

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
1 Aktualność przedstawionej dokumentacji	4
2 Analiza kliniczna (AKL).....	6
3 Analiza ekonomiczna (AE)	13
4 Analiza wpływu na budżet (BIA).....	14
5 Źródła informacji.....	15
6 Aktualizacja analiz	16
6.1 Aktualizacja modelu ekonomicznego	16
6.1.1 Zaktualizowane parametry kosztowe	16
6.1.2 Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]	19
6.1.3 Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]	27
6.1.4 Wyniki analizy wpływu na budżet [REDACTED]	34
6.1.5 Wyniki analizy wpływu na budżet [REDACTED]	38
6.1.6 Wyniki analizy racjonalizacyjnej	43
6.2 Aktualizacja analizy klinicznej	44
Spis tabel	54
Spis rycin	57
Bibliografia	58

Wykaz skrótów i akronimów

AACR	<i>American Association for Cancer Research</i>
adj	terapia adjuwantowa
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BC	Analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRT	chemioradioterapia
CT	chemioterapia
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
ELCC	<i>European Lung Cancer Congress</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IASLC	<i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICI	inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
MPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
neo	terapia neoadjuwantowa
NIVO	niwolumab
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>);
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyk (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
RT	radioterapia
RWE	badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
S	operacja (ang. <i>surgery</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. <i>Tumor Nodules Metastases</i>)
WCLC	<i>World Conference on Lung Cancer</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

Uwaga:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W szczególności w analizie ekonomicznej przyjęto wartość jednostek sprawozdawczych dla świadczeń refundowanych równą 1 PLN. Należy zwrócić uwagę, iż dla poszczególnych kategorii świadczeń, finansowanych przez NFZ, wartości rozliczeniowe punktu są różne. Informacje dotyczące aktualnej wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeniodawców znajdują się na stronie: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>. W związku z powyższym, prosimy o uwzględnienie w przedmiotowych analizach farmakoekonomicznych (AE, BIA, AR) wyceny punktów rozliczeniowych, oszacowanych na podstawie wycen dla ośrodków referencyjnych, realizujących przedmiotowy Program Lekowy, a także leczenie w ramach Katalogu Chemioterapii.

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono ceny punktów rozliczeniowych, oszacowane na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w dołączonym do niniejszego aneksu dokumencie *Dane kosztowe* w zakładce *Cena punktu*.

Tab. 1. Cena punktów rozliczeniowych.

Rodzaj umowy	Świadczenie	Cena, PLN/pkt
Leczenie szpitalne	PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPLUCNEJ	1,64
Leczenie szpitalne	CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM	1,64
Leczenie szpitalne	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GENETYKI	1,67
Leczenie szpitalne	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII	1,72
Leczenie szpitalne	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE CHIRURGII KLATKI PIERSIOWEJ	1,67
Leczenie szpitalne	TELERADIOTERAPIA	1,45
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	BADANIA TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ (TK)	1,40
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	BADANIA REZONANSU MAGNETYCZNEGO (RM)	1,40
Świadczenia kontraktowane odrębnie	POZYTONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA (PET)	1,60
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE ONKOLOGII	1,65
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE GRUŻLICY I CHORÓB PŁUC	1,66

Rodzaj umowy	Świadczenie	Cena, PLN/pkt
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE CHIRURGII KLATKI PIERSIOWEJ	1,64
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE KARDIOLOGII	1,64

Koszty poszczególnych procedur oraz wyniki modelu ekonomicznego z wykorzystaniem nowych cen punktów rozliczeniowych wraz z pozostałymi aktualizacjami przedstawiono w rozdz. 6.1.

2 Analiza kliniczna (AKL)

Uwaga:

- a) *Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Opracowanie Jia 2020 zostało pierwotnie wykluczone z analizy, ponieważ wyniki dla analizowanej interwencji opracowano wyłącznie na podstawie abstraktów konferencyjnych przy obecnym dostępie do nowszych i bardziej wiarygodnych danych, zgodnie z kryteriami wykluczenia badań z przeglądu (rozdz. 3.1.2 AKL).

Publikacje Shao 2022 i Shinohara 2023 wykluczono od razu na etapie przeglądu abstraktów, ponieważ są to przeglądy narracyjne, które w odróżnieniu od przeglądów systematycznych, nie są wykonywane według ściśle określonego, przyjętego przed rozpoczęciem pracy, protokołu badania, przez co przeglądy tego typu są obarczone większym ryzykiem błędu. Zgodnie z kryteriami włączenia (rozdz. 3.1.1 AKL) do przeglądu kwalifikowały się wyłącznie opracowania wtórne spełniające cechy przeglądu systematycznego, do których nie należy przegląd narracyjny.

Należy również podkreślić, że przegląd Marinelli 2023 został opublikowany po dacie ostatniego wyszukiwania.

Zidentyfikowane opracowania wtórne wymienione w *Wezwaniu do uzupełnienia*, spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu, tj. Marinelli 2023 i Olivares-Hernández 2023 potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo immunochemioterapii neoadjuwantowej (w tym neoNIVO-CT) w porównaniu do chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP, przy czym należy podkreślić, że oba badania charakteryzują się niską (Marinelli 2023) oraz krytycznie niską (Olivares-Hernández 2023) jakością według skali AMSTAR 2.

Tab. 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Marinelli 2023	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania neoadjuwantowej lub okołooperacyjnej ICI-PDC i PDC w leczeniu resekcyjnego NDRP.	Pacjenci z resekcyjnym NDRP.	Inhibitory PD-(L)1 w skojarzeniu z PDC w terapii neoadjuwantowej lub okołooperacyjnej vs PDC neoadjuwantowa (co najmniej 1 cykl)	RCTs, brak ograniczeń odnośnie języka lub rodzaju publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowe: odsetek operacji po leczeniu przedoperacyjnym, pCR, EFS (w badaniach z udziałem terapii okołooperacyjnej); Drugorzędowe: OS (w badaniach z udziałem terapii okołooperacyjnej), ZN związane z leczeniem łącznie i ≥ 3 stopnia; Eksploracyjne: EFS i OS we wszystkich badaniach.
Olivares-Hernández 2023	Opis i ocena obecnych oraz przyszłych schematów leczenia NDRP z udziałem immunoterapii.	Pacjenci z NDRP	Immunoterapia	Badania kliniczne; nie włączano badań RWE z powodu niezbyt długiej praktyki stosowania immunoterapii w leczeniu NDRP w warunkach rzeczywistych.	<ul style="list-style-type: none"> Brak

EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; ICI - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; OS - przeżycie całkowite; pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; PDC - chemioterapia z udziałem pochodnych platyny; RCTs - randomizowane kontrolowane badania kliniczne; RWE - badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tab. 3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Marinelli 2023	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL z datą odcięcia 11 czerwca 2023 r.; abstrakty z ASCO, ASCO Plenary Session, ESMO, ELCC, WCLC, AACR	Tak/tak/tak	6 badań, w tym CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): pCR: OR=13,83 [95% CI: 4,85 ; 39,48], $p < 0,05$ % resekcji: OR=1,62 [95%CI: 0,96; 2,72], $p = ns$ % resekcji w stadium III : OR=1,91 [95% CI: 1,01; 3,62], $p < 0,05$ ZN łącznie i ≥ 3 stopnia: OR=0,86 [95% CI: 0,56 ; 1,33], $p = ns$	Dodanie inhibitora PD-(L)1 do chemioterapii neoadjuwantowej spowodowało wyższą skuteczność operacji oraz wyższy odsetek pCR, EFS i OS. Uzyskane wyniki uzasadniają rutynowe stosowanie immunochemioterapii w leczeniu przed- i okołoperacyjnym u chorych z NDRP w stadium II-IIIB, z wyjątkiem pacjentów z mutacją w genie <i>ALK</i> i <i>EGFR</i> . Potrzebne są dalsze dowody dla stadium IIIB oraz wyższy stopień dojrzałości danych dla OS.
Olivares-Hernández 2023	PubMed, Cochrane, Science Direct, Embase, clinicaltrials.gov oraz doniesienia z konferencji ASCO i ESMO z datą odcięcia 30 czerwca 2022 r.	Tak/tak/tak	23 publikacje, w tym badanie CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): EFS: 31,6 mies. vs 20,8 mies. pCR: 24,0% vs 2,2%	Optymalne leczenie NDRP nie jest możliwe bez immunoterapii. Na etapie leczenia neoadjuwantowego standardem postępowania jest obecnie leczenie neoNIVO-CT.

AACR - American Association for Cancer Research; ASCO - American Society of Clinical Oncology; CT - chemioterapia; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; ELCC - European Lung Cancer Congress; ESMO - European Society of Medical Oncology; neo - terapia neoadjuwantowa; NIVO - niwolumab; OR - iloraz szans; pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; OS - przeżycie całkowite; WCLC - World Conference on Lung Cancer; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 4. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Marinelli 2024	Olivares-Hernández 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	częściowo tak	częściowo tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	nd
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nd
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nd*	nd
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak
Ogólna ocena	niska	krytycznie niska

nd - nie dotyczy; * zbyt mała liczba publikacji (<10).

Tab. 5. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Marinelli 2023	Marinelli D, Gallina FT, Pannunzio S, Di Civita MA, Torchia A, Giusti R, Gelibter AJ, Roberto M, Verrico M, Melis E, Tajè R, Cecere FL, Landi L, Nisticò P, Porciello N, Occhipinti M, Brambilla M, Forde PM, Liu SV, Botticelli A, Novello S, Ciliberto G, Cortesi E, Facciolo F, Cappuzzo F, Santini D. Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Dec;192:104190.
2	Olivares-Hernández 2023	Olivares-Hernández A, González Del Portillo E, Tamayo-Velasco Á, Figuero-Pérez L, Zhilina-Zhilina S, Fonseca-Sánchez E, Miramontes-González JP. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: from current perspectives to future treatments-a systematic review. Ann Transl Med. 2023 Aug 30;11(10):354.

Tab. 6. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Jia XH, Xu H, Geng LY, Jiao M, Wang WJ, Jiang LL, Guo H. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy in resectable nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. Lung Cancer. 2020 Sep;147:143-153.	Wyniki badania CheckMate 816 na podstawie abstraktu konferencyjnego
2	Shao L, Lou G. Neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer: a narrative review on mechanisms, efficacy and safety. J Thorac Dis. 2022 Sep;14(9):3565-3574.	Przegląd narracyjny
3	Shinohara S, Takahashi Y, Masago K, Matsushita H, Kuroda H. The beginning of a new era in induction treatment for operable non-small cell lung cancer: a narrative review. J Thorac Dis. 2023 Feb 28;15(2):747-758.	Przegląd narracyjny

b) *Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).*

Odpowiedź:

Spośród wymienionych publikacji, jedynie abstrakt konferencyjny Provencio-Pulla 2023 powinien znaleźć się w spisie badań włączonych, przy czym należy podkreślić, że został on opublikowany w październiku 2023 r., natomiast data odcięcia dla przeprowadzonego wyszukiwania to 28 września 2023 r. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania CheckMate 816 na podstawie abstraktu konferencyjnego Provencio-Pulla 2023.

W subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po ok. 41,4 mies. obserwacji raportowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia o 54% (HR=0,46 [95% CI: 0,28; 0,77], $p < 0,05$) oraz zgonu o 63% (HR=0,37 [95% CI: 0,20; 0,71], $p < 0,05$). Wyniki porównania dla pCR i MPR nie uległy zmianie po wydłużeniu okresu obserwacji, ponieważ ocenę patomorfologiczną wykonano tuż po zakończeniu terapii

neoadjuwantowej na początku badania (data odcięcia: 16.09.2020 r.) - wyniki przedstawiono odpowiednio w rozdz. 5.1.1.2.2 oraz 5.1.2.1.1 analizy klinicznej.

Tab. 7. Wyniki badania CheckMate 816 dla subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po ok. 41,4 mies. obserwacji (Provencio-Pulla 2023).

Punkt końcowy	neoNIVO-CT	neoCT	HR [95% CI]
EFS, mediana [95% CI], mies.	NR [44,4; NR]	26,7 [13,4; NR]	0,46 [0,28; 0,77]
OS, mediana [95% CI], mies.	NR [NR; NR]	NR [45,1; NR]	0,37 [0,20; 0,71]
Odsetek pCR, % [95% CI]	32,6 [23,0; 43,3]	2,2 [0,3; 7,9]	na
Odsetek MPR, % [95% CI]	44,9 [34,4; 55,9]	5,6 [1,8; 12,6]	na

CT - chemioterapia; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; MPR - duża odpowiedź patomorfologiczna; neo - leczenie neoadjuwantowe; NIVO - nivolumab; OS - przeżycie całkowite; pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna.

Tab. 8. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	CheckMate 816	Abstrakty konferencyjne: Provencio Pulla M, Forde PM, Spice JD, et al. LBA57: Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression. Annals of Oncology 2023;34(suppl_2):S1298-S1299.

Tab. 9. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	Duan H, Wang T, Luo Z, Tong L, Dong X, Zhang Y, Afzal MZ, Correale P, Liu H, Jiang T, Yan X. Neoadjuvant programmed cell death protein 1 inhibitors combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer: an open-label, multicenter, single-arm study. Transl Lung Cancer Res. 2021 Feb;10(2):1020-1028.	Badanie jednoramienne
2	Zinner R, Axelrod R, Solomides CC, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) plus cisplatin (C)/pemetrexed (P) or cisplatin /gemcitabine (G) in resectable NSCLC. Journal of Clinical Oncology, Volume 38, Number 15_suppl.	Brak wyników porównania neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Jiang J, Mei J, Yuan Z, et al. EP08.02-05: Neoadjuvant Immunochemotherapy Combined with Probiotic Supplements in Stage IIB-IIIb NSCLC: A Real-World Prospective Study. Journal of Thoracic Oncology Vol. 18 No. 11.	Niewłaściwa interwencja, tj. połączenie neoNIVO-CT z probiotykami, brak porównania neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami
2	Ramtohl T, Challier L, Servois V, Girard N. Pretreatment Tumor Growth Rate and Radiological Response as Predictive Markers of Pathological Response and Survival in Patients with Resectable Lung	Brak porównania neoNIVO-CT z wybranymi komparatorami

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Cancer Treated by Neoadjuvant Treatment. Cancers (Basel). 2023 Aug 17;15(16):4158.	

- c) *Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W szczególności proszę o dostarczenie metaanalizy sieciowej, na podstawie której przeprowadzono porównanie pośrednie z komparatorami wyznaczonymi przez wnioskodawcę, celem weryfikacji danych przedstawionych w analizie względem danych źródłowych.*

Odpowiedź:

Metaanaliza sieciowa, na podstawie której przeprowadzono porównanie pośrednie neoNIVO-CT z komparatorami (BMS NMA) oraz przegląd systematyczny do metaanalizy sieciowej [REDACTED] [REDACTED] dostarczono wraz z bibliografią. Wskazane dokumenty ponownie dołączono do niniejszego aneksu.

3 Analiza ekonomiczna (AE)

Uwaga:

- a) *Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W szczególności, w AE wnioskodawcy, w ramach analizy podstawowej, uwzględniono możliwość ponownego stosowania immunoterapii w przypadku przerzutów odległych w ramieniu interwencji. Obecna sytuacja refundacyjna wyklucza zastosowanie immunoterapii po wcześniej zastosowanej immuno- lub immunochemioterapii, finansowanej ze środków publicznych.*

Odpowiedź:

- a) [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] W scenariuszu 29 analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak możliwości ponownego zastosowania immunoterapii, zgodnie z aktualną treścią programu B.6, co spowodowało [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] Niemniej, w ramach niniejszego aneksu przedstawiono wyniki zaktualizowanego modelu ekonomicznego wraz z założeniem o braku możliwości ponownego zastosowania immunoterapii, zgodnie z aktualną treścią programu lekowego B.6 - patrz rozdz. 6.1.

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

Uwaga:

Dokument elektroniczny dołączony do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). W szczególności, dokument elektroniczny nie przedstawia możliwości oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych na leczenie w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. W analizie nie przedstawiono również opisu metodyki, za pomocą którego można powtórzyć wspomniane obliczenia.

Odpowiedź:

W modelu w zakładce BIA_Poland dodano możliwość automatycznej zmiany liczebności populacji w celu oszacowania aktualnych rocznych wydatków - w złożonym dokumencie były to dane dla 2023 roku, tj. ■■■ pacjentów. Metodyka oszacowań jest taka sama, jak dla scenariusza istniejącego, zmianie ulega tylko liczba pacjentów.

Po aktualizacji modelu (patrz rozdz. 6.1) oraz przyjęciu liczebności populacji dla 2023 roku (zgodnie z datą złożenia wniosku), aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą ■■■■■■ - patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Schemat leczenia	Populacja	Koszty, PLN
neoNIVO-CT	■	■
- NIVO	■	■
neoCT	■	■■■■■
neoCRT	■	■■■■■
S	■■	■■■■■
adjCT	■	■■■■■
Łącznie	■■■	■■■■■

adj - terapia adjuwantowa; CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; neo - terapia neoadjuwantowa; NIVO - niwolumab; S - operacja.

5 Źródła informacji

Uwaga:

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera danych bibliograficznych wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w analizie klinicznej nie przedstawiono, w ramach spisu bibliograficznego, wykorzystanych przez wnioskodawcę publikacji źródłowych. Nie przedstawiono również źródeł pochodzenia (publikacji) wyników skuteczności klinicznych dla poszczególnych punktów końcowych.

Odpowiedź:

Spis publikacji dla badań włączonych do analizy przedstawiono w Tab. 98 (rozdz. 13.5 AKL), spis publikacji dla badań wykluczonych z analizy wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 99 (rozdz. 13.6 AKL), natomiast spis pozostałych publikacji wykorzystanych w analizie przedstawiono w Bibliografii (str. 294-297).

Wyniki skuteczności pochodzące z badania CheckMate 816 w przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 29,5 mies. pochodzą z publikacji głównej (Forde 2022), natomiast w przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 41,4 mies. - z abstraktu konferencyjnego Forde 2023, jeśli nie wskazano inaczej.

Pierwotne wyniki skuteczności wykorzystane w metaanalizach sieciowych i ich źródła przedstawiono w odpowiednich dokumentach BMS NMA (dołączono do aneksu).

6 Aktualizacja analiz

Uwaga:

- a) *Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL. Dodatkowo informuję, że aktualny próg użyteczności/efektywności kosztowej wynosi 190 380 zł. Uprzejmie proszę o aktualizację analiz. W szczególności proszę o wykorzystanie aktualnej listy refundacyjnej, tak aby wyniki analiz odzwierciedlały aktualne ceny i warunki refundacji.*
- b) *Dodatkowo proszę o uwzględnienie w analizach również publikacji, które ukazały się po dacie złożenia wniosku.*

6.1 Aktualizacja modelu ekonomicznego

Odpowiedź:

- a) Poniżej przedstawiono wyniki zaktualizowanego modelu ekonomicznego, w którym uwzględniono:
 - nową wycenę punktów zgodnie z Informatorem o umowach NFZ zamiast założenia 1 PLN/punkt zgodnie z odpowiedzią do uwagi w rozdz. 1;
 - nowe Obwieszczenie MZ na styczeń-marzec 2024 r.;
 - nowy komunikat DGL za grudzień 2023 r.;
 - nowy Raport Refundacyjny za styczeń-listopad 2023 r.;
 - nowe Statystyki NFZ za 2022 r.;
 - nowe Zarządzenia Prezesa NFZ;
 - nowy próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN.;
 - brak możliwości ponownego zastosowania immunoterapii - wariant SA 29 w AE oraz SA 23 w BIA stał się BC, natomiast pierwotne założenia BC testowano w ramach wariantu 29 (AE) i 23 (BIA) niniejszej analizy wrażliwości.

6.1.1 Zaktualizowane parametry kosztowe

W tabeli poniżej przedstawiono zaktualizowane koszty leków na podstawie nowego Obwieszczenia MZ (cena nivolumabu [REDAKTED]), Komunikatu DGL i Raportu Refundacyjnego (ceny leków z Katalogu Chemioterapii). Ceny obejmują zmiany wprowadzone przez Nowelizację ustaw 2023 obowiązującą od 1 listopada 2023 r., w tym 6% marżę hurtową.

Tab. 11. Koszty zakupu leków (Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy, Komunikat DGL).

Lek	Koszt, PLN/mg
██████████	████
██████████	████
karboplatyna	████
cisplatyna	████
paklitaksel	████
gemcytabina	████
pemetreksed	████
etopozyd	████
winorelbina	████
docetaksel	████

Zmiana cen punktów rozliczeniowych oraz aktualizacja udziału w rynku zgodnie z nowymi Statystykami NFZ za 2022 r. spowodowała wzrost kosztów poszczególnych świadczeń - patrz tabele poniżej.

Tab. 12. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL i Nr 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,64	798,22
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	1,64	639,60

Tab. 13. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ i Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2023/DSOZ).

Procedura	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN
Teleradioterapia - średnia	16 174	1,45	23 452,04
Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii (BC)	176/osobodzień	1,45	3 828,00 (15 dni)
Hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż. (SA)	469/osobodzień	1,64	25 382,28 (33 dni)

Tab. 14. Koszt podania 1 frakcji radioterapii.

Wariant	PLN/frakcja
BC	909,33
SA	1 627,81

Tab. Koszty leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2023/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Udział	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN
5.51.01.0004001	D01 Złożone zabiegi klatki piersiowej	37%	23 618	1,67	39 536,53
5.51.01.0004002	D02 Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	63%	18 954	1,67	31 729,00
Średnia					34 651,47

Tab. 15. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN/terapia	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	1,64	6 440,28	2 146,76
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,40	1,64	886,91	295,64

Tab. 16. Wycena diagnostyki genetycznej (Zarządzenie Nr 190/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Koszt jednorazowy, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1,67	2 162,47	720,82

Tab. 17. Koszty monitorowania leczenia w cyklu.

Grupa	Koszt, PLN/cykl
Stan EF	
neoNIVO-CT	2 867,58
neoCT, neoCRT, adjCT	295,64
S	uwzględniono w całkowitym koszcie S
Stan LR	
CT	295,64
RT	uwzględniono w całkowitym koszcie RT
S	uwzględniono w całkowitym koszcie S

Tab. 18. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN
anemia	4 951,82	1,72	8 507,22
neutropenia	4 951,82	1,72	8 507,22
leukopenia	4 951,82	1,72	8 507,22
trombocytopenia	4 951,82	1,72	8 507,22
zmęczenie lub astenia	44	1,65	72,6
nudności lub wymioty	44	1,65	72,6

Tab. 19. Zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EFS i LR w horyzoncie 1 roku.

Zasoby	EF	LR	Wartość punktowa	Cena punktu, PLN	Koszt, PLN	Źródło
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██	██	██	██	██	██	██████████
██	██	██	██	██	██	██████████
██	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████
██	██	██	██	██	██	██████████
██████████	██	██	██	██	██	██████████

Tab. 20. Terapie stosowane w przypadku wystąpienia LR.

Wariant	Chemioterapia	Radioterapia	Operacja	Źródło
Udział	██████████	██████████	██████████	Badanie ankietowe
Koszt	4 241,92	27 280,04	34 651,47	Zarządzenia NFZ
Średnia	██████████			

6.1.2 Wyniki analizy ekonomicznej ██████████

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania neoNIVO-CT z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ ██████████

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu neoNIVO-CT w porównaniu do stosowania neoCT, neoCRT, adjCT i S.

6.1.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tab. 21. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■

Tab. 22. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [Redacted]

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków	■	■	■	■	■
Podania leków	■	■	■	■	■

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Operacji	█	█	█	█	█
Terapii adj. po neoadj.	█	█	█	█	█
Terapii w stanie LR	█	█	█	█	█
Terapii w stanie DM	█	█	█	█	█
Zużycie zasobów	█	█	█	█	█
- w stanie EF	█	█	█	█	█
- w stanie LR	█	█	█	█	█
Monitorowanie leczenia	█	█	█	█	█
- w stanie EF	█	█	█	█	█
- w stanie LR	█	█	█	█	█
Leczenie zdarzeń niepożądanych	█	█	█	█	█
Opieka terminalna	█	█	█	█	█
Suma	█	█	█	█	█

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 23. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa █

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	█	█	█	█
Δ LYG	█	█	█	█
Δ QALY	█	█	█	█
ICER, PLN/LYG	█	█	█	█
ICUR, PLN/QALY	█	█	█	█

6.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

Tab. 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [redacted] neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
21	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
22	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
23	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
26	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
27	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
29								

6.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

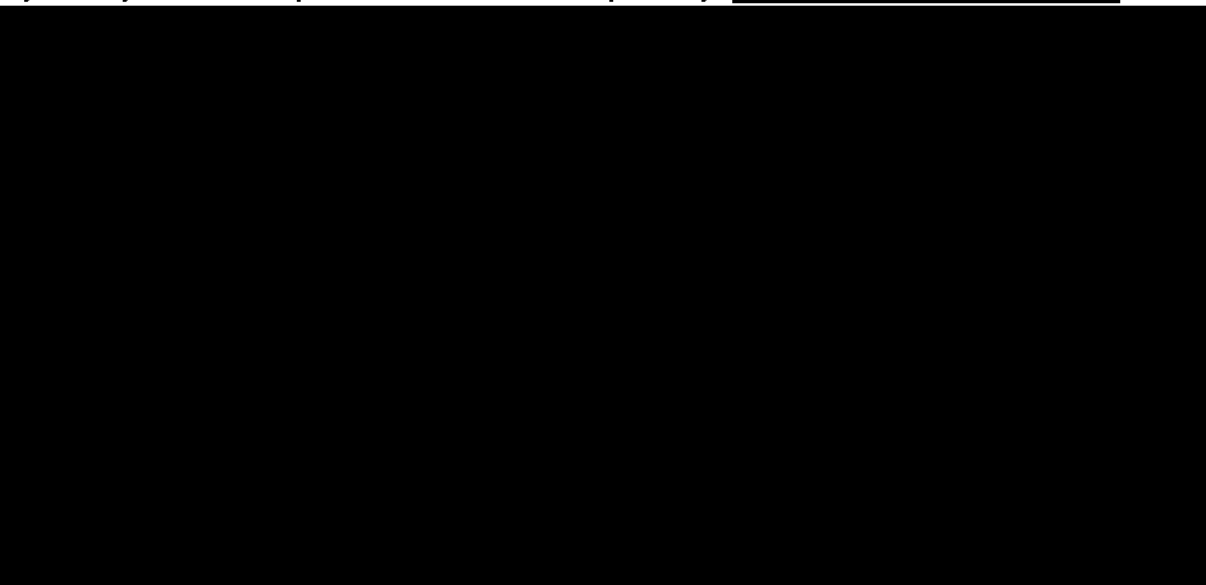
Tab. 25. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN				
Δ LYG				
Δ QALY				
ICER, PLN/LYG				
ICUR, PLN/QALY				

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Ryc. 1. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory. [REDACTED]



Tab. 26. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 27. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

6.1.3 Wyniki analizy ekonomicznej [REDACTED]

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania neoNIVO-CT z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ [REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

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

6.1.3.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

Tab. 28. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 29. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków					
Podania leków					
Operacji					
Terapii adj. po neoadj.					
Terapii w stanie LR					
Terapii w stanie DM					
Zużycie zasobów					
- w stanie EF					
- w stanie LR					
Monitorowanie leczenia					
- w stanie EF					
- w stanie LR					
Leczenie zdarzeń niepożądanych					
Opieka terminalna					
Suma					

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 30. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN				
Δ LYG				
Δ QALY				
ICER, PLN/LYG				
ICUR, PLN/QALY				

6.1.3.2 Determisticzna analiza wrażliwości

Determisticzną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Blank table area with multiple rows of redacted content.

Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
29	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

6.1.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



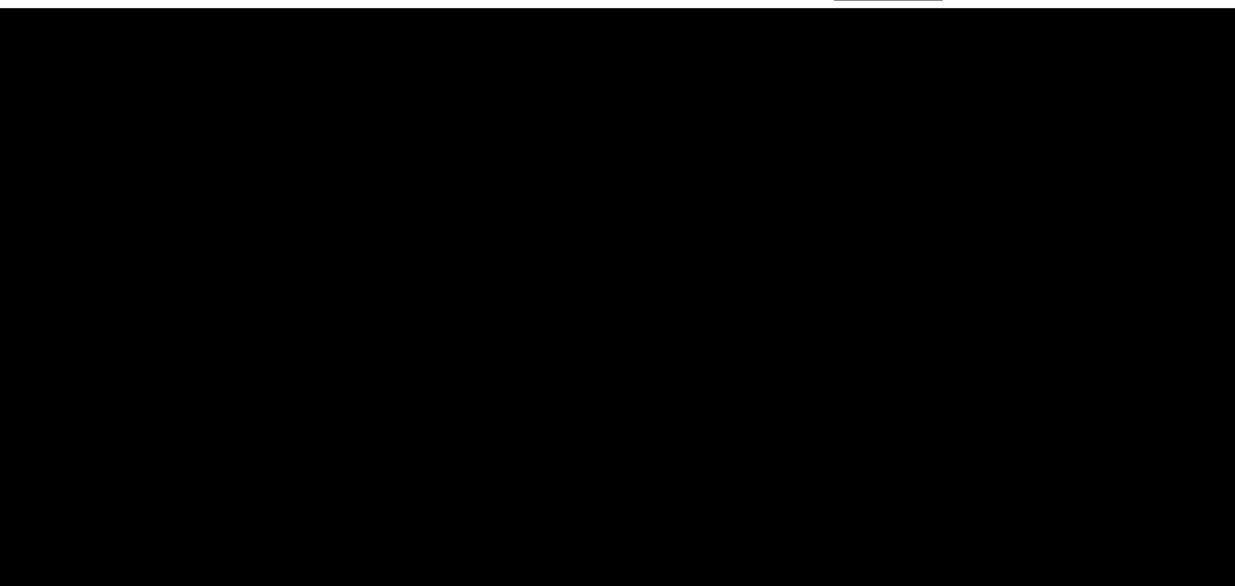
Tab. 32. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności ████████: neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	██████	██████	██████	██████
Δ LYG	██████	██████	██████	██████
Δ QALY	██████	██████	██████	██████
ICER, PLN/LYG	██████	██████	██████	██████
ICUR, PLN/QALY	██████	██████	██████	██████

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ████████

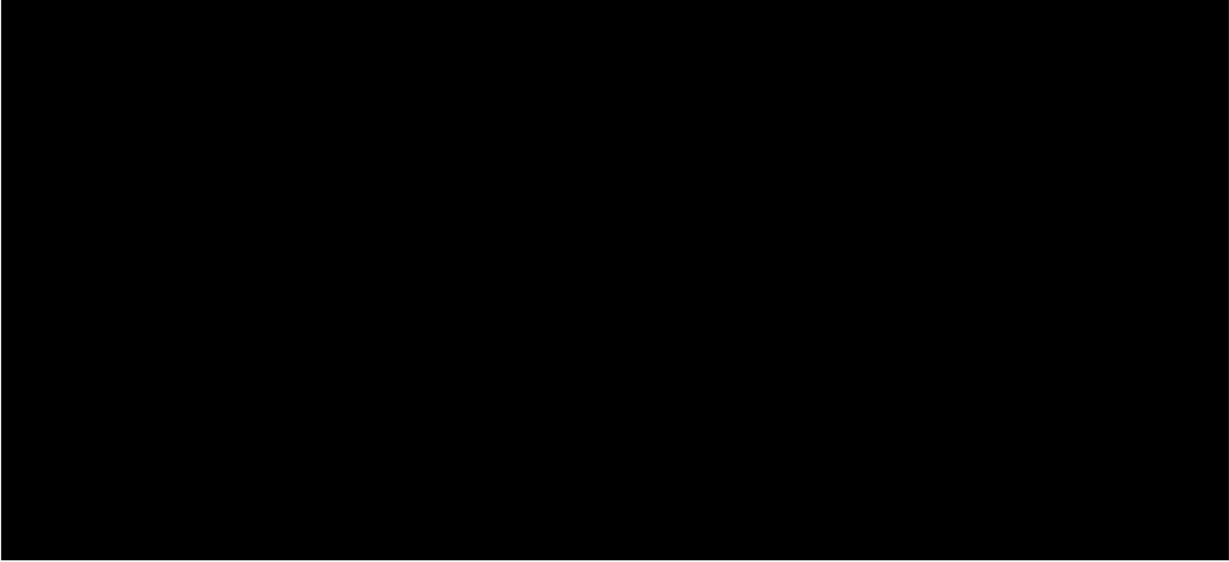


Ryc. 3. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza ████████



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności neoNIVO-CT w porównaniu do wszystkich komparatorów jest [REDACTED] przy progu 190 380 PLN/QALY.

Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED]



6.1.3.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

Tab. 33. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 34. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

6.1.4 Wyniki analizy wpływu na budżet

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

6.1.4.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted content]

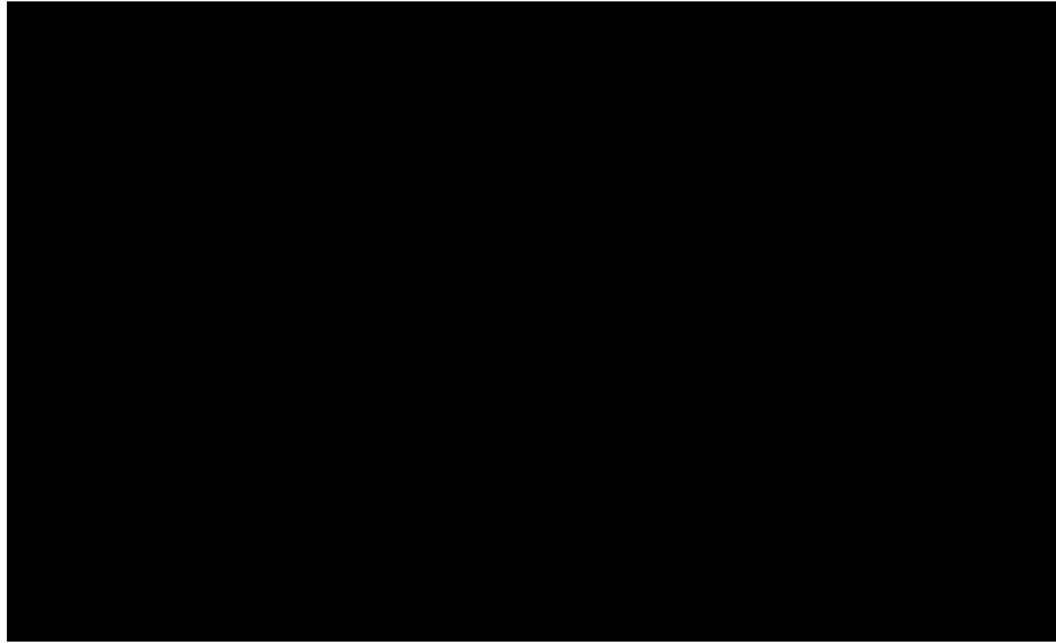
Tab. 35. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT						
neoCT						
neoCRT						
S						
adjCT						
Łącznie						

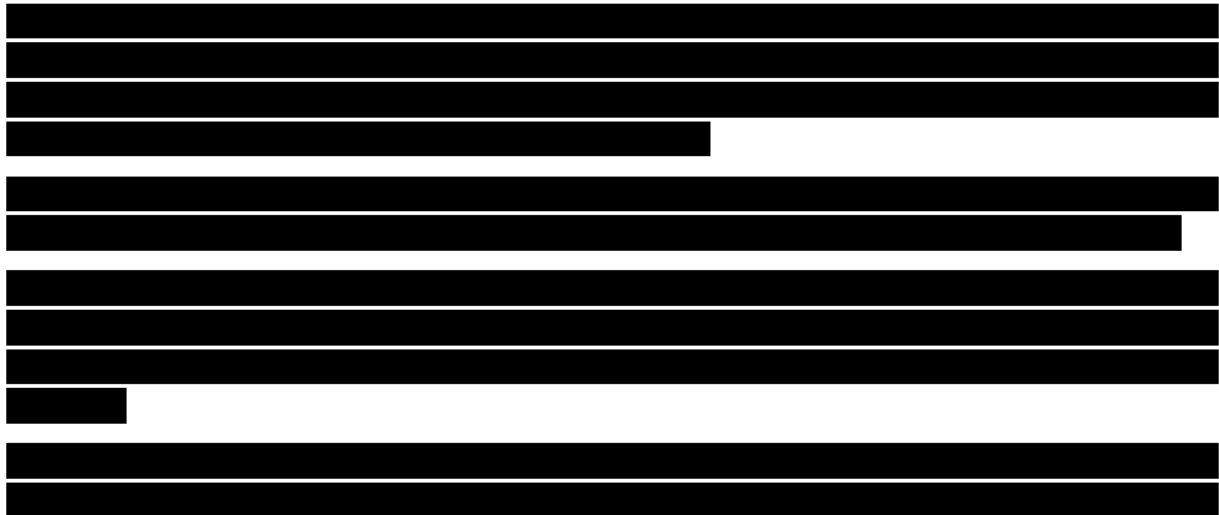
Tab. 36. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant podstawowy

neoNIVO-CT	I rok	II rok
Koszty zakupu leków, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków, PLN		
Koszty monitorowania leczenia, PLN		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN		
Łącznie, PLN		

Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant podstawowy



6.1.4.2 Wariant minimalny



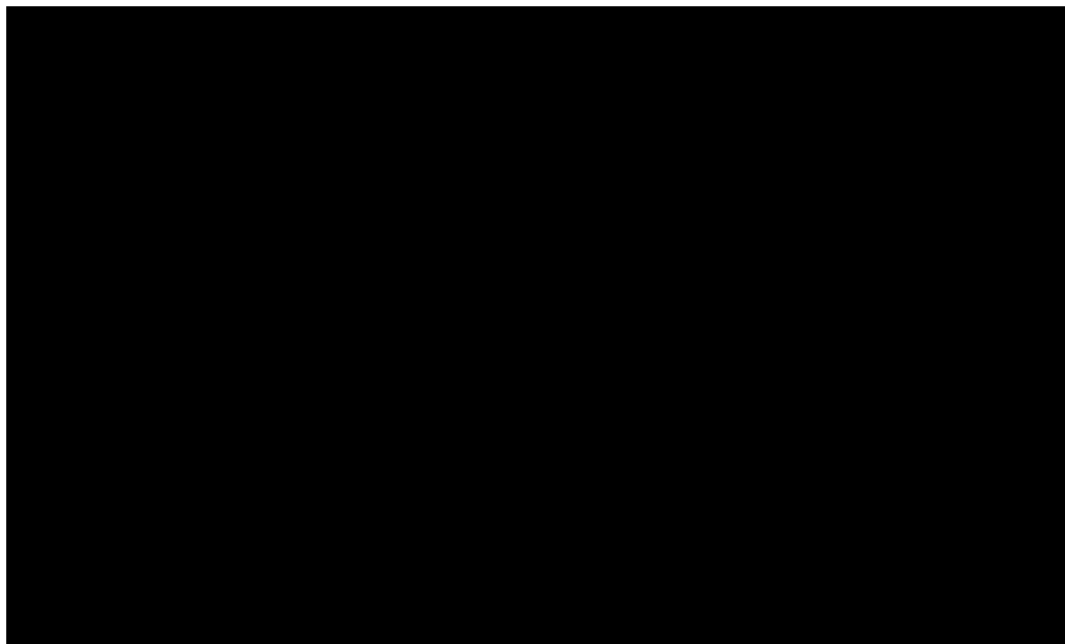
Tab. 37. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT	█	█	█	█	█	█
neoCT	█	█	█	█	█	█
neoCRT	█	█	█	█	█	█
S	█	█	█	█	█	█
adjCT	█	█	█	█	█	█
Łącznie	█	█	█	█	█	█

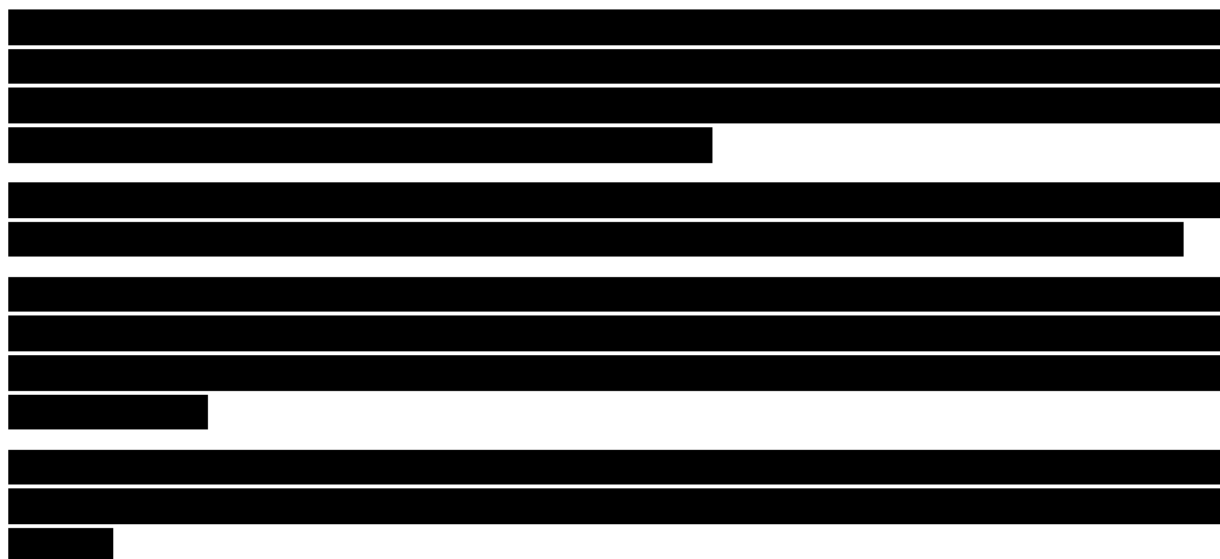
Tab. 38. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant minimalny

neoNIVO-CT	I rok	II rok
Koszty zakupu leków, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków, PLN		
Koszty monitorowania leczenia, PLN		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN		
Łącznie, PLN		

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant minimalny



6.1.4.3 Wariant maksymalny



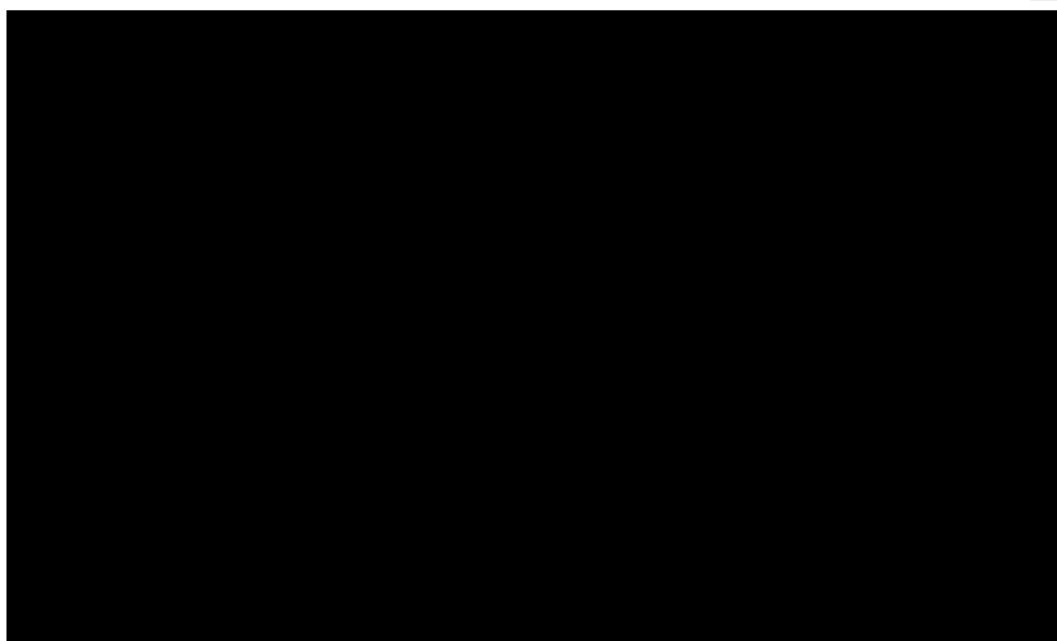
Tab. 39. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT						
neoCT						
neoCRT						
S						
adjCT						
Łącznie						

Tab. 40. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant maksymalny

neoNIVO-CT	I rok	II rok
Koszty zakupu leków, PLN		
- w tym koszt NIVO, PLN		
Koszty podania leków, PLN		
Koszty monitorowania leczenia, PLN		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN		
Łącznie, PLN		

Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant maksymalny



6.1.4.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

[Redacted text block]

Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości

[Redacted text block]

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
20	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
21	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
22	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
23	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6.1.5 Wyniki analizy wpływu na budżet [Redacted]

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych [Redacted]

6.1.5.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

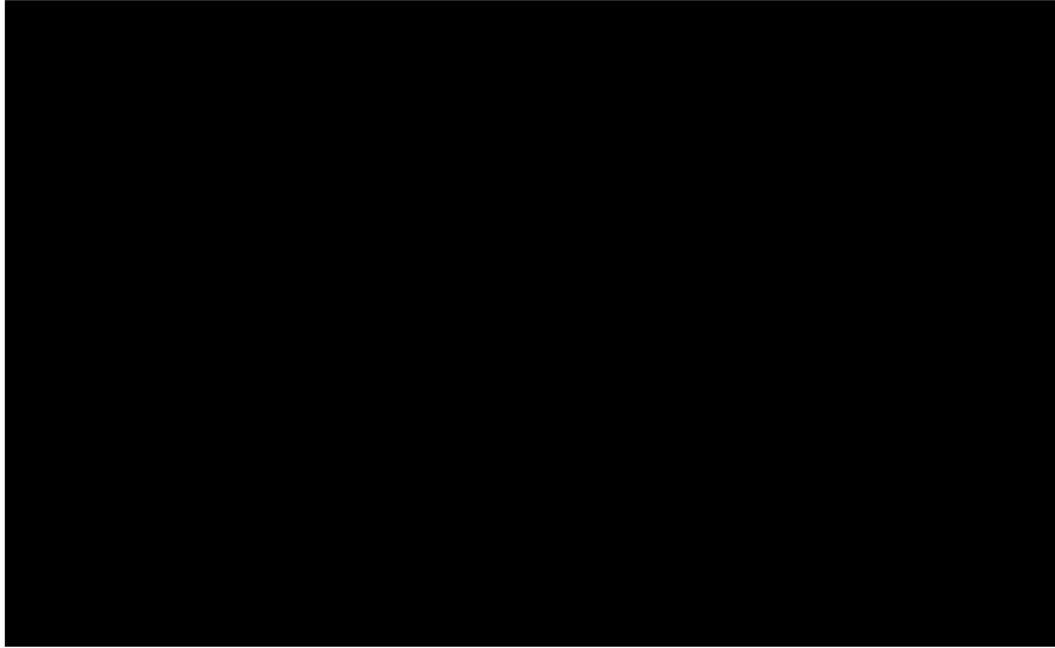
Tab. 42. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy [Redacted]

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT	█	█	█	█	█	█
neoCT	█	█	█	█	█	█
neoCRT	█	█	█	█	█	█
S	█	█	█	█	█	█
adjCT	█	█	█	█	█	█
Łącznie	█	█	█	█	█	█

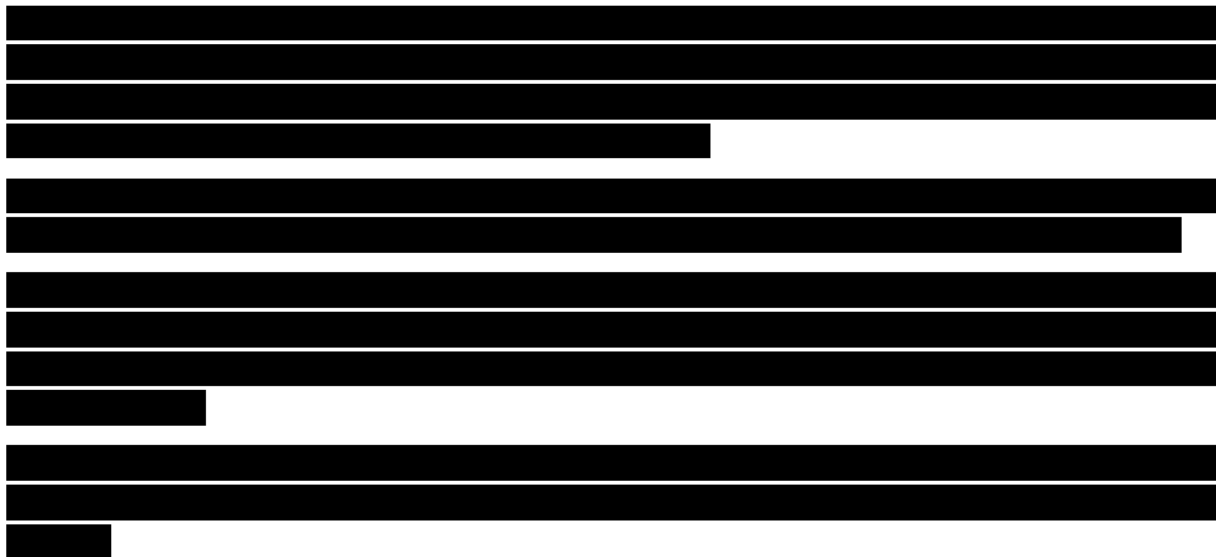
Tab. 43. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant podstawowy [Redacted]

neoNIVO-CT	I rok	II rok
Koszty zakupu leków, PLN	█	█
- w tym koszt NIVO, PLN	█	█
Koszty podania leków, PLN	█	█
Koszty monitorowania leczenia, PLN	█	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	█	█
Łącznie, PLN	█	█

Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant podstawowy



6.1.5.2 Wariant minimalny



Tab. 44. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT	█	█	█	█	█	█
neoCT	█	█	█	█	█	█
neoCRT	█	█	█	█	█	█
S	█	█	█	█	█	█
adjCT	█	█	█	█	█	█
Łącznie	█	█	█	█	█	█

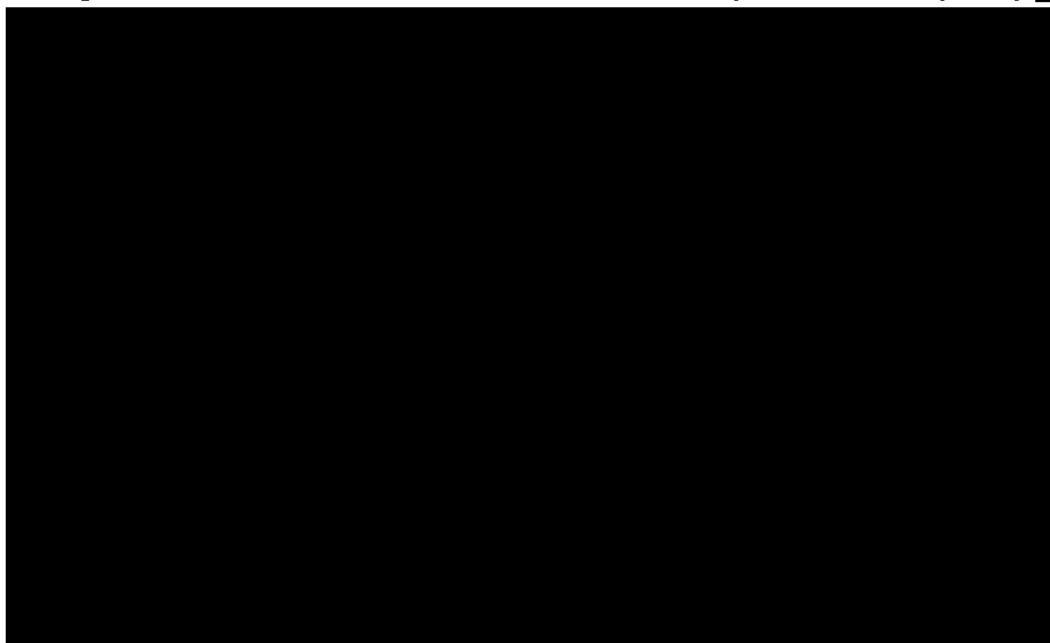
Tab. 46. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny ██████████

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
neoNIVO-CT	██████	██████	██████	██████	██████	██████
neoCT	██████	██████	██████	██████	██████	██████
neoCRT	██████	██████	██████	██████	██████	██████
S	██████	██████	██████	██████	██████	██████
adjCT	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Łącznie	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tab. 47. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant maksymalny ██████████

neoNIVO-CT	I rok	II rok
Koszty zakupu leków, PLN	██████	██████
- w tym koszt NIVO, PLN	██████	██████
Koszty podania leków, PLN	██████	██████
Koszty monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████
Łącznie, PLN	██████	██████

Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant maksymalny ██████████



6.1.5.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

Tab. 48. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant ██████████)

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	████████	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████	████████
5	████████	████████	████████	████████
6	████████	████████	████████	████████
7	████████	████████	████████	████████
8	████████	████████	████████	████████
9	████████	████████	████████	████████
10	████████	████████	████████	████████
11	████████	████████	████████	████████
12	████████	████████	████████	████████
13	████████	████████	████████	████████
14	████████	████████	████████	████████
15	████████	████████	████████	████████
16	████████	████████	████████	████████
17	████████	████████	████████	████████
18	████████	████████	████████	████████
19	████████	████████	████████	████████
20	████████	████████	████████	████████
21	████████	████████	████████	████████
22	████████	████████	████████	████████
23	████████	████████	████████	████████

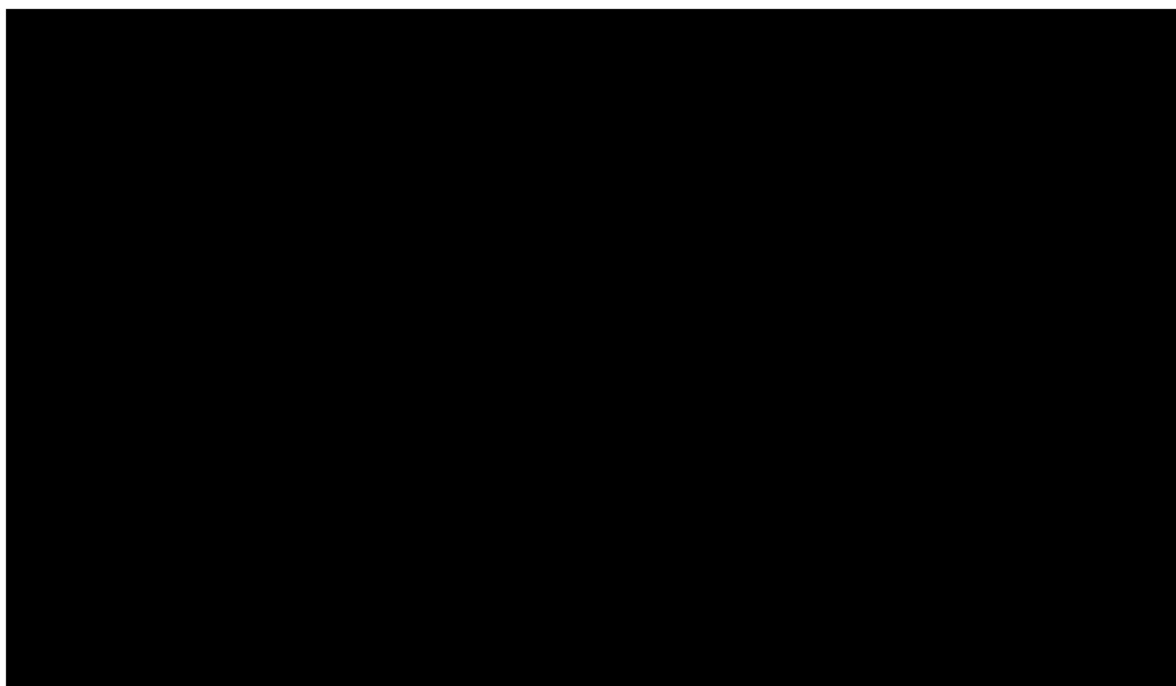
6.1.6 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano na ██████████ rocznie (zgodnie z najnowszym Raportem refundacyjnym), a uwolnione środki mogą zostać wykorzystane na finansowanie ze środków publicznych nivolumabu.

Tab. 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej po aktualizacji modelu ekonomicznego.

Parametr	I rok	II rok
Oszczędności, PLN	████████	████████
Maksymalne dodatkowe wydatki, PLN	████████	████████
Różnica, PLN	████████	████████

Ryc. 11. Wyniki analizy racjonalizacyjnej po aktualizacji modelu ekonomicznego.



6.2 Aktualizacja analizy klinicznej

Odpowiedź:

W tabelach poniżej przedstawiono opis publikacji, które ukazały się po dacie ostatniego wyszukiwania. Zidentyfikowane opracowania wtórne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo immunochemioterapii neoadjuwantowej (w tym neoNIVO-CT) w porównaniu do chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP, przy czym należy podkreślić, że wszystkie spośród zidentyfikowanych badań charakteryzują się niską jakością według skali AMSTAR 2, wynikającą głównie z braku przedstawienia listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem.

Tab. 50. Charakterystyka badań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Guven 2023	Ocena korzyści wynikających z dodania immunoterapii do neoadjuwantowej chemioterapii w leczeniu operacyjnego NDRP.	Pacjenci z operacyjnym NDRP	Chemioimmunoterapia neoadjuwantowa vs chemioterapia neoadjuwantowa	RCTs opublikowane w języku angielskim (nie wymagano publikacji pełnotekstowej).	<ul style="list-style-type: none"> EFS, DFS, OS.
Mei 2024	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunochemioterapii stosowanej w czasie okołoperacyjnym.	Pacjenci z operacyjnym NDRP	Chemioimmunoterapia neoadjuwantowa vs chemioterapia neoadjuwantowa	RCTs fazy II lub III	<ul style="list-style-type: none"> pCR, EFS, ZN.
Nuccio 2023	Określenie wpływu czynników klinicznych i patomorfologicznych na korzyści wynikające z zastosowania immunoterapii w operacyjnym NDRP oraz porównanie terapii neoadjuwantowych i okołoperacyjnych.	Pacjenci z nieprzerzutowym NDRP	Immunoterapia neoadjuwantowa, okołoperacyjna (neoadjuwantowa i adjuwantowa) oraz adjuwantowa w monoterapii lub skojarzeniu z PDC (bez połączeń ICI-ICI lub RT)	RCTs fazy III lub I/II, bez ograniczeń co do języka publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowe: pCR, EFS lub PFS (neo i neo + adj), DFS (adj); Drugorzędowe: MPR, OS, ZN związane z leczeniem 3-5 stopnia, odsetek resekcji R0 i odsetek nieprzeprowadzonych resekcji (neo i neo+adj), OS i ZN 3-5 stopnia (adj).
Pasqualotto 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej dodanej do CT w porównaniu do CT w leczeniu operacyjnego NDRP w stadium I-III.	Dorośli pacjenci z NDRP we wczesnym stadium I-III (wg 7. edycji TNM) z ECOG 0-2; brak wcześniejszej terapii u pacjentów leczonych terapią neoadjuwantową lub R0 u pacjentów	Inhibitory PD-1/PD-L1 w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej dodanej do CT w porównaniu do CT	RCTs z opublikowanymi pełnymi wynikami	<ul style="list-style-type: none"> OS, DFS, EFS, MPR, pCR, ZN.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
		leczonych terapią adjuwantową.			
Yu 2023	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym NDRP.	Pacjenci z (potencjalnie) resekcyjnym NDRP w stadium I-IIIb (badanie patomorfologiczne i obrazowe) wcześniej nieleczeni	Terapia neoadjuwantowa: ICI+CT, ICI+ICI, ICI+RT vs CT, ICI, RT w monoterapii	RCTs	<ul style="list-style-type: none"> CR, PR, ORR, SD, pCR, MPR, podgrupy limfocytów T, odsetek resekcji chirurgicznych, odsetek powikłań pooperacyjnych, odsetek torakoskopii, odsetek torakotomii, ZN i ZN ≥ 3 stopnia.
Zheng 2023	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i przeżycia po zastosowaniu chemioimmunoterapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym NDRP i porównanie w podgrupach.	Pacjenci z operacyjnym NDRP wcześniej nieleczeni	Immunochemioterapia neoadjuwantowa	Wszystkie z wyjątkiem przeglądów, komentarzy, opisów przypadków, protokołów badań, doświadczeń na zwierzętach	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowe: pCR, MPR, ZN związane z leczeniem ≥ 3 stopnia, 1-letnie i 2-letnie OS Drugorzędowe: ORR, ZN łącznie, odsetek resekcji R0, odsetek powikłań pooperacyjnych

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; CT - chemioterapia; DFS - przeżycie wolne od choroby; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; ICI - inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego; MPR - duża odpowiedź patomorfologiczna; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS - przeżycie całkowite; pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; RCTs - randomizowane kontrolowane badania kliniczne, RT - radioterapia; SD - choroba stabilna; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 51. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania oraz wyniki i wnioski.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów dotyczące terapii neoadjuwantowej
Güven 2023	PubMed,	Tak/tak/tak	7 badań, w tym	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT):	Dostępne dowody wskazują na istotne statystycznie i klinicznie korzyści dla EFS

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów dotyczące terapii neoadjuwantowej
	Web of Science, Scopus z datą odcięcia 5 grudnia 2023 r. oraz strony internetowe ESMO i ASCO za lata 2018-2023		CheckMate 816	EFS: HR=0,68 [95% CI: 0,49; 0,94], p<0,05 OS: HR=0,62 [95% CI: 0,36; 1,07], p=ns pCR: OR=13,83 [95% CI: 4,85; 39,48], p<0,05 R0: OR=1,42 [95% CI: 0,78; 2,56], p=ns Pneumonektomia: OR=0,60 [95% CI: 0,34; 1,07], p=ns ZN łącznie: OR=0,37 [95% CI: 0,13; 1,05], p=ns ZN wysokiego stopnia: OR=0,89 [95% CI: 0,58; 1,36], p=ns	oraz możliwe korzyści dla OS z nieznacznym wzrostem toksyczności wysokiego stopnia w grupie chorych przyjmujących chemioimmunoterapię w porównaniu do chemioterapii podawanych przed operacją.
Mei 2024	EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed i abstrakty konferencyjne z datą odcięcia sierpień 2023 r.	Tak/tak/tak	6 badań, w tym CheckMate 816	neoNIVO-CT vs neoCT (neoNIVO-CT vs neoCT): pCR: OR=12,53 [95% CI: 5,57 ; 33,11], p<0,05 EFS: OR=0,59 [95% CI: 0,43; 0,81], p<0,05 ZN łącznie: OR=0,47 [95% CI: 0,18; 1,07], p=ns ZN 3-4 stopnia: 0,99 [95% CI: 0,66; 1,48], p=ns	Spośród analizowanych połączeń, neoNIVO-CT jest najlepszą opcją u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 oraz niepłataskonabtonkowym NDRP.
Nuccio 2023	MedLine/Pubmed, Cochrane Library, Embase z data odcięcia 10 sierpnia 2023 r., doniesienia z konferencji m.in. ASCO, ESMO, IASLC.	Tak/tak/tak	8 badań, w tym CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): pCR: RR=10,75 [95% CI: 3,94; 29,32], p<0,05 pCR (PD-L1 $\geq 1\%$): RR=14,50 [95% CI: 3,57; 58,94], p<0,05 EFS: HR=0,68 [95% CI: 0,49; 0,94], p<0,05 EFS (PD-L1 $\geq 1\%$): HR=0,41 [95% CI: 0,20; 0,84], p<0,05 1-roczone EFS: RR=0,64 [95% CI: 0,46; 0,89], p<0,05 OS: HR=0,62 [95% CI: 0,36; 1,07], p=ns MPR: RR=4,40 [95% CI: 2,61; 7,41], p<0,05 R0: RR=1,07 [95% CI: 0,95; 1,20], p=ns Brak resekcji: RR=0,76 [95% CI: 0,48; 1,18], p=ns	Status PD-L1, pCR i stadium NDRP mają wpływ na przeżycie po zakończeniu terapii neoadjuwantowej. Ograniczenie terapii neoadjuwantowej do chorych z PD-L1+ może wykluczyć chorych z PD-L1- z uzyskania pCR i długoterminowych korzyści.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów dotyczące terapii neoadjuwantowej
				ZN związane z leczeniem 3-5 stopnia: RR=0,90 [95% CI: 0,69; 1,18], p=ns	
Pasqualotto 2023	PubMed, Cochrane Library, Embase z datą odcięcia 4 sierpnia 2023 r. oraz referencje odnalezionych doniesień	Tak/tak/tak	7 badań, w tym CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): OS: HR=0,57 [95% CI: 0,30; 1,08], p=ns EFS: HR=0,63 [95% CI: 0,43; 0,92], p<0,05 MPR: OR=5,95 [95% CI: 3,28; 10,80], p<0,05 pCR: OR=13,83 [95% CI: 4,85; 39,48], p<0,05	Wyniki wskazują na obiecujące perspektywy zmiany ustalonych paradygmatów leczenia chorych z resekcyjnym NDRP. Terapia neoadjuwantowa powinna być stosowana w związku z wydłużonym przeżyciem, odpowiedzią patomorfologiczną oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.
Yu 2023	PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database z datą odcięcia 28 grudnia 2022 r., referencje odnalezionych badań, przeglądów i metaanaliz, wytycznych NCCN, ASCO,	Tak/tak/tak	10 badań, w tym CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): CR: RR=0,34 [95% CI: 0,04; 3,21], p=ns PR: RR=1,32 [95% CI: 1,01; 1,72], p<0,05 ORR: RR=1,28 [95% CI: 0,99; 1,66], p=ns SD: RR=1,04 [95% CI: 0,88; 1,22], p=ns pCR: RR=7,78 [95% CI: 2,86; 21,18], p<0,05 MPR: RR=2,90 [95% CI: 1,75; 4,80], p<0,05 Zmniejszenie stadium zaawansowania: RR=1,24 [95% CI: 0,87; 1,77], p=ns Odsetek reskcji: RR=1,06 [0,89; 1,26], p=ns R0: RR=1,04 [95% CI: 0,86; 1,26], p=ns Opóźnienie operacji: RD=-0,02 [-0,06; 0,03], p=ns Torakoskopia: RR=1,29 [95% CI: 0,85; 1,96], p=ns	Wykazano wyższą skuteczność immunoterapii neoadjuwantowej w porównaniu do chemioterapii przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Potrzebne są dalsze badania w celu oceny długoterminowej skuteczności leczenia.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów dotyczące terapii neoadjuwantowej
	ESMO, Chinese Society of Clinical Oncology, abstrakty konferencyjne			Torakotomia: 0,94 [95% CI: 0,77 ; 1,15], p=ns Powikłania pooperacyjne: RR=0,92 [95% CI: 0,69; 1,24], p=ns ZN: 0,96 [95% CI: 0,81; 1,14], p=ns ZN ≥ 3 stopnia: RD=-0,02 [95% CI: -0,10; 0,06], p=ns	
Zheng 2023	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library z datą odcięcia lipiec 2023 r.	Tak/tak/tak	60 badań, w tym CheckMate 816	Wyniki badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT vs neoCT): pCR: RR=10,75 [95% CI: 3,94; 29,32], p<0,05 MPR: RR=4,12 [95% CI: 2,49 ; 6,84], p<0,05 ZN ≥ 3 stopnia: RR=0,94 [95% CI: 0,72; 1,23], p=ns ZN łącznie: RR=0,93 [95% CI: 0,85; 1,02], p=ns ORR: RR=1,43 [95% CI: 1,13; 1,81], p<0,05 Powikłania operacyjne: RR=0,74 [95% CI: 0,43; 1,27], p=ns Resekcja R0: RR=1,07 [95%CI: 0,95; 1,20], p=ns	W przeglądzie wykazano skuteczność, bezpieczeństwo i wydłużone przeżycie po zastosowaniu immunochemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP.

ASCO - American Society of Clinical Oncology; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; CT - chemioterapia; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; ESMO - European Society of Medical Oncology; HR - hazard względny; IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer; MPR - duża odpowiedź patomorfologiczna; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; OR - iloraz szans; ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych; OS - przeżycie całkowite; pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; RCTs - randomizowane kontrolowane badania kliniczne, RD - różnica ryzyka; RR - ryzyko względne; SD - choroba stabilna; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 52. Ocena jakości badań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Guven 2023	Mei 2024	Nuccio 2023	Pasqualotto 2023	Yu 2023	Zheng 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Guven 2023	Mei 2024	Nuccio 2023	Pasqualotto 2023	Yu 2023	Zheng 2023
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	częściowo tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak*	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Guven 2023	Mei 2024	Nuccio 2023	Pasqualotto 2023	Yu 2023	Zheng 2023
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nd**	tak	nd**	tak	tak	tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska	niska	niska	niska

* założono ze względu na obecność ≥ 2 autorów publikacji.; ** zbyt mała liczba publikacji (<10).

Tab. 53. Spis badań włączonych do przeglądu opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Guven 2023	Guven DC, Sahin TK, Kilickap S. The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Immunotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Dec 28;16(1):156.
2	Mei 2024	Mei T, Zhou Q, Gong Y. Comparison of the Efficacy and Safety of Perioperative Immunochemotherapeutic Strategies for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> . 2024 Feb;36(2):107-118.
3	Nuccio 2023	Nuccio A, Viscardi G, Salomone F, Servetto A, Venanzi FM, Riva ST, Oresti S, Ogliari FR, Viganò M, Bulotta A, Cameron R, Esposito A, Hines J, Bianco R, Reni M, Cascone T, Garassino MC, Torri V, Veronesi G, Cinquini M, Ferrara R. Systematic review and meta-analysis of immune checkpoint inhibitors as single agent or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: Impact of clinicopathological factors and indirect comparison between treatment strategies. <i>Eur J Cancer</i> . 2023 Dec;195:113404.
4	Pasqualotto 2023	Pasqualotto E, Moraes FCA, Chavez MP, Souza MEC, Rodrigues ALSO, Ferreira ROM, Lopes LM, Almeida AM, Fernandes MR, Santos NPCD. PD-1/PD-L1 Inhibitors plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023 Oct 26;15(21):5143.
5	Yu 2023	Yu S, Zhai S, Gong Q, Xiang C, Gong J, Wu L, Pu X. Neoadjuvant Immunotherapy and Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2023 Nov 1;46(11):517-528.
6	Zheng 2023	Zheng Y, Feng B, Chen J, You L. Efficacy, safety, and survival of neoadjuvant immunochemotherapy in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Immunol</i> . 2023 Dec 1;14:1273220.

Tab. 54. Spis badań wykluczonych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Dunne EG, Fick CN, Isbell JM, Chaft JE, Altorki N, Park BJ, Spicer J, Forde PM, Gomez D, Iyengar P, Harpole DH Jr, Stinchcombe TE, Liberman M, Bott MJ, Adusumilli PS, Huang J, Rocco G, Jones DR. The Emerging Role of Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Ann Thorac Surg</i> . 2024 Feb 3:S0003-4975(24)00080-8.	Przeszukana tylko 1 baza danych (Pubmed)
2	West HJ, Kim JY. Rapid Advances in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Narrative Review. <i>JAMA Oncol</i> . 2024 Feb 1;10(2):249-255.	Przegląd narracyjny
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	Mitsudomi T, Ito H, Okada M, Sugawara S, Shio Y, Tomii K, Okami J, Sakakura N, Kubota K, Takamochi K, Atagi S, Tsuboi M, Oizumi S, Ikeda N, Ohde Y, Ntambwe I, Mahmood J, Cai J, Tanaka F. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer in Japanese patients from CheckMate 816. <i>Cancer Sci</i> . 2024 Feb;115(2):540-554.	Wyniki dla subpopulacji japońskiej badania CheckMate 816 przy dostępie do danych z populacji ogólnej, w

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		tym pacjentów rasy białej.
2	Wang C, Chen KN, Chen Q, Wu L, Wang Q, Li X, Ying K, Wang W, Zhao J, Liu L, Fu J, Zhang C, Liu J, Hu Y, Ntambwe I, Cai J, Bushong J, Tran P, Lu S. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy for resectable NSCLC: subpopulation analysis of Chinese patients in CheckMate 816. ESMO Open. 2023 Dec;8(6):102040.	Wyniki dla subpopulacji chińskiej badania CheckMate 816 przy dostępie do danych z populacji ogólnej, w tym pacjentów rasy białej.
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Mao S, Rosner S, Forde PM, Chaft JE, Jones DR, Spicer J, Hales RK, Ha JS, Hu C, Voong KR. A Brief Report on the Patterns of Mediastinal Nodal Failure in Resectable Stage IB-IIIA NSCLC Treated With Neoadjuvant Immunotherapy Combinations, a Secondary Analysis of a Prospective Trial. Clin Lung Cancer. 2024 Jan;25(1):e67-e71.	Tylko 1 pacjent leczony neoNIVO-CT w nieznannej dawce, wyniki zagregowane dla NIVO (2 lub 3 cykle), NIVO-IPI i NIVO-CT

Spis tabel

Tab. 1. Cena punktów rozliczeniowych.	4
Tab. 2. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	7
Tab. 3. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	8
Tab. 4. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	9
Tab. 5. Spis badań włączonych do przeglądu.	10
Tab. 6. Spis badań wykluczonych.	10
Tab. 7. Wyniki badania CheckMate 816 dla subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ po ok. 41,4 mies. obserwacji (Provencio-Pulla 2023).	11
Tab. 8. Spis badań włączonych do przeglądu.	11
Tab. 9. Spis badań wykluczonych.	11
Tab. 10. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	14
Tab. 11. Koszty zakupu leków (Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy, Komunikat DGL). ..	17
Tab. 12. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL i Nr 10/2024/DGL).	17
Tab. 13. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ i Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2023/DSOZ).	17
Tab. 14. Koszt podania 1 frakcji radioterapii.	17
Tab. 15. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 7/2024/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2024/DGL). ..	18
Tab. 16. Wycena diagnostyki genetycznej (Zarządzenie Nr 190/2023/DSOZ Prezesa NFZ). ..	18
Tab. 17. Koszty monitorowania leczenia w cyklu.	18
Tab. 18. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	19
Tab. 19. Zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EFS i LR w horyzoncie 1 roku.	19
Tab. 20. Terapie stosowane w przypadku wystąpienia LR.	19
Tab. 21. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	20
Tab. 22. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED].	20
Tab. 23. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED].	21
Tab. 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] neoNIVO-CT vs komparatory.	22
Tab. 25. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.	23
Tab. 26. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED].	25
Tab. 27. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED].	26

Tab. 28. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	27
Tab. 29. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED].	28
Tab. 30. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED].	28
Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.	29
Tab. 32. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.	30
Tab. 33. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED].	32
Tab. 34. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED].	33
Tab. 35. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy [REDACTED].	34
Tab. 36. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant podstawowy [REDACTED].	34
Tab. 37. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny [REDACTED]. ...	35
Tab. 38. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant minimalny [REDACTED].	36
Tab. 39. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny [REDACTED].	37
Tab. 40. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant maksymalny [REDACTED].	37
Tab. 41. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości [REDACTED].	38
Tab. 42. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy [REDACTED].	39
Tab. 43. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant podstawowy [REDACTED].	39
Tab. 44. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny [REDACTED].	40
Tab. 45. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant minimalny [REDACTED].	41
Tab. 46. Podsumowanie wyników w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny [REDACTED].	42
Tab. 47. Szczegółowe wydatki związane z finansowaniem terapii neoNIVO-CT w I i II roku analizy - wariant maksymalny [REDACTED].	42
Tab. 48. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - analiza wrażliwości (wariant [REDACTED]).	43
Tab. 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej po aktualizacji modelu ekonomicznego.	44
Tab. 50. Charakterystyka badań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania włączonych do opracowania.	45
Tab. 51. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania oraz wyniki i wnioski.	46
Tab. 52. Ocena jakości badań wtórnych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania wg skali AMSTAR 2.	49

Tab. 53. Spis badań włączonych do przeglądu opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania..... 52

Tab. 54. Spis badań wykluczonych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania..... 52

Spis rycin

Ryc. 1. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory. [REDACTED]	23
Ryc. 2. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. [REDACTED]	24
Ryc. 3. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED]	30
Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED]	31
Ryc. 5. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant podstawowy [REDACTED] [REDACTED]	35
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant minimalny [REDACTED]	36
Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant maksymalny [REDACTED] [REDACTED]	37
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant podstawowy [REDACTED] [REDACTED]	40
Ryc. 9. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant minimalny [REDACTED] [REDACTED]	41
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy - wariant maksymalny [REDACTED] [REDACTED]	42
Ryc. 11. Wyniki analizy racjonalizacyjnej po aktualizacji modelu ekonomicznego.	44

Bibliografia

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Forde 2022	Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2022 May 26;386(21):1973-1985.
Forde 2023	Forde PM, Spicer J, Girard N, Provencio M, Lu S, Wang C, Awad M, Mitsudomi T, Felip E, Swanson SJ, Saylor G, Chen K, Tanaka F, Tran M, Hu N, Cai J, Bushong J, Neely J, Balli D, Broderick SR. Abstract 840 Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> VOLUME 18, ISSUE 4, SUPPLEMENT, S89-S90, APRIL 2023.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8562.html [dostęp 23.02.2024 r.].
Nowelizacja ustaw 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 22.02.2024 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Raport refundacyjny	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-listopad 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8550.html [dostęp 22.02.2024 r.].
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp 22.02.2024 r.].
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 22.02.2024 r.]