresu obserwacji 29,7 mies.). Najnowsze wyniki badania przedstawione we wrześniu 2021 r. na kongresie *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Peters 2021, mediana okresu obserwacji 43,1 mies.) są zbliżone do obserwowanych dla krótszego okresu obserwacji (publikacja główna).

Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate: NIV+IPI vs CHT. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	NIV+IPI, mies., mediana [95% CI]	CHT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
<b>Przeżycie całkowite</b>					
OS po 30 mies.	303/302	18,1 [16,8; 21,4]	14,1 [12,4; 16,2]	0,74 [0,60; 0,91]	0,002
OS po 43 mies.	303/302	18,1 [16,8; 21,0]	14,1 [12,4; 16,3]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,05
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>					
PFS po 30 mies.	303/302	6,8 [5,6; 7,4]	7,2 [6,9; 8,0]	1,00 [0,82; 1,21]	ns
PFS po 43 mies.	303/302	6,8 [5,6; 7,4]	7,2 [6,9; 8,0]	0,92 [0,76; 1,11]	ns

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chemioterapią, tj. pemetreksedem w połączeniu z cisplatiną lub karboplatiną, w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

## 7.1 Opis modelu

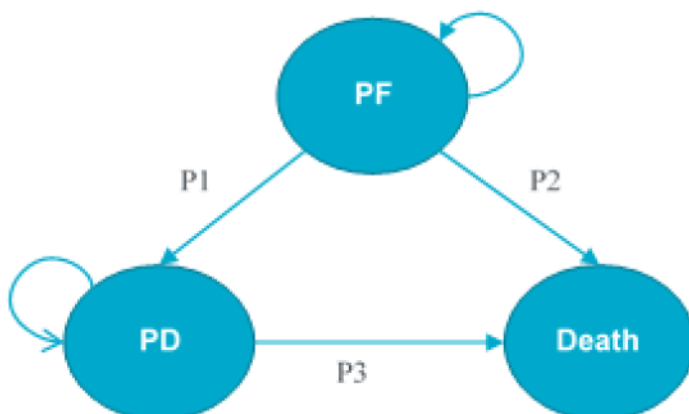
Model analityczny Markova został oparty na danych z zakresu przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, które pochodzą z randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego III fazy CheckMate 743 (Baas 2021). Wykorzystano przy tym krzywe przeżycia Kaplana-Meiera (KM), które ekstrapolowano poza horyzont czasowy obserwacji, wynoszący 29,7 miesięcy (mediana). Pozwoliło to na uzyskanie prawdopodobieństw przeżycia w danym stanie, w dłuższym niż badanie kliniczne horyzoncie czasowym. Prawdopodobieństwa przeżycia stanowiły miarę efektu ocenianych opcji terapeutycznych, tj. zyskanych lat życia (LYG) oraz po uwzględnieniu parametrów z zakresu użyteczności stanów zdrowia, zużycia zasobów i kosztów jednostkowych - lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz kosztów całkowitych zastosowania ocenianych opcji terapeutycznych.

### 7.1.1 Struktura modelu

W modelu wyróżniono 3 możliwe stany, w których mogą znaleźć się chorzy: stan wolny od progresji (PF, ang. *progression-free*), stan progresji choroby (PD, ang. *progressed disease*) i zgon. Stany zdrowia wyróżnione w modelu odpowiadają głównym (pierwszorzędowym) i drugorzędowym punktom końcowym w badaniu klinicznym CheckMate 743. Struktura modelu jest zgodna z podejściami przyjętymi w poprzednich opublikowanych analizach ekonomicznych dla niwolumabu.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku. Trzy stany zdrowia reprezentują podstawowe stadia choroby w przebiegu złośliwego międzybłoniaka płucnej: stan wolny od progresji (PF) - leczenie w 1 linii MPM, występowanie progresji choroby i zgon. Każdy stan reprezentuje punkt, w którym oczekuje się pogorszenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia, od 1 linii leczenia MPM do progresji choroby i zgonu.

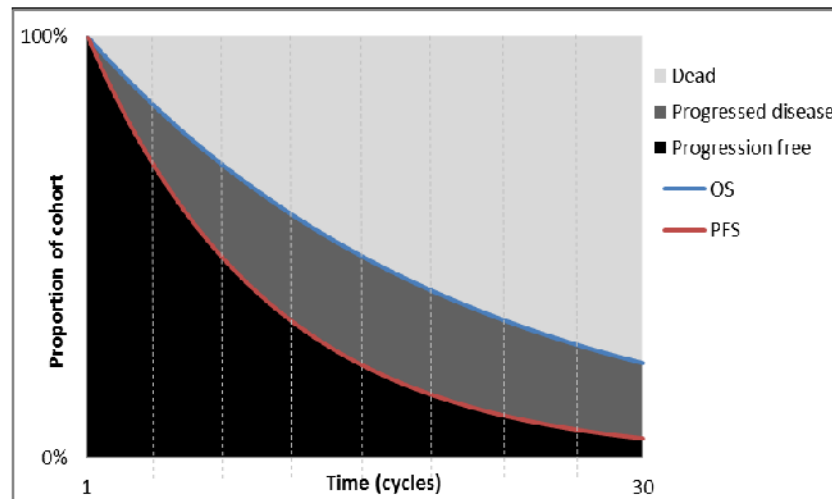
Ryc. 1. Struktura modelu.



Strzałki przedstawiają możliwe prawdopodobieństwa przejścia w modelu. P1, P2, P3 - prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia, PD-stan po progresji choroby (ang. *progressed disease*), PF- stan bez progresji (ang. *progression-free*).

Wykorzystano model podzielonego przeżycia (PSM, ang. *partitioned survival model*). Model podzielonego przeżycia wymaga obliczenia zajętości stanu z parametrycznych krzywych przeżycia dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oszacowanych bezpośrednio z badania klinicznego CheckMate 743. Liczba pacjentów zajmujących każdy stan w modelu jest wyprowadzana bezpośrednio ze skumulowanych prawdopodobieństw przeżycia PFS i OS (pole pod krzywą). Poniższy rysunek przedstawia wizualny opis modelu podzielonego przeżycia.

Ryc. 2. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



*dead* - zgon; *progressed disease* - progresja choroby; *progression free* - bez progresji choroby.

Pacjenci w stanie PF są leczeni nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub komparatorem, tj. pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną. W modelu ekonomicznym, przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na podstawie danych z badania CheckMate 743 dla zdarzeń PFS zdefiniowanych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W związku z tym, PFS wykorzystano w celu określenia czasu trwania leczenia. Takie podejście nie jest odpowiednie w przypadku, gdy pacjenci przerywają leczenie bez wystąpienia progresji z powodu toksyczności, co powoduje przeszacowanie czasu trwania leczenia w oparciu o PFS. Innym przypadkiem, w którym PFS może nie być odpowiedni do szacowania czasu trwania leczenia, jest sytuacja, w której pacjenci leczeni NIV+IPI kontynuują leczenie po progresji, zgodnie z oceną korzyści klinicznych i tolerancji przez badacza, co może powodować niedoszacowanie czasu trwania leczenia. Ponadto, w badaniu CheckMate 743 uwzględniono, że leczenie NIV+IPI nie może trwać dłużej niż 2 lata.

Analiza danych na podstawie badania CheckMate 743 wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera dla PFS zarówno dla NIV+IPI, jak i CHT, znajdują się powyżej krzywych Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia (DoT, *duration of treatment*). Krzywa KM dla czasu trwania leczenia w grupie CHT osiąga 0% po 6 cyklach, zgodnie z zaplanowanym w badaniu schematem leczenia. Z tego względu, podstawowy czas trwania leczenia w modelu opiera się na danych dotyczących DoT dla NIV+IPI i CHT.

W celu dostosowania podawania uwzględnionych w analizie terapii przyjęto cykl o długości jednego tygodnia. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie głównych elementów analizy ekonomicznej.

Tab. 5. Główne elementy analizy ekonomicznej.

Element analizy ekonomicznej	Założenie analizy
Metoda analityczna	Model podzielonego przeżycia z wyróżnieniem 3 stanów zdrowia: PF, PD i zgon
Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (20-letni)
Długość cyklu	Tydzień
Dyskontowanie	Kosztów i wyników zdrowotnych
Ramiona analizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIV+IPI</li> <li>• CHT, tj. PEM+CIS/KAR</li> </ul>
Korekta połowy cyklu	Tak*

PEM+CIS/KAR - pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną; \*oszacowania w połowie cyklu w każdym stanie zdrowia, przy uwzględnieniu średniej liczby pacjentów obecnych na początku i na końcu każdego cyklu.

## 7.1.2 Przejścia między stanami zdrowia

W modelu stany zdrowia PF, PD i zgon były modelowane przy użyciu metody podzielonego przeżycia. Skumulowane prawdopodobieństwa przeżycia PFS i OS wykorzystano w celu oszacowania liczby pacjentów przebywających w poszczególnych stanach modelu za pomocą następujących równań:

$$PF = P(PFS)$$

$$zgon = 1 - P(OS)$$

$$PD = P(OS) - P(PFS)$$

W modelu wykorzystano wyniki badania CheckMate 743 z datą odcięcia kwiecień 2020 (mediana okresu obserwacji - 29,7 mies.). Okres obserwacji w badaniu klinicznym jest krótszy niż horyzont czasowy przyjęty w analizie (20-letni). W badaniu klinicznym zgon wystąpił u 77% pacjentów w grupie NIV+IPI i u 85% pacjentów w grupie CHT. Parametryczne krzywe przeżycia dopasowano do danych pochodzących z badania CheckMate 743, a następnie wykorzystano do ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania. Przyjęty sposób oszacowania skumulowanego PFS i OS dla 20-letniego horyzontu czasowego analizy jest zgodny z wytycznymi NICE DSU (*National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*) (Rutherford 2020, Latimer 2013).

Przy wyborze parametrycznych krzywych przeżycia najlepiej opisujących PFS i OS zastosowano następujące kroki:

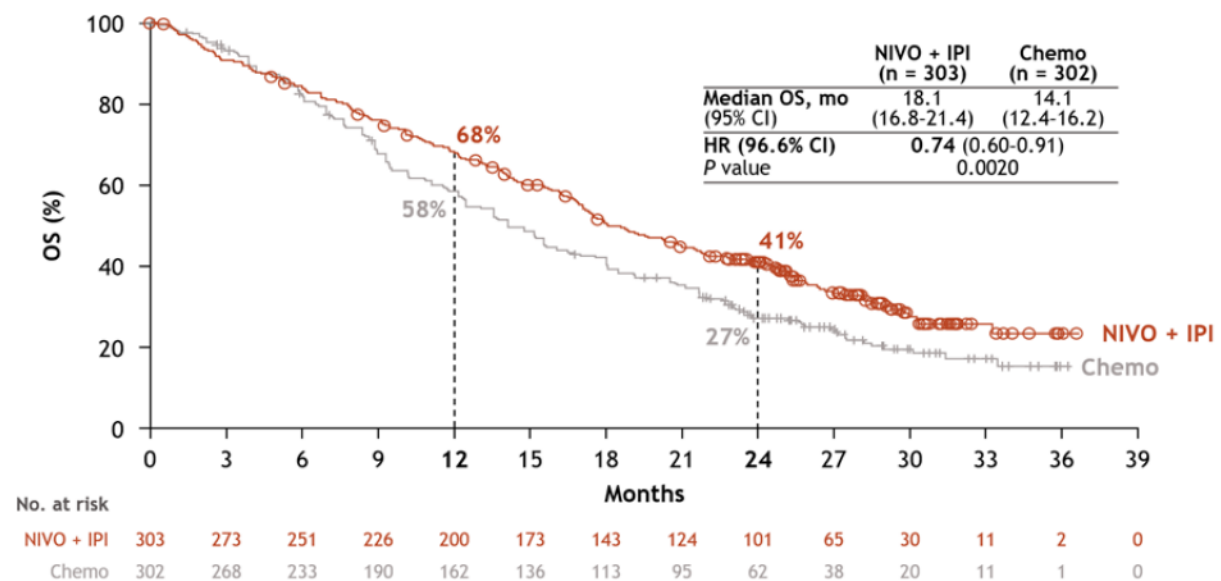
- testowano założenie o proporcjonalności efektów - za pomocą testu Grambscha i Therneaua oraz wizualnie oceniano, czy krzywe przeżycia w grupie NIV+IPI i CHT są równoległe na wykresach zależności logarytmu skumulowanych hazardów, logarytmu skumulowanych szans oraz standaryzowanej krzywej normalnej od logarytmu czasu;

- w przypadku potwierdzenia proporcjonalności efektów badano parametryczne rozkłady przeżycia, a w przypadku braku proporcjonalności rozważano niezależne modele przeżycia;
- w celu oceny najlepszego dopasowania zastosowano kryterium informacyjne Akaike (AIC, ang. *Akaike's Information Criterion*) oraz Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayes Information Criterion*), przy czym za optymalny uznano ten model, dla którego kryterium informacyjne ma najniższą wartość;
- ostatecznego wyboru parametrycznego rozkładu przeżycia dokonano na podstawie oceny dokładności dopasowania i klinicznej wiarygodności oszacowanego przeżycia
- w przypadku braku proporcjonalności efektów oceniano niezależne modele przeżycia; podobnie jak w przypadku proporcjonalnych efektów oceniano dokładność dopasowania i kliniczną wiarygodność oraz przeprowadzono kontrolę wzrokową.

### 7.1.3 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza przeżycia całkowitego wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów otrzymujących nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z grupą chemioterapii (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002) (Baas 2021) - patrz wykres poniżej.

Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): NIVO+IPI vs CHT.

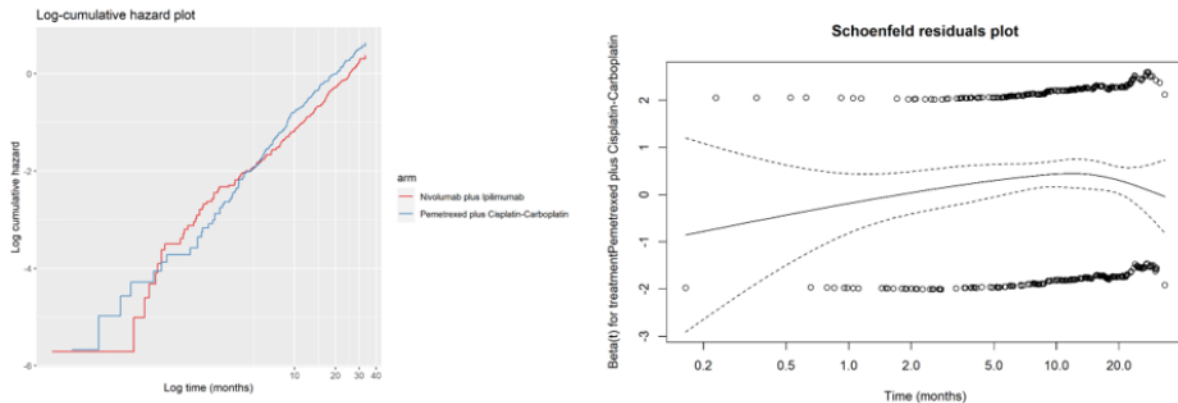


#### 7.1.3.1 Testowanie założeń o proporcjonalności efektów

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Test korelacji Grambscha i Therneaua nie odrzucił założenia proporcjonalnego hazardu (p=0,34), jednak ocena wizualna wykresu reszt Schoenfelda dostarcza pewnych dowodów na nieproporcjonalność - patrz rycina poniżej.

Eksperti kliniczni uznali niezależne modele za bardziej odpowiednie do modelowania OS biorąc pod uwagę na odmienny mechanizm działania i kinetykę przeżycia immunoterapii w porównaniu ze standardową chemioterapią. Ze względu na niejednoznaczny charakter oceny proporcjonalności, krzywe zależne były nadal oceniane pod kątem dopasowania wizualnego i walidacji zewnętrznej.

Ryc. 4. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.



### 7.1.3.2 Niezależne modele przeżycia

#### Pemetrexed w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia całkowitego w grupie chemioterapii jest opisany rozkładem gamma i rozkładem log-logistycznym - patrz poniższa tabela.

Tab. 6. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie CHT.

Rozkład	AIC	BIC
gamma	1 737,23	1 744,65
log-logistyczny	1 737,31	1 744,73
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 737,75	1 748,89
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 737,85	1 748,98
uogólniony gamma	1 738,71	1 749,84
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 738,81	1 749,94
Weibulla	1 739,22	1 746,64
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 739,28	1 754,12
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 739,67	1 754,51
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 739,70	1 754,54
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 740,23	1 758,78
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 741,60	1 760,15
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 743,09	1 761,64

Rozkład	AIC	BIC
Gompertza	1 749,37	1 756,79
log-normalny	1 749,58	1 757,00
wykładniczy	1 756,98	1 760,69

**W analizie podstawowej wybrano rozkład gamma ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC.**

#### Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC wykazano, że najlepiej dopasowany model przeżycia całkowitego w grupie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest opisany rozkładem Weibulla i rozkładem gamma - patrz poniższa tabela.

**Tab. 7. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie NIV+IPI.**

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	1 703,26	1 710,68
gamma	1 703,74	1 711,17
Gompertza	1 704,14	1 711,57
uogólniony gamma	1 705,11	1 716,25
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 705,23	1 716,37
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 705,75	1 720,61
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 706,39	1 721,24
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 706,54	1 721,40
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 706,55	1 725,12
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 706,89	1 725,46
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 707,47	1 726,04
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 707,77	1 718,91
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 708,74	1 719,88
wykładniczy	1 709,84	1 713,55
log-logistyczny	1 710,87	1 718,30
log-normalny	1 720,36	1 727,79

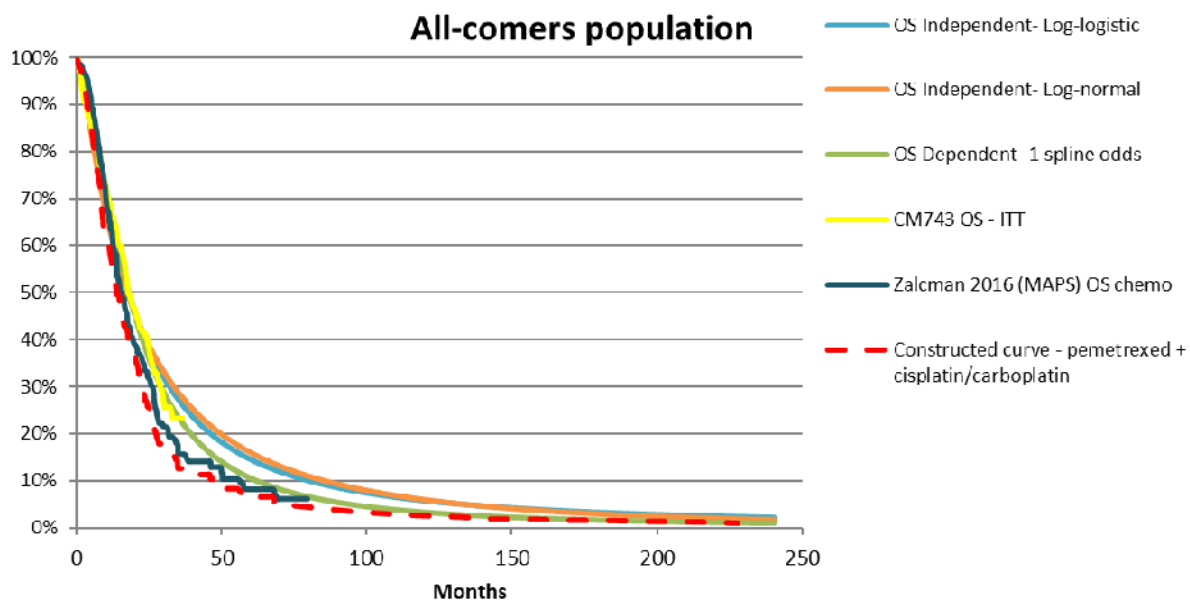
Ze względu na brak dostępnych danych dla immunoterapii w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej, eksperci kliniczni uznali, że dane z badania MAPS i rejestru SEER powinny być wykorzystane jako punkt odniesienia przy wyborze krzywej dla NIV+IPI. Zasugerowano wybranie krzywych dających szacunki wyższe niż w grupie chorych stosujących pemetreksed z cisplatyną w badaniu MAPS w 5. roku. Na tej podstawie wybrano osiem rozkładów: rozkład wykładniczy, rozkład log-logistyczny, rozkład log-normalny, krzywą sklejaną szans z 1 węzłem, krzywą sklejaną szans z 2 węzłami, krzywą sklejaną szans z 3 węzłami, krzywą sklejaną normalną z 1 węzłem i krzywą sklejaną normalną z 3 węzłami. Wybrane rozkłady oceniono w odniesieniu do krzywej skonstruowanej dla chemioterapii, co wykazało, że jedynie krzywa sklejana szans z 1 węzłem, rozkład log-logistyczny i rozkład log-normalny miały prognozy przeżycia większe niż skonstruowana krzywa. Na poniższym



wykreście przedstawiono krzywe wykreślone zgodnie z danymi z badania CheckMate 743 dla NIV+IPI, badania MAPS dla pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną oraz krzywą skonstruowaną dla pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną/karboplatiną.

Rozkład prawdopodobieństwa przeżycia dla krzywej sklejanej szans z 1 węzłem pokrywa się z krzywą skonstruowaną dla chemioterapii (na podstawie badania MAPS). **W związku z tym w analizie podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, ze względu na lepsze dopasowanie (zgodnie z kryteriami AIC i BIC, patrz powyższa tabela) niż rozkład log-normalny.** W analizie wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny i krzywą sklejaną szans z 1 węzłem.

Ryc. 5. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana szans z 1 węzłem).



Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI i CHT /

Tab. 8. Parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-logistyczny) i CHT (rozkład gamma).

Grupa	Rozkład	Parametr			
		mu	sigma	kształt	skala
NIV+IPI	log-logistyczny	-	-	1,49	18,25
CHT	gamma	1,52	0,08	-	-

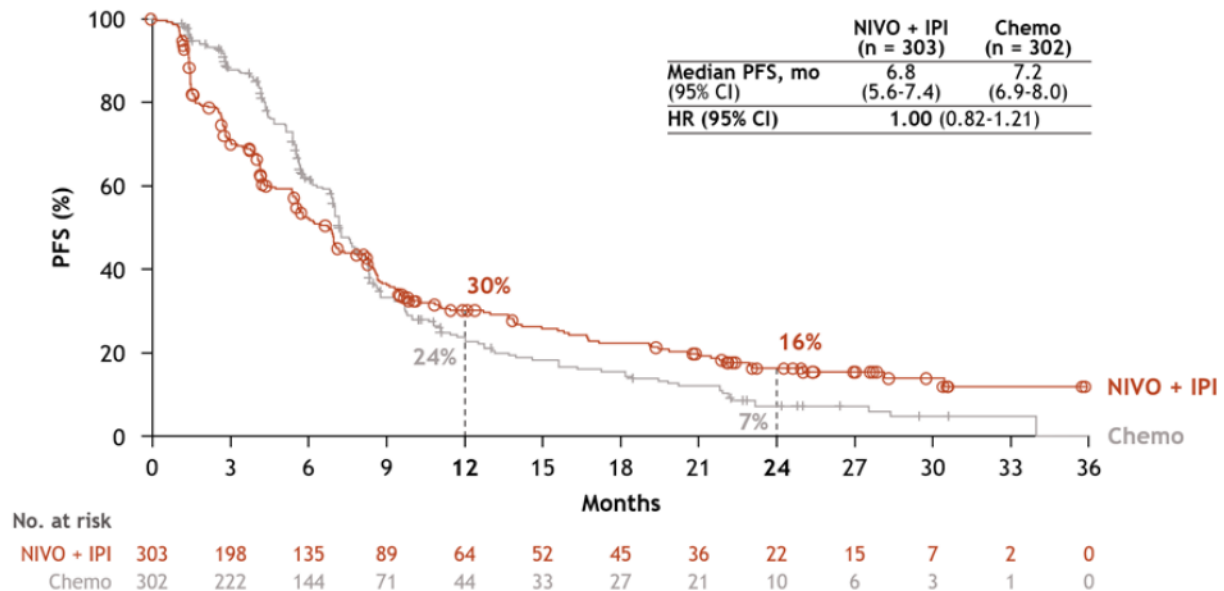
#### Korekta przeżycia całkowitego

Należy zaznaczyć, że model zawiera korektę przeżycia całkowitego. W przypadku gdy ekstrapolowana śmiertelność była poniżej ogólnej śmiertelności w populacji, w analizie przyjmowano, że śmiertelność jest równa ogólnej śmiertelności w populacji w danym wieku.

## 7.1.4 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby wykazała porównywalne ryzyko progresji w obu analizowanym grupach (HR=1,00 [95%CI: 0,82; 1,21], p=ns) (Baas 2021) - patrz wykres poniżej.

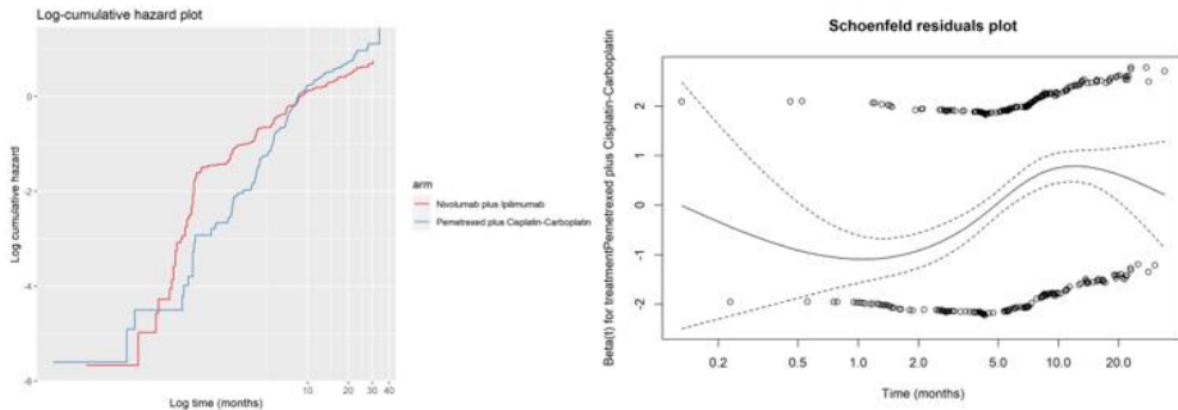
Ryc. 6. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): NIVO+IPI vs CHT.



### 7.1.4.1 Testowanie założeń o proporcjonalności efektów

W celu oceny proporcjonalności efektów leczenia przeprowadzono wizualną ocenę wykresu zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykresu reszt Schoenfelda. Wizualnie wydaje się, że założenie proporcjonalnego hazardu nie jest spełnione, biorąc pod uwagę nieliniowość i skrzyżowanie krzywych widoczne na wykresie skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu (patrz rycina poniżej). Test korelacji Grambscha i Therneaua potwierdził odrzucenie hipotezy zerowej proporcjonalności ( $p < 0,001$ ). W związku z tym w modelowaniu PFS zastosowano niezależnie krzywe parametryczne dopasowane osobno do obu analizowanych grup.

Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT.



#### 7.1.4.2 Niezależne modele przeżycia

##### Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną/karboplatyną

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii jest opisany krzywą sklejaną szans z 2 węzłami oraz krzywą sklejaną hazardu z 2 węzłami - patrz poniższa tabela.

Tab. 9. Kryterium informacyjne Akaike i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie CHT.

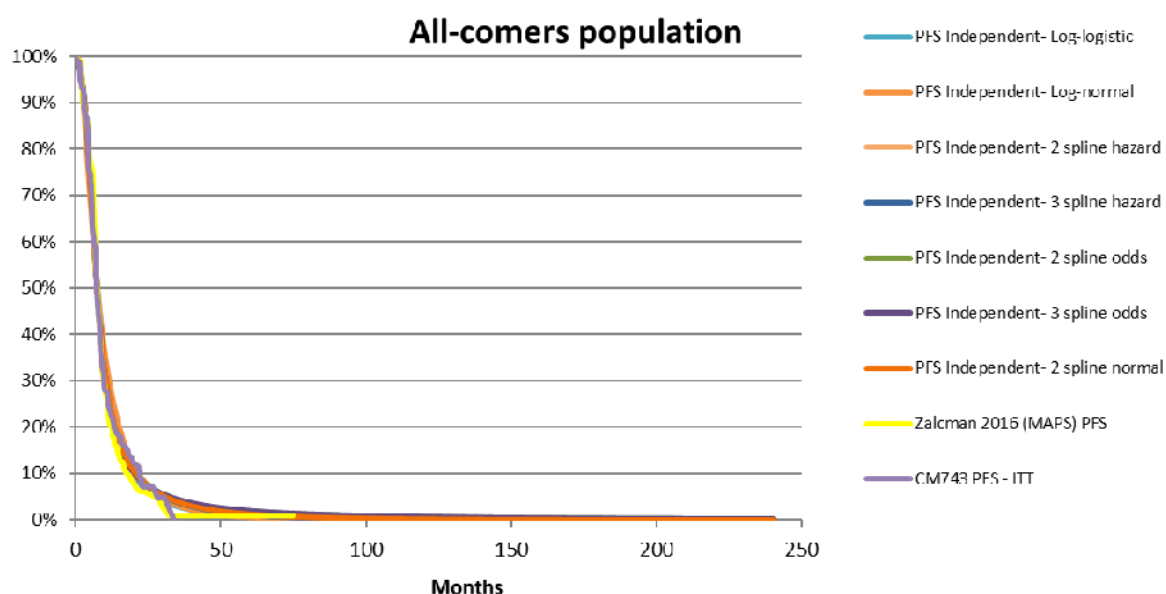
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1 331,46	1346,30
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1 332,28	1347,12
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1 332,35	1347,20
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1 333,52	1352,07
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1 333,82	1352,38
log-normalny	1 355,49	1362,91
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1 333,90	1352,46
log-logistyczny	1 336,30	1343,73
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1 337,63	1348,76
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1 345,44	1356,57
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1 347,37	1358,50
gamma	1 353,93	1361,35
uogólniony gamma	1 349,79	1360,92
Weibulla	1 365,31	1372,73
Gompertza	1 393,66	1401,08
wykładniczy	1 400,95	1404,66

Oszacowania przeżycia w różnych przetłomowych punktach rozkładów PFS w ramieniu PEM+CIS/KAR porównano z oszacowaniami przeżycia z badania CheckMate 743 i badania

MAPS (Zalcman 2016). Wystąpiły pewne różnice w przeżywalności po 2 latach między wynikami badania CheckMate 743 i badania MAPS. Analiza wykazała, że najlepiej dopasowanym rozkładem, wykazującym podobne przeżycie po 6 miesiącach i po roku w porównaniu z badaniem CheckMate 743, jest krzywa sklejana szans z 2 węzłami. Jednak może nieco zawyżać przeżycie bez progresji po 2 latach w porównaniu z badaniem CheckMate 743. Inne najlepiej dopasowane krzywe również nieznacznie przeszacowują PFS w 2. roku.

Na poniższym wykresie przedstawiono najlepiej dopasowane modele parametryczne (zgodnie z kryterium informacyjnym AIC) dla PFS w grupie CHT w dłuższym horyzoncie czasowym.

Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie CHT (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 2 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami i krzywa sklejana normalna z 2 węzłami).



Ostatecznie, w analizie podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, ze względu na niewielką różnicę w przeżywalności do 1. roku w porównaniu z danymi z badań CheckMate 743 i MAPS.

#### Nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Wykazano, że zgodnie z kryteriami informacyjnymi AIC i BIC najlepiej dopasowany model przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chemioterapii jest opisany rozkładem gamma i rozkładem log-logistycznym - patrz poniższa tabela.

Tab. 10. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie NIV+IPI

Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana szans z 3 węzłami	1432,95	1451,52
krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami	1434,20	1452,76

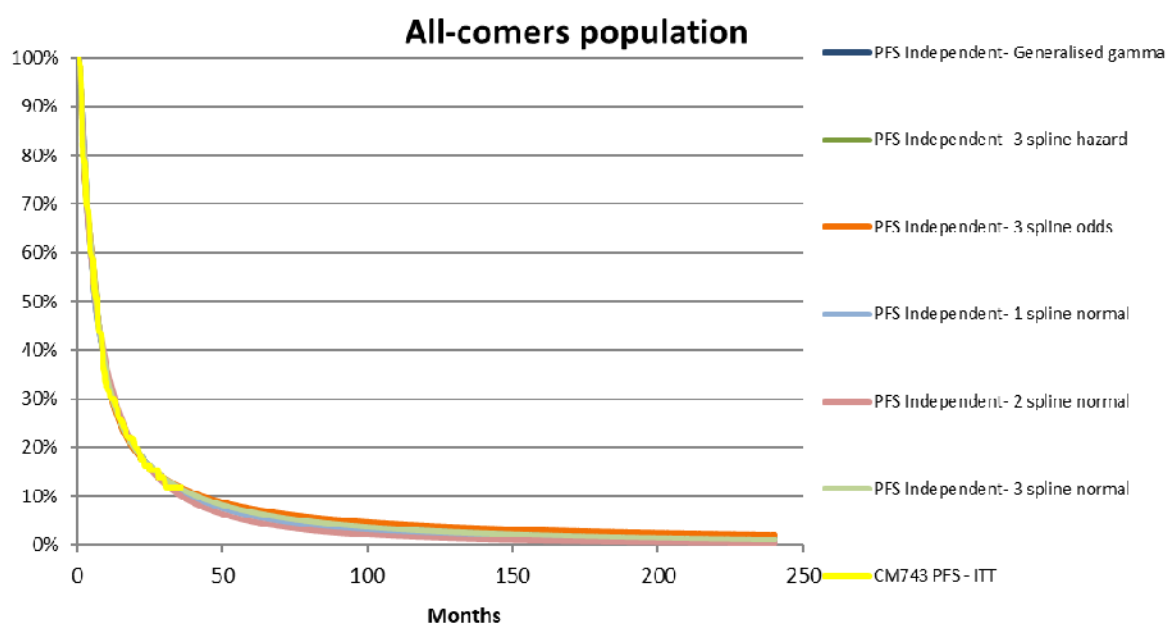
Rozkład	AIC	BIC
krzywa sklejana normalna z 3 węzłami	1439,42	1457,99
uogólniony gamma	1446,96	1458,10
krzywa sklejana normalna z 2 węzłami	1447,50	1462,35
krzywa sklejana normalna z 1 węzłem	1447,76	1458,90
krzywa sklejana szans z 2 węzłami	1449,31	1464,17
krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami	1451,71	1466,57
log-normalny	1453,04	1460,46
krzywa sklejana hazardu z 1 węzłem	1453,52	1464,66
krzywa sklejana szans z 1 węzłem	1453,66	1464,81
log-logistyczny	1461,66	1469,09
Gompertza	1479,02	1486,45
wykładniczy	1491,68	1495,40
Weibulla	1492,67	1500,10
gamma	1493,68	1501,10

Najbardziej optymistyczne szacunki uzyskano dla rozkładu Gompertza, jednak przyjęcie tego rozkładu do oszacowania PFS w grupie NIV+IPI byłoby klinicznie nieprawdopodobne, biorąc pod uwagę wyższe szacunki PFS niż OS w 15. i 20. roku. Najlepiej oceniany rozkładem jest krzywa sklejana szans z 1 węzłem, jednak jest drugim najbardziej optymistycznym rozkładem, a szacunki PFS, analogicznie jak rozkład Gompertz, wydają się być zbyt wysokie w porównaniu z wybraną krzywą OS.

Na poniższym schemacie przedstawiono 6 najlepszych rozkładów (zgodnie z kryterium informacyjnym AIC, patrz powyższa tabela). Wybrane rozkłady nakładają się z krzywą Kaplana-Meiera z badania CheckMate 743, zapewniając dobre dopasowanie do danych z badania klinicznego, oraz wskazują na pewne różnice w ekstrapolacji długoterminowej.

Ostatecznie, w analizie podstawowej wybrano rozkład uogólniony gamma, biorąc pod uwagę nieco niższe szacunki w porównaniu do krzywej sklejanej szans z 1 węzłem i ścisłe dopasowanie do danych z badania CheckMate 743.

Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami, krzywa sklejana normalna z 1 węzłem, krzywa sklejana normalna z 2 węzłami, krzywa sklejana normalna z 3 węzłami).



Przeprowadzono również dodatkowe dostosowanie krzywych przeżycia poza okresem obserwacji w badaniach, aby upewnić się, że uzyskane oszacowania przeżycia były wiarygodne i zwalidowane. Na przykład, jeśli PFS był większy niż OS w dowolnym momencie zakładano, że PFS jest równoważny z OS, tak aby uniknąć klinicznie nieprawdopodobnego scenariusza.

Poniżej przedstawiono parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI i CHT.

Tab. 11. Parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma) i CHT (rozkład log-logistyczny).

Grupa	Rozkład	Parametr				
		mu	sigma	Q	kształt	skala
NIV+IPI	uogólniony gamma	1,52	1,20	-0,66	-	-
CHT	log-logistyczny	-	-	-	2,26	7,44

## 7.1.5 Czas leczenia

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiere dla czasu trwania leczenia w grupie NIV+IPI i CHT. Biorąc pod uwagę dojrzałość danych dotyczących czasu trwania leczenia z badania, w analizie wykorzystano bezpośrednio dane z krzywej KM.



Przyjęto, że leczenie pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną można przyjmować przez maksymalnie 6 21-dniowych cykli zgodnie z badaniem CheckMate 743, a leczenie niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem nie dłużej niż 2 lata.

### 7.1.6 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem opłucnej w pierwszej linii leczenia. Analizowana populacja odpowiada populacji chorych włączonych do badania CheckMate 743.

Charakterystyka wyjściowa chorych (średni wiek 68,2 lata, odsetek mężczyzn 78,2%) w modelu została oparta na charakterystyce wyjściowej chorych w populacji badania CheckMate 743.

Powierzchnia masy ciała przeciętnego pacjenta, jaką przyjęto w analizie podstawowej wyniosła 1,82 m<sup>2</sup>. W analizie wrażliwości wartość powierzchni ciała odchyłono o  $\pm 20\%$ .

Masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto na poziomie 80,0 kg, tak aby dawkowanie niwolumabu w badaniu klinicznym było zgodne z dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz rozdz. 7.2).

Dane dotyczące powierzchni ciała i masy ciała pacjenta posłużyły do obliczania dawek (i kosztów) leków.

Tab. 12. Charakterystyka populacji.

Charakterystyka pacjentów	Wartość	Źródło
Wiek, lata, średnia	68,2	CheckMate 743
Kobiety, %	22,8%	
Mężczyźni, %	78,2	
Powierzchnia masy ciała, m <sup>2</sup>	BC: 1,82; SA 1: 2,19; SA 2: 1,46	
Masa ciała, kg	80,0	założenie

### 7.1.7 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2020) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2021). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

### 7.1.8 Zdarzenia niepożądane

Występowanie zdarzeń niepożądanych wpływa na całkowite koszty terapii oraz jakość życia związaną ze zdrowiem. Profil bezpieczeństwa może być czynnikiem znacząco różnicującym porównywane opcje terapeutyczne w analizie efektywności i użyteczności kosztów. Stąd w modelu uwzględniono profil bezpieczeństwa związany ze stosowaniem porównywanych terapii.

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia  $\geq 3$  występujące z częstością co najmniej 2% na podstawie badania CheckMate 743. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia  $\geq 3$  uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 743.

Zdarzenie niepożądane	NIV+IPI	CHT
Neutropenia	0,67%	15,14%
Anemia	0,33%	11,27%
Biegunka	3,3%	0,7%
Astenia	0,0%	4,2%
Podwyższone stężenie lipazy	4,3%	0,4%
Trombocytopenia	0,7%	3,5%
Nudności	0,3%	2,5%
Wymioty	0,0%	2,1%
Podwyższone stężenie amylazy	2,3%	0,0%
Leukopenia	0,0%	2,8%

Uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące z częstością co najmniej 2%.

W modelu ekonomicznym koszt i utratę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przypisywano jednorazowo w 1 cyklu wszystkim pacjentom. Założono, że koszt obejmuje czas trwania zdarzenia niepożądanego, który uwzględniony jest również do oszacowania utraty użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wykorzystano do skorygowania utraty użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tab. 14. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Czas trwania zdarzenia (dni)	Źródło
Neutropenia	30,03	badanie CheckMate 743
Anemia		
Biegunka	19,50	
██████	██████	████████████████████
Podwyższone stężenie lipazy	N/A	badanie CheckMate 743
Trombocytopenia	30,03	
Nudności	19,50	
Wymioty		
Podwyższone stężenie amylazy	N/A	
Leukopenia	30,03	

Uwzględnienie kosztów i utraty użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 1. tygodniu jest potencjalnie konserwatywnym założeniem z dwóch powodów:

- koszty i efekty zdrowotne związane ze zdarzeniami niepożądanymi występującymi po 1. roku leczenia wymagają zdyskontowania;
- w 1. tygodniu występuje maksymalna liczba pacjentów leczonych (pacjenci w stanie PFS z ryzykiem wystąpienia ZN).

W związku z powyższym uwzględnienie tych kosztów i utraty użyteczności w 1. tygodniu powoduje przeszacowanie wpływu zdarzeń niepożądanych.

## 7.1.9 Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

W modelu uwzględniono również utratę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wartości utraty użyteczności przyjęto na podstawie odpowiednich publikacji w populacji chorych z NSCLC, ponieważ w literaturze nie zidentyfikowano żadnych danych dotyczących złośliwego międzybłoniaka płucnej. Dla zdarzeń niepożądanych, dla których nie odnaleziono wartości utraty użyteczności w literaturze, przyjęto utratę użyteczności równą 0. Wartości użyteczności przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Utrata użyteczności	SE	Źródło
Neutropenia	0,090	0,015	Nafees 2008
Anemia	0,125	0,013	Lloyd 2008
Biegunka	0,047	0,016	Nafees 2008
Astenia	0,073	0,018	Nafees 2008, założono jak dla zmęczenia
Podwyższone stężenie lipazy	0,000	0,000	Założenie
Trombocytopenia	0,184	0,018	Attard 2014
Nudności	0,048	0,016	Nafees 2008
Wymioty	0,048	0,016	Nafees 2008



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

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7.2 Dawkowanie

### Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przyjęto dawkowanie takie jak w badaniu CheckMate 743, tj. 3 mg/kg niwolumabu co 2 tygodnie i 1 mg/kg ipilimumabu co 6 tygodni. Przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do momentu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, lub wystąpienia innych okoliczności określonych w protokole, ale nie dłużej niż 2 lata zgodnie z badaniem CheckMate 743.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Opdivo ChPL), zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg co 3 tygodnie. Stała dawka niwolumabu, w porównaniu do dawkowania w zależności od masy ciała, została przyjęta w oparciu o dane farmakokinetyczne (EMA Opdivo).

W związku z powyższym, średnią masę ciała przeciętnego pacjenta przyjęto na poziomie 80,0 kg, tak aby miesięczna dawka niwolumabu była zgodna z ChPL. Przy takim założeniu, przyjęte dawkowanie nie wpływa na koszt terapii w ramieniu interwencji

### Pemetreksed w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną

Analogicznie jak dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, dawkowanie dla standardowej chemioterapii przyjęto na podstawie badania CheckMate 743. Pemetreksed podawano w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w połączeniu z cisplatyną (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>) lub karboplatyną (pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; zgodnie z założeniami modelu globalnego przyjęto dawkę 550 mg) co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 (21-dniowych) cykli. [REDACTED]

[REDACTED]

## Chemioterapia w II linii

Dawkowanie dla pemetreksedu w monoterapii i w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną przyjęto analogicznie jak w I linii, tj. na podstawie badania CheckMate 743 (patrz powyżej).

Terapie przyjęte w II linii leczenia, tj. gemcytabina, winorelbina i doksorubicyna, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych (Gemsol ChPL, Navelbine ChPL, Navelbine kapsułki ChPL, Doxorubicin-Ebewe ChPL) nie są wskazane do stosowania w złośliwym międzybłoniaku płucnej. W związku z tym dawkowanie dla tych terapii przyjęto w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej i badania kliniczne na poziomie:

- 1 000 mg/m<sup>2</sup> dla gemcytabiny podawane w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (NCCN 2021<sup>1</sup>);
- 30 mg/m<sup>2</sup> co tydzień dla winorelbiny podawanej dożylnie (NCCN 2021, Stebbing 2009);
- 60 mg/m<sup>2</sup> co tydzień dla winorelbiny podawanej doustnie (Fennell 2021);
- 60 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie dla doksorubicyny (Scherpereel 2011);
- w schemacie gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną: 1 000 mg/m<sup>2</sup> dla gemcytabiny podawane w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu (NCCN 2021<sup>1</sup>); 80 mg/m<sup>2</sup> dla cisplatyny podawane co 3 tyg. (NCCN 2021) i 550 mg dla karboplatyny podawane co 3 tyg. (analogicznie jak w schemacie PEM+KAR ze względu na brak dla schematu GEM+KAR).

W poniższej tabeli przedstawiono schematy dawkowania leków przyjęte w modelu ekonomicznym.

Tab. 20. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu.

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
<b>I linia</b>				
NIV+IPI	niwolumab	3 mg/kg	co 2 tyg.	CheckMate 743
	ipilimumab	1 mg/kg	co 6 tyg.	
CHT*	pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
	cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	
<b>II linia</b>				
PEM+CIS	pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	CheckMate 743
	cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
PEM+KAR	pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	
GEM	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8. i 15. dzień 28-dniowego cyklu	NCCN 2021
PEM	pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	CheckMate 743, NCCN 2021

<sup>1</sup> analogiczne dawkowanie stosowane jest w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (Gemsol ChPL, Navelbine ChPL, Navelbine kapsułki ChPL, Doxorubicin-Ebewe ChPL).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość	Źródło
WIN i.v.	winorelbina	30 mg/m <sup>2</sup>	co tydzień	NCCN 2021, Stebbing 2009
WIN p.o.	winorelbina	60 mg/m <sup>2</sup>	co tydzień	Fennell 2021
DOX	doksorubicyna	60 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	Scherpereel 2011
GEM+CIS/KAR	gemcytabina	1 000 mg/m <sup>2</sup>	1., 8. i 15. dzień 28-dniowego cyklu	NCCN 2021
	cisplatyna	80 mg/m <sup>2</sup>	co 3 tyg.	NCCN 2021
	karboplatyna	550 mg**	co 3 tyg.	analogicznie jak w schemacie z PEM <sup>^</sup>

Wartość powierzchni ciała i masy ciała pacjentów przyjęte w obliczeniu dawek leków przedstawiono w charakterystyce populacji w rozdz. 7.1.6. \*dla chemioterapii przyjęto, że 63% stosuje pemetreksed w połączeniu z cisplatyną i 37% pemetreksed w połączeniu z karboplatyną (BC/SA1/SA2); \*\*pole pod krzywą zależności stężeń od czasu, AUC 5 mg/ml na minutę; ze względu na danych dotyczących dawkowania dla karboplatyny w schemacie z gemcytabiną przyjęto dawkowanie analogiczne jak w schemacie z pemetreksedem.

### 7.3 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - [REDAKTOWANE]
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.
- koszty procedur medycznych:
  - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL z dnia 12 października 2021 r.;
  - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL z dnia 7 września 2021 r.;
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/20201/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r.;
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ z dnia 9 lipca 2021 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### 7.3.1 Koszty zakupu leków w I i II linii

Koszt zakupu ██████████

██████████ pemetreksedu - 1,36 PLN/mg, cisplatyny - 0,76 PLN/mg, karboplatyny - 0,31 - PLN/mg, gemcytabiny - 0,10 PLN/mg, winorelbiny podawanej dożylnie - 2,27 PLN/mg, winorelbiny podawanej doustnie - 6,80 PLN/mg, doksorubicyny - 7,71 PLN/mg. Koszty zakupu leków są takie same z perspektyw NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab, ipilimumab - katalog B, pozostałe leki - katalog C wykazu leków refundowanych).

W analizie nie uwzględniono kosztów premedykacji, tj. kosztów stosowania kwasu foliowego i witaminy B12 stosowanych przed rozpoczęciem właściwego leczenia zgodnie z badaniem CheckMate 743. Biorąc pod uwagę, podobne dawkowanie w obu analizowanych grupach koszt premedykacji ni jest kosztem różnicującym obie terapie.

Tab. 21. Koszty zakupu leków w I i II linii MPM.

Lek	Koszt na mg, PLN/mg		Koszt na cykl leczenia, PLN	
	NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent
<b>I linia</b>				
██████████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████
pemetreksed	1,36	1,36	413,23	413,23
cisplatyna	0,76	0,76	21,78*	21,78*
karboplatyna	0,31	0,31	21,25*	21,25*
<b>II linia</b>				
pemetreksed	1,36	1,36	413,23	413,23
cisplatyna (w schemacie PEM+CIS)	0,76	0,76	34,57	34,57
karboplatyna (w schemacie PEM+CIS)	0,31	0,31	57,44	57,44
gemcytabina	0,10	0,10	137,43	137,43
winorelbina i.v.	2,27	2,27	123,97	123,97
winorelbina p.o.	6,80	6,80	743,81	743,81
doksorubicyna	7,71	7,71	281,03	281,03
cisplatyna (w schemacie GEM+CIS)	0,76	0,76	18,44**	18,44**
karboplatyna (w schemacie GEM+CIS)	0,31	0,31	28,72**	28,72**

Cykl - 1 tydzień; ██████████

██████████; \*\*przy założeniu, że połowa chorych (50%) stosuje gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną, a druga połowa w połączeniu z karboplatyną.

### 7.3.2 Koszty podania leków w I i II linii

W modelu ekonomicznym przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu, a podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii - w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 167/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2021 r. oraz Zarządzenia Nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 września 2021 r.

Tab. 22. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00

### 7.3.3 Koszty monitorowania leczenia w I i II linii

Koszty monitorowania leczenia w I i II linii oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (stosowanego w ramach programu lekowego) w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca, ze względu na brak programu lekowego leczenia złośliwego międzybłoniaka płucnej
- dla schematów i substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii zarówno w I, jak i w II linii, koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Tab. 23. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	3 927,00	72,56
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,4	1 622,40**	31,09

\*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).



Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych ze stanem zdrowia, tj. ze stanem przed progresją lub po progresji. Przyjęto, że większość badań związanych z kwalifikacją do leczenia, monitorowaniem choroby i leczenia, m. in. morfologia krwi, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, RTG i EKG, wykonywanych jest w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

### 7.3.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badania klinicznego w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  uwzględniono: neutropenię, anemię, trombocytopenię, leukopenię, biegunkę, nudności, wymioty, astenię, podwyższone stężenie lipazy i podwyższone stężenie amylazy.

#### Neutropenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu, tj. neutropenia, anemia, trombocytopenia i leukopenia przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej dwóch specjalistycznych wizyt 1-ego typu lub hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń przyjęto jako średnią kosztu specjalistycznych wizyt 1-ego typu, przypisanego w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2021/DSOZ, oraz kosztu hospitalizacji oszacowanego jako średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP (na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ i liczby hospitalizacji w grupach JGP (Statystyki JGP)).

Tab. 24. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia neutropenii, anemii, trombocytopenii i leukopenii (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	11 904,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	22 640,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	16 032,00

#### Biegunka, wymioty, nudności

Dla biegunki i wymiotów przyjęto, że leczenie odbywa się w ramach specjalistycznych wizyt 1-ego lub 2-ego typu oraz hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: F46 (choroby jamy brzusznej) i K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe), a dla nudności - w ramach w ramach specjalistycznych wizyt 1-ego lub 2-ego typu oraz hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP: K26 (zaburzenia wodno-elektrolitowe). Koszt poszczególnych zdarzeń oszacowano jako średnia kosztów specjalistycznych wizyt i kosztów hospitalizacji.

Tab. 25. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki, wymiotów i nudności (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	7,00
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00
5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653	1 653,00

#### Astenia, podwyższone stężenie lipazy/amylazy

W przypadku astenii, podwyższonego stężenia lipazy i podwyższonego stężenia amylazy przyjęto, że chory jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2021/DSOZ.

Tab. 26. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia astenii, podwyższonego stężenia amylazy i lipazy (Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$ , które w modelu naliczane są w 1. tygodniu leczenia.

Tab. 27. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)	
	NFZ	NFZ + pacjent
Neutropenia	1 849,12	1 849,12
Anemia	1 849,12	1 849,12
Biegunka	900,50	900,50
Astenia	44,00	44,00
Podwyższone stężenie lipazy	44,00	44,00
Trombocytopenia	1 849,12	1 849,12
Nudności	590,67	590,67
Wymioty	900,50	900,50
Podwyższone stężenie amylazy	44,00	44,00
Leukopenia	1 849,12	1 849,12

### 7.3.5 Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)

Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej) przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu raka płuc w latach 201-2021 (patrz tabela poniżej). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 28. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)>

Kategoria	Koszt, PLN		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)	6 815,91	6 815,91	AWA Targisso 2021
	10 308,70	10 308,70	AWA Opdivo 2021
	6 084,85	6 084,85	AWA Alunbrig 2020
	10 423,26	10 423,26	AWA Lorviqua 2020
	6 551,72	6 551,72	AWA Tecentriq 2020
	10 282,45	10 282,45	CEA Keytruda 2019
	6 398,28	6 398,28	CEA Imfinzi 2019
	10 015,39	10 015,39	CEA Keytruda 2019b
	8 360,07	8 360,07	średnia

## 7.4 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

## 7.5 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 29. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	ITT w badaniu CheckMate 743	równy rozkład czynników prognostycznych	7.1.2
Horyzont czasowy	Dożywotni	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	5
Model przeżycia całkowitego dla NIV+IPI	rozkład log-logistyczny	wiarygodność kliniczna, lepsze dopasowanie w porównaniu z innymi wiarygodnymi rozkładami	7.1.3
Model przeżycia całkowitego dla CHT	rozkład gamma	najlepsze dopasowanie pod względem kryteriów informacyjnych AIC i BIC	7.1.3
Model przeżycia wolnego od progresji dla NIV+IPI	rozkład uogólniony gamma	dobre dopasowanie, wiarygodność kliniczna, spójność z wybraną krzywą OS	7.1.4
Model przeżycia wolnego od progresji dla CHT	rozkład log-logistyczny	wiarygodność kliniczna	7.1.4
Masa ciała pacjentów	80,0 kg	założenie	7.1.6
Powierzchnia ciała pacjentów	1,822 m <sup>2</sup>	badanie CheckMate 743	7.1.6
Zdarzenia niepożądane	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia $\geq 3$ występujące u co najmniej 2% pacjentów	badanie CheckMate 743	7.1.8
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 17, Tab. 18	dane literaturowe	7.1.9
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.3.5

Tab. 30. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg		
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
██████████	████	████
pemetreksed	1,36	1,36
cisplatyna	0,76	0,76
karboplatyna	0,31	0,31
gemcytabina	0,10	0,10
winorelbina i.v.	2,27	2,27
winorelbina p.o.	6,80	6,80
doksorubicyna	7,71	7,71
Koszty podania schematów leczenia, PLN/cykl		
NIV+IPI	243,36	243,36
PEM+CIS/KAR	130,00	130,00
GEM	292,50	292,50
PEM	130,00	130,00
WIN i.v.	390,00	390,00
WIN p.o.	0,00	0,00
DOX	130,00	130,00
GEM+CIS/KAR	390,00	390,00
Koszty monitorowania leczenia, PLN/cykl		
NIV+IPI	75,26	75,26
PEM+CIS/KAR	31,09	31,09
GEM	31,09	31,09
PEM	31,09	31,09
WIN i.v.	31,09	31,09
WIN p.o.	31,09	31,09
DOX	31,09	31,09
GEM+CIS/KAR	31,09	31,09
Koszty opieki końca życia, PLN		
Koszt opieki końca życia*, PLN	8 360,07	8 360,07
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**, PLN/zdarzenie		
Neutropenia	1 849,12	1 849,12
Anemia	1 849,12	1 849,12

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Biegunka	900,50	900,50
Astenia	44,00	44,00
Podwyższone stężenie lipazy	44,00	44,00
Trombocytopenia	1 849,12	1 849,12
Nudności	590,67	590,67
Wymioty	900,50	900,50
Podwyższone stężenie amylazy	44,00	44,00
Leukopenia	1 849,12	1 849,12

\*koszt jednorazowy uwzględniany w momencie zgonu; \*\*koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

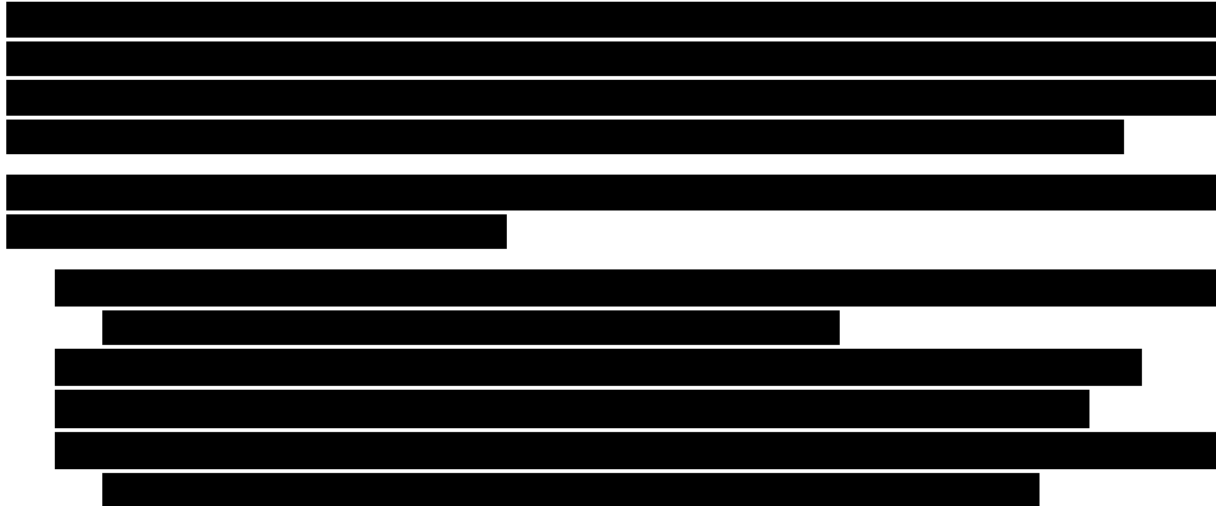
## 7.6 Walidacja modelu

[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]



Poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia (patrz rozdz. 7.6.1) oraz badań pierwotnych i wtórnych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 7.6.2).

### **7.6.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych**

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 14 października 2021 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.



## 7.6.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność u chorych bez progresji choroby i u chorych z progresją choroby leczonych w obu analizowanych grupach (tj. NIV+IPI i CHT), spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 7 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 14 października 2021 r. włączono 2 opublikowane badania spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z międzybłoniakiem płucnej - patrz rozdz. 14.3.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 33. Użyteczności zdrowia w złośliwym międzybłoniaku płucnej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Arnold 2015	wiele ośrodków	73	EQ-5D	MPM I linia (bez progresji)	0,692

Badanie	Państwo	Liczebność	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Arnold 2015b	Wielka Brytania	73	EQ-5D	MPM I linia (bez progresji)	0,657
	Stany Zjednoczone				0,743
	Holandia				0,711
	Korea				0,735

## 7.7 Analiza wrażliwości

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

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.7.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.7.2).

### 7.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład przeżycia całkowitego dla NIV+IPI, powierzchnia ciała pacjentów, udział pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną/karboplatiną w ramieniu chemioterapii; horyzont czasowy analizy oraz podstawowe wartości użyteczności.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

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

Tab. 34. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1A	Rozkład OS dla NIV+IPI	log-logistyczny	największa wiarygodność kliniczna	rozkład log-normalny	wiarygodność kliniczna	7.1.3.2
1B				krzywa sklejana szans z 1 węzłem	wiarygodność kliniczna, lepsze dopasowanie niż pozostałe rozkłady	7.1.3.2
2A	Powierzchnia ciała pacjentów	1,82 m <sup>2</sup>	badanie CheckMate 743	+20%	założenie	7.2
2B				-20%		
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
5	Horyzont czasowy analizy	20-letni	dożywotni	10-letni	założenie	7.1.9
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.3.5

## 7.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

## 7.8 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDAKTOWANE], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **155 514 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

[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 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]

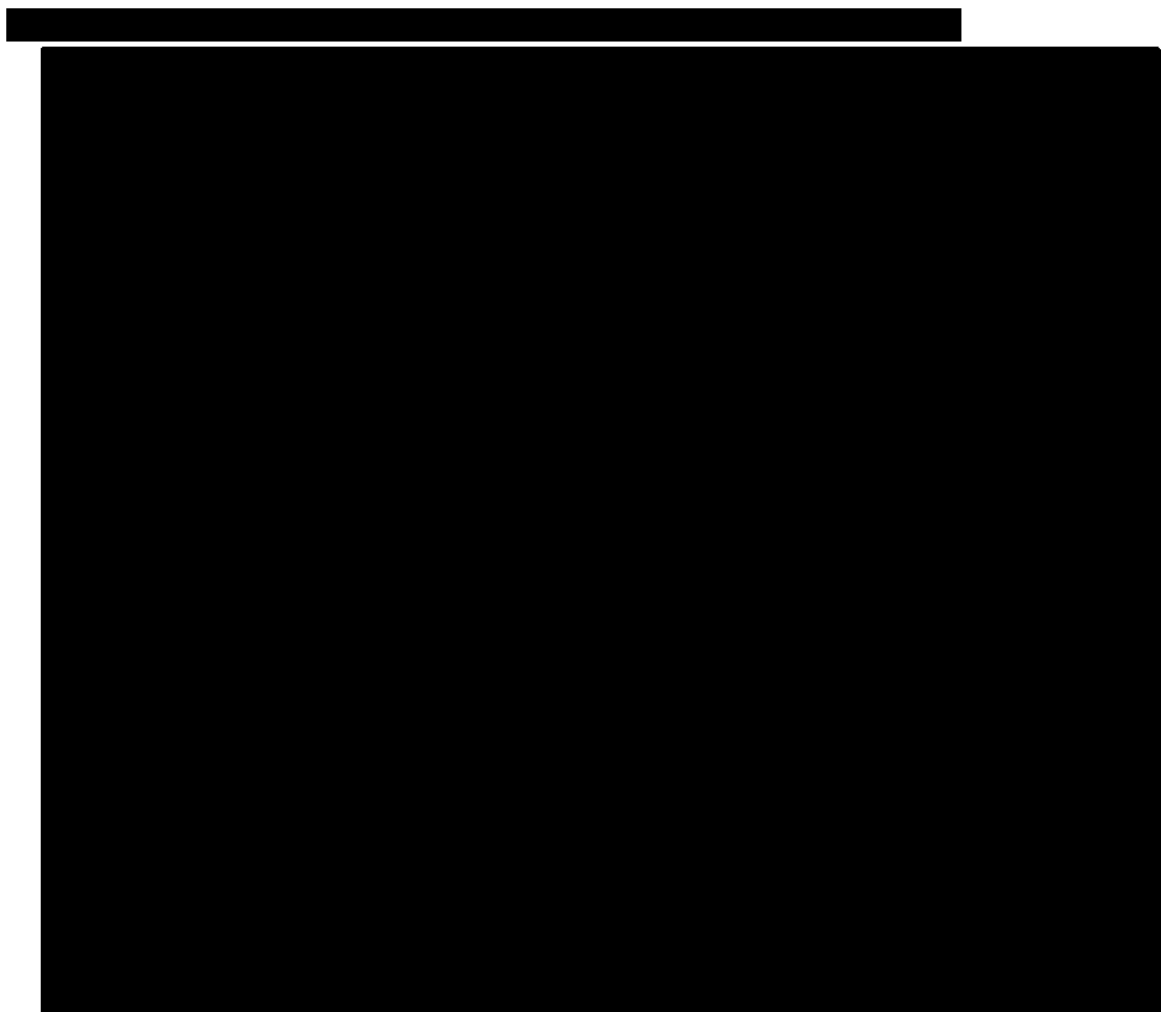
[REDACTED]

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

[REDACTED]

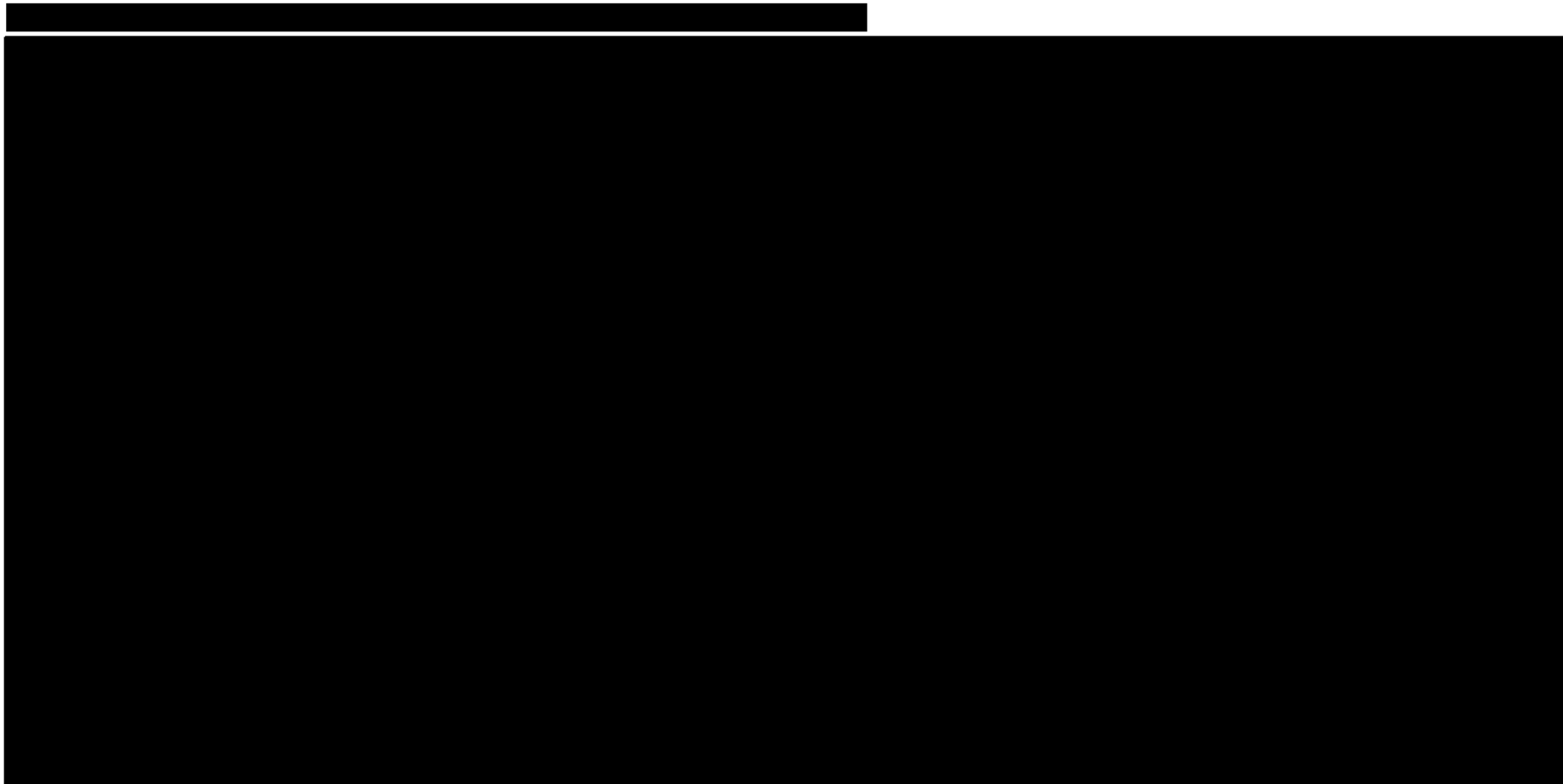
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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



[Redacted 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 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 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 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]



## 10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Analiza kliniczna). Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, do dnia 19 października 2021 r., zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) w porównaniu ze stosowaniem standardowej chemioterapii (CHT), tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej (badanie CheckMate 743).

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz użyteczności (użyteczność chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej w stanie bez progresji i w stanie progresji choroby) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy CheckMate 743 (Baas 2021).

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont badania klinicznego CheckMate 743. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych PFS i OS. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o wiarygodność kliniczną dopasowania oraz kryteria informacyjne AIC i BIC.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markova. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (średnia wieku chorych w badaniu CheckMate 743 wyniosła 68,2 lata) i analizowany stan kliniczny (zaawansowana choroba), spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności związanej z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się niewielki.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. rozkład przeżycia całkowitego dla NIV+IPI, powierzchnia ciała pacjentów, udział pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną w ramieniu chemioterapii, horyzont czasowy analizy, podstawowe wartości użyteczności oraz stopy dyskontowe.

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną w populacji dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia, co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników

otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

## 11 Dyskusja

Niniejsza analiza miała na celu ocenę opłacalności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) (NIV+IPI) w porównaniu z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu ze związkami platyny - cisplatyną lub karboplatyną w leczeniu dorosłych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano dane z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna).

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) jest randomizowane badanie kliniczne - badanie CheckMate 743. W badaniu tym porównano stosowanie analizowanie interwencji oraz pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny (cisplatyną lub karboplatyną) w populacji dorosłych (wiek  $\geq 18$  lat) chorych z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia. Wyniki badania CheckMate 743 (publikacja Baas 2021 - mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych chemioterapią (HR=0,74 [95%CI: 0,60; 0,91], p=0,002). **Uzyskane w badaniu dane pozwalają na wiarygodną ocenę skuteczności bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem.**

W modelu ekonomicznym śmiertelność jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia. W celu ekstrapolacji wyników badania, testowano wiele modeli, które dopasowywano do obserwowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, spośród testowanych modeli parametrycznych, najbardziej wiarygodne szacunki długoterminowego przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego zapewniały odpowiednio niezależny rozkład uogólniony gamma (PFS) i niezależny rozkład log-logistyczny (OS), które zostały przyjęte w analizie podstawowej. W przypadku modelowania przeżycia całkowitego (OS), biorąc pod uwagę kliniczną wiarygodność (większe prognozy przeżycia w odniesieniu do krzywej skonstruowanej dla chemioterapii) również dwóch innych rozkładów, tj. krzywej sklepanej szans z 1 węzłem i rozkładu log-normalny, zostały one uwzględnione w ramach analizy wrażliwości. W przypadku modelowania parametrycznego OS dla chemioterapii, ze względu na dobre dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC wybrano niezależny rozkład log-logistyczny (PFS) i niezależny rozkład gamma (OS).

Wykorzystany w analizie model Markova obejmuje 3 stany zdrowia, które odpowiadają punktom końcowym w badaniu klinicznym. Analogiczna struktura modelu została przyjęta w poprzednich opublikowanych ocenach ekonomicznych dla niwolumabu (AWA Opdivo 2021).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

---

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy, Obwieszczenia MZ i Zarządzeń Prezesa NFZ.

Analizowana populacja chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej powinna być oceniana w kontekście choroby rzadkiej (sieroczej), zagrażającej życiu, chronicznie wyniszczającej o bardzo złym rokowaniu. W okresie 5 lat od momentu diagnozy zgon występuje u ok. 90-95%, co potwierdzają również wyniki modelu ekonomicznego, które wykazały, że w grupie chemioterapii zgon wystąpił u ponad 99% pacjentów po 5 latach.

Parlament Europejski podkreśla, że pacjenci cierpiący na choroby rzadkie powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci (Rozporządzenie PE 1999). Wydaje się więc, że w przypadku chorób rzadkich (sieroczych) do których zalicza się złośliwego międzybłoniaka płucnej, największe znaczenie powinny mieć dane kliniczne, tj. skuteczność i bezpieczeństwo, analizowanych leków. Ocena opłacalności stosowania nowego leku w ramach analizy ekonomicznej powinna być rozpatrywana jedynie dodatkowo.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu złośliwego międzybłoniaka płucnej w pierwszej linii leczenia, a więc omówienie potencjalnych różnic w wynikach i założeniach nie jest możliwe.

## 12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI) z chemioterapią standardową (CHT), tj. pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną.



The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a multi-column table with at least three columns, as indicated by the varying lengths of the redaction bars. The redactions are organized into three main groups, each starting with a long horizontal bar followed by several shorter bars of varying lengths.

## 13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Międzybłoniak płucnej, biorąc pod uwagę dane dotyczące chorobowości w Polsce (0,81/100 000; GLOBOCAN 2020), jest zaliczany do chorób rzadkich (sierocych) zgodnie z definicją *European Medicines Agency* (EMA).

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego, dostarczonego przez firmę Bristol-Myers Squibb, w którym uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych. Wykorzystany model miał na celu porównanie opłacalności stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz standardowej chemioterapii, tj. pemetreksedu w połączeniu ze związkami platyny, u pacjentów z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej w pierwszej linii leczenia.

W modelu zaimplementowano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego CheckMate 743 (mediana okresu obserwacji 29,7 mies.) zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: Analiza kliniczna) i porównującego analizowane terapie u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ. Szacowano wyłączenie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.



W przypadku chorób rzadkich (sierocych), do których zalicza się złośliwego międzybłoniaka płucnej, ocena opłacalności stosowania nowego leku w ramach analizy ekonomicznej powinna mieć ograniczone znaczenia oraz powinna być rozpatrywana wyłącznie jako uzupełniające kryterium oceny.

Złe rokowania u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej sprawiają, że w kontekście dostępnych dowodów naukowych immunoterapia skojarzona niwolumabu i ipilimumabu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze

klinicznym poprzez wydłużenie życia chorych w analizowanej populacji. Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (PTOK 2021, NCCN 2021, NCI 2021), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

## 14 Aneks

### 14.1 Tablice trwania życia

Tab. 48. Tablice trwania życia w 2020 r. na podstawie danych GUS (GUS 2021).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00389	0,00315
1	0,00028	0,00019
2	0,00019	0,00014
3	0,00015	0,00011
4	0,00012	0,00009
5	0,00010	0,00008
6	0,00009	0,00007
7	0,00009	0,00007
8	0,00009	0,00007
9	0,00009	0,00007
10	0,00009	0,00008
11	0,00010	0,00009
12	0,00011	0,00010
13	0,00014	0,00012
14	0,00017	0,00013
15	0,00023	0,00015
16	0,00030	0,00017
17	0,00040	0,00019
18	0,00050	0,00021
19	0,00061	0,00023
20	0,00072	0,00025
21	0,00081	0,00026
22	0,00088	0,00027
23	0,00094	0,00027
24	0,00099	0,00027
25	0,00104	0,00028
26	0,00109	0,00028
27	0,00114	0,00029
28	0,00119	0,00031



Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
29	0,00126	0,00033
30	0,00135	0,00035
31	0,00144	0,00038
32	0,00155	0,00042
33	0,00167	0,00046
34	0,00179	0,00051
35	0,00193	0,00057
36	0,00207	0,00063
37	0,00222	0,00069
38	0,00238	0,00075
39	0,00256	0,00082
40	0,00276	0,00090
41	0,00299	0,00099
42	0,00326	0,00109
43	0,00356	0,00120
44	0,00390	0,00133
45	0,00429	0,00148
46	0,00472	0,00164
47	0,00521	0,00184
48	0,00575	0,00206
49	0,00635	0,00230
50	0,00700	0,00258
51	0,00771	0,00288
52	0,00847	0,00319
53	0,00928	0,00352
54	0,01015	0,00388
55	0,01111	0,00427
56	0,01217	0,00471
57	0,01335	0,00520
58	0,01466	0,00576
59	0,01610	0,00638
60	0,01765	0,00707
61	0,01930	0,00783
62	0,02107	0,00863
63	0,02297	0,00949

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
64	0,02500	0,01042
65	0,02714	0,01142
66	0,02941	0,01252
67	0,03177	0,01375
68	0,03417	0,01510
69	0,03665	0,01662
70	0,03925	0,01829
71	0,04201	0,02014
72	0,04501	0,02219
73	0,04833	0,02445
74	0,05200	0,02694
75	0,05609	0,02970
76	0,06064	0,03277
77	0,06571	0,03621
78	0,07137	0,04011
79	0,07772	0,04461
80	0,08480	0,04987
81	0,09269	0,05600
82	0,10144	0,06316
83	0,11107	0,07148
84	0,12154	0,08092
85	0,13280	0,09144
86	0,14477	0,10299
87	0,15730	0,11544
88	0,17024	0,12863
89	0,18356	0,14258
90	0,19722	0,15728
91	0,21122	0,17271
92	0,22555	0,18888
93	0,24025	0,20577
94	0,25524	0,22329
95	0,27045	0,24130
96	0,28581	0,25969
97	0,30122	0,27829
98	0,31662	0,29696

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
99	0,33192	0,31554
100	0,34704	0,33387

## 14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z pemetreksedem w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego, złośliwego międzybłoniaka płucnej, u dorosłych chorych

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

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 14 października 2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

**Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.**

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 14.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	250 198
#2	Cost allocation [mh]	2 010
#3	Cost-benefit analysis [mh]	86 717
#4	Cost control [mh]	33 772
#5	Cost savings [mh]	12 385
#6	Cost of illness [mh]	29 690
#7	Cost sharing [mh]	4 622
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	250 198
#9	nivolumab [NM]	3 562
#10	nivolumab	7 139
#11	Opdivo	7 145
#12	MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106	7 139
#13	ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538	7 139

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#14	BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558	7 146
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	7 152
#16	mesothelioma [MeSH]	14 824
#17	mesothelioma	19 828
#18	malignant mesothelioma	10 877
#19	mesothelioma, malignant	10 877
#20	malignant pleural mesothelioma	10 877
#21	mesothelioma, malignant pleural	10 877
#22	pleural mesothelioma, malignant	10 877
#23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	19 828
#24	#8 AND #15 AND #23	1

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzyzłoniakiem płucnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	88 193
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	162 501
#3	'Cost of illness'/exp	20 117
#4	'Cost control'/exp	71 496
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 695
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	313 763
#7	nivolumab/exp	25 092
#8	nivolumab	26 146
#9	opdivo	818
#10	'mdx-1106' OR 'mdx 1106' OR mdx1106	335
#11	'ono-4538' OR 'ono 4538' OR ono4538	242
#12	'bms-936558' OR 'bms 936558' OR bms936558	512
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	26 181
#14	mesothelioma/exp	28 706
#15	mesothelioma	31 205
#16	'malignant mesothelioma'	7 048
#17	'mesothelioma, malignant'	56
#18	'malignant pleural mesothelioma'	6 686
#19	'mesothelioma, malignant pleural'	11
#20	'pleural mesothelioma, malignant'	

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	31 205
#22	#6 AND #13 AND #21	4

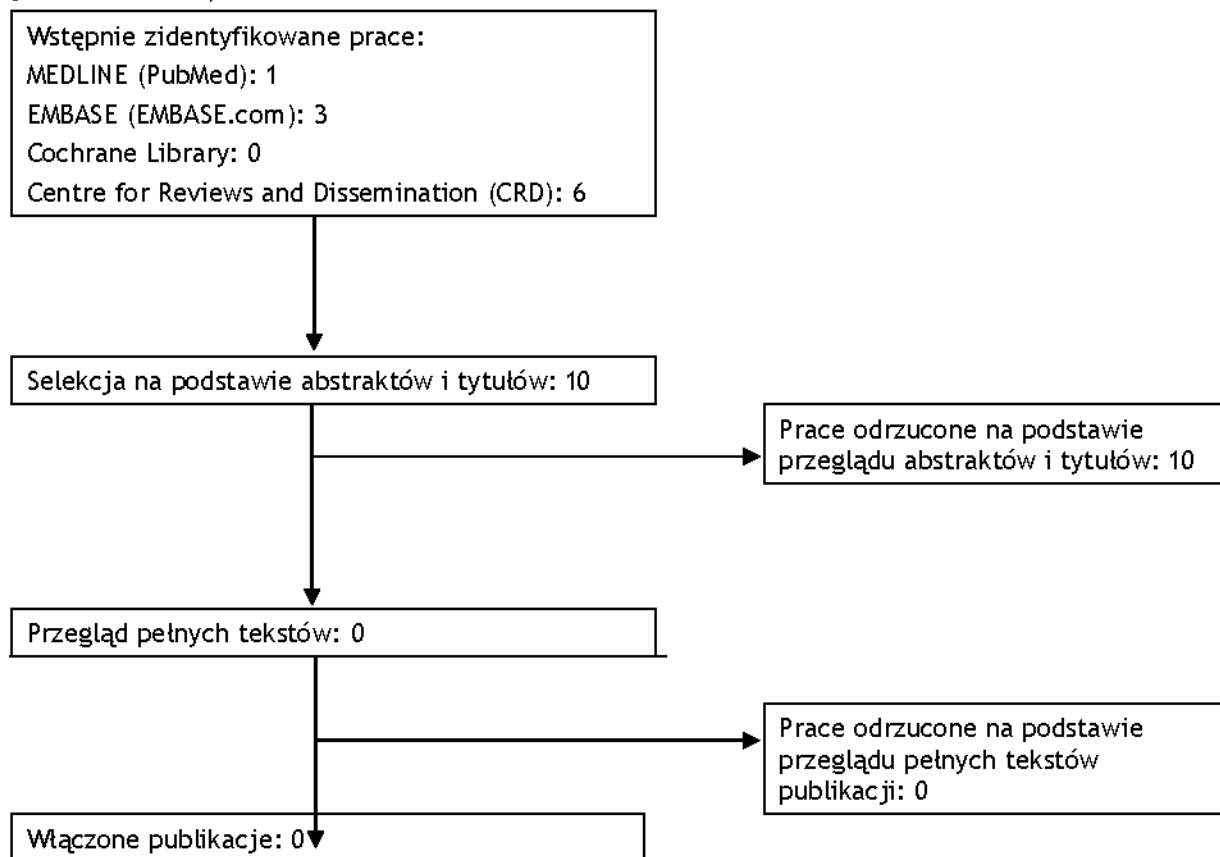
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 14.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 025
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 369
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	596
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	441
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	842
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 025
#8	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	512
#9	nivolumab	2 110
#10	Opdivo	123
#11	MDX-1106 OR 'MDX 1106' OR MDX1106	52
#12	ONO-4538 OR 'ONO 4538' OR ONO4538	79
#13	BMS-936558 OR 'BMS 936558' OR BMS936558	159
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2 119
#15	MeSH descriptor: [Mesothelioma] explode all trees	203
#16	MeSH descriptor: [Mesothelioma, Malignant] explode all trees	43
#17	mesothelioma	804
#18	malignant mesothelioma	603
#19	mesothelioma, malignant	603
#20	malignant pleural mesothelioma	509
#21	mesothelioma, malignant pleural	509
#22	pleural mesothelioma, malignant	509
#23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	804
#24	#7 AND #14 AND #23	0

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 14.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	nivolumab	47
#2	opdivo	14
#3	#1 OR #2	47
#4	cost*	24 376
#5	#3 OR #4	6

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej (diagram QUOROM/PRISMA).



## 14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u chorych ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 53. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

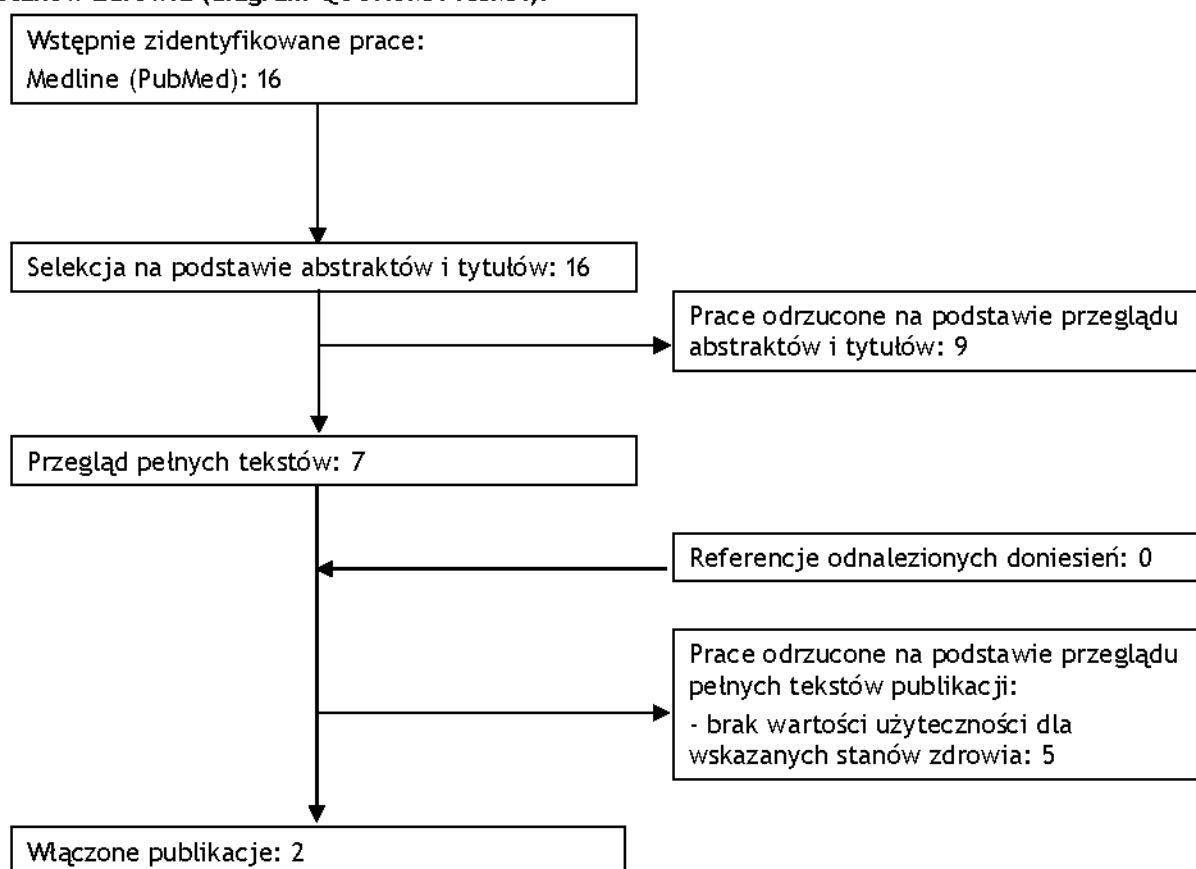
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 14 października 2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 14.10.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	603 265
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	118 841
#3	mesothelioma [MeSH]	14 824
#4	mesothelioma	19 828
#5	malignant mesothelioma	10 877
#6	mesothelioma, malignant	10 877
#7	malignant pleural mesothelioma	10 877
#8	mesothelioma, malignant pleural	10 877
#9	pleural mesothelioma, malignant	10 877
#10	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	19 828
#11	#1 AND #2 AND #10	16

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).





**Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Arnold 2015	Arnold D.T., Hooper C. E., Morley A., White P., et al., The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial, Br J Cancer. 2015, 112(7):1183-9.
2	Arnold 2015b	Arnold D. T., Rowen D., Versteegh M. M., Morley A., Hooper C. E., Maskell N. A., Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma, Health Qual Life Outcomes, 2015,13:6.

**Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ambrogi V., Baldi A., Schillaci O., Mineo T. C., Clinical impact of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma, Ann Surg Oncol. 2012, 19(5):1692-9	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
2	Nakamichi T., Hashimoto M., Nakamura A., Kuroda A., et al., Quality of life and lung function after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma, Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021, ivab139.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
3	Tanaka T., Morishita S., Hashimoto M., Nakamichi T., Uchiyama Y., Hasegawa S., Domen K., Physical function, and health-related quality of life in the convalescent phase in surgically treated patients with malignant pleural mesothelioma, Support Care Cancer, 2019, 27(11):4107-4113.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
4	Tanaka T., Morishita S., Hashimoto M., Itani Y., Mabuchi S., Kodama N., et al., Physical function and health-related quality of life in patients undergoing surgical treatment for malignant pleural mesothelioma, Support Care Cancer, 2017, 25(8):2569-2575	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.
5	Stewart S. A., Clive A. O., Maskell N. A., Penz E., Evaluating quality of life and cost implications of prophylactic radiotherapy in mesothelioma: Health economic analysis of the SMART trial, PLoS One, 2018, 13(2): e0190257.	Brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]					
[Redacted header]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 14.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.6, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1, 9.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4, 9.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.5	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.5	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po	-	dołączony

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
I	[REDAKTOWANE]		
	[REDAKTOWANE]	I	[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	I	[REDAKTOWANE]
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem	5, 7.4, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano




	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.6.2, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.7	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak, perspektywa wspólna = perspektywa NFZ
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
.....	13
.....	13
Tab. 4. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate: NIV+IPI vs CHT. Porównanie wyników dla różnych okresów obserwacji. ....	18
Tab. 5. Główne elementy analizy ekonomicznej. ....	21
Tab. 6. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie CHT. ....	23
Tab. 7. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS w grupie NIV+IPI. ....	24
Tab. 8. Parametry najlepiej dopasowanych modeli OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-logistyczny) i CHT (rozkład gamma). ....	25
Tab. 9. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie CHT. ....	27
Tab. 10. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS w grupie NIV+IPI ....	28
Tab. 11. Parametry najlepiej dopasowanych modeli PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma) i CHT (rozkład log-logistyczny). ....	30
Tab. 12. Charakterystyka populacji. ....	32
Tab. 13. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia $\geq 3$ uwzględnionych w modelu na podstawie badania CheckMate 743. ....	33
Tab. 14. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	33
.....	34
.....	34
Tab. 17. Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	34
Tab. 18. Czas trwania zdarzeń niepożądanych i skorygowane wartości użyteczności.....	35
.....	35
Tab. 20. Schematy dawkowania leków przyjęte w modelu. ....	37
Tab. 21. Koszty zakupu leków w I i II linii MPM. ....	39
Tab. 22. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL). ....	40
Tab. 23. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL). ....	40
Tab. 24. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia neutropenii, anemii, trombocytopenii i leukopenii (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).....	41
Tab. 25. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia biegunki, wymiotów i nudności (Zarządzenie 158/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ).....	42
Tab. 26. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia astenii, podwyższonego stężenie amylazy i lipazy (Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ). ....	42

Tab. 27. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu. ....	42
Tab. 28. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej)> .....	43
Tab. 29. Podsumowanie parametrów. ....	44
Tab. 30. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....	45
.....	47
.....	47
Tab. 33. Użyteczności zdrowia w złośliwym międzybłoniaku płucnej przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	49
Tab. 34. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	51
.....	53
.....	53
.....	54
.....	54
.....	55
.....	58
.....	59
.....	59
.....	60
.....	60
.....	61
.....	64
.....	70
Tab. 48. Tablice trwania życia w 2020 r. na podstawie danych GUS (GUS 2021). ....	72
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 14.10.2021 r. ....	75
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 14.10.2021 r. ....	76
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 14.10.2021 r. ....	77
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 14.10.2021 r. ....	78
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 14.10.2021 r. ....	79



Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	81
Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	81
 .....	82
 .....	83
 .....	83

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu. ....	19
Ryc. 2. Struktura modelu podzielonego przeżycia. ....	20
Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS): NIV+IPI vs CHT. ....	22
Ryc. 4. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT. ....	23
Ryc. 5. Najlepiej dopasowane modele OS w grupie NIV+IPI (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana szans z 1 węzłem). ....	25
Ryc. 6. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS): NIV+IPI vs CHT. ....	26
Ryc. 7. Wykres zależności skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji od czasu i wykres reszt Schoenfelda: NIV+IPI vs CHT. ....	27
Ryc. 8. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie CHT (rozkład log-normalny, rozkład log-logistyczny, krzywa sklejana hazardu z 2 węzłami, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 2 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami i krzywa sklejana normalna z 2 węzłami). ....	28
Ryc. 9. Najlepiej dopasowane modele PFS w grupie NIV+IPI (rozkład uogólniony gamma, krzywa sklejana hazardu z 3 węzłami, krzywa sklejana szans z 3 węzłami, krzywa sklejana normalna z 1 węzłem, krzywa sklejana normalna z 2 węzłami, krzywa sklejana normalna z 3 węzłami). ....	30
.....	31
.....	56
.....	57
.....	62
.....	63
Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu chorych z międzybłoniakiem płucnej (diagram QUOROM/PRISMA). ....	78
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	80

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w leczeniu dorosłych chorych z nieoperacyjnym, złośliwym międzybłoniakiem płucnej. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Attard 2014** Attard, C., et al., Cost-effectiveness of folfirinnox for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer. *Current Oncology*, 2014, 21(1), e41.
- AWA Alunbrig 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib). Analiza Weryfikacyjna, 2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/311/AWA/311\\_AW\\_OT.4331.51.2020\\_Alunbrig\\_05.02.2021\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/311/AWA/311_AW_OT.4331.51.2020_Alunbrig_05.02.2021_BIP.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Lorviqua 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib). Analiza Weryfikacyjna, 2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/085/AWA/ot.4331.18.2020\\_lorviqua\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/085/AWA/ot.4331.18.2020_lorviqua_bip.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Opdivo 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) oraz chemioterapią. Analiza Weryfikacyjna, 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/039/AWA/38\\_39\\_OT.4231.5.2021\\_Opdivo\\_Yervoy\\_AWA\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AWA/38_39_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_AWA_BIP.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Targisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib). Analiza Weryfikacyjna, 2021. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/040/AWA/40\\_AWA\\_OT.4231.6.2021\\_Tagrisso\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- AWA Tecentriq 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab). Analiza Weryfikacyjna, 2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/031/AWA/31\\_a\\_wa\\_ot\\_4331.6.2020\\_tecentriq\\_drp\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/AWA/31_a_wa_ot_4331.6.2020_tecentriq_drp_bip.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Baas 2021** Baas P., Scherpereel A., Nowak A. K., Fujimoto N., First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet*, 2021, 397, 375-86.
- CEA Imfinzi 2019** Imfinzi (durwalumab). Analiza ekonomiczna, 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/182/AW/182\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_46\\_Imfinzi\\_AE\\_2019.10.18.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/182/AW/182_AW_3_OT_4331_46_Imfinzi_AE_2019.10.18.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- CEA Keytruda 2019** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią. Analiza ekonomiczna, 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/275/AW/275\\_a\\_w\\_3\\_ot\\_4331\\_66\\_cua\\_keytruda\\_scc\\_2020.01.16.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_a_w_3_ot_4331_66_cua_keytruda_scc_2020.01.16.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- CEA Keytruda 2019b** Pembrolizumab (Keytruda®) skojarzony z chemioterapią. Analiza ekonomiczna, 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/131/AW/131\\_AW\\_3\\_OT\\_4331\\_34\\_AE\\_Keytruda\\_2019.08.07.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/131/AW/131_AW_3_OT_4331_34_AE_Keytruda_2019.08.07.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Doxorubicin-Ebewe ChPL** Doxorubicin-Ebewe (doksorubicyna). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 14.10.2021 r.]
-

<b>EMA Opdivo</b>	European Medicines Agency (EMA). Opdivo - procedural steps taken and scientific information after the authorization. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/opdivo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf</a> [dostęp: 08.10.2021 r.]
<b>EMA Orphan</b>	European Medicines Agency (EMA). Orphan designation: Overview. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Fennell 2021</b>	Fennell D. A., Casbard A. C., Porter., et al., A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2021, 39, 15_suppl, 8507-8507. <a href="https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507">https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8507</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>GUS 2021</b>	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2019 r. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Gemsol ChPL</b>	Gemsol (gemcytabina). Charakterystyka Produktu Leczniczego <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Komunikat Prezesa AOTMiT</b>	Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <a href="https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/">https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Kowalski 2011</b>	Kowalski D. M., Krawczyk P., et al., Pemetreksed w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2011, 7, 6, 292-300.
<b>Latimer 2013</b>	Latimer, N.R., in <i>Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data</i> . 2013: London.
<b>Lloyd 2008</b>	Lloyd, A., et al., Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. <i>Value in Health</i> , 2008, 11(7), 1178-1185.
<b>Nafees 2008</b>	Nafees, B., et al., Health state utilities for non-small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> , 2008, 6(1), 84.
<b>Navelbine ChPL</b>	Navelbine (winorelbina) - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Navelbine kapsułki ChPL</b>	Navelbine (winorelbina) - kapsułki miękkie. Charakterystyka Produktu Leczniczego <a href="https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>NCI 2021</b>	National Cancer Institute. Malignant Mesothelioma Treatment. <a href="https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/mesothelioma/hp/mesothelioma-treatment-pdq</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>NCCN 2021</b>	National Comprehensive Cancer Network. Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 - February 16, 2021. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm_blocks.pdf</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.

- <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Opdivo ChPL** Opdivo® (nivolumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Peters 2021** Peters S., Scherpereel A., et al., First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743, Presented at: 2021 ESMO Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract LBA65.
- PTOK 2021** Krzakowski M., Jassem J., et al., Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2021. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/85620](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/85620) [dostęp: 05.10.2021 r.]
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Rutherford 2020** Rutherford, M., Lambert, PC., Sweeting, MJ., Pennington, R., Crowther, MJ., Abrams, and L. KR., NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 2020, Decision Support Unit, ScHARR: Sheffield. Available from <http://www.nicedsu.org.uk> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Scherpereel 2001** Scherpereel A., et al., Valproate-doxorubicin: promising therapy for progressing mesothelioma. A phase II study. *Eur Respir J* 2011; 37: 129-135.
- SIGN** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp: 14.10.2021r.]
- Statystyki JGP** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Stebbing 2009** Stebbing J., Powles T., McPherson K., et al., The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer*, 2009, 63(1):94-7.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Zalcman 2016** Zalcman, G., et al., Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *The Lancet*, 2016, 387(10026), 1405-1414.

<b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ</b>	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 158/2021/DSOZ</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 158/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1582021dsoz,7418.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1582021dsoz,7418.html</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672021dgl,7424.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1672021dgl,7424.html</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722021dgl-tekst-ujednoczony,7411.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722021dgl-tekst-ujednoczony,7411.html</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]