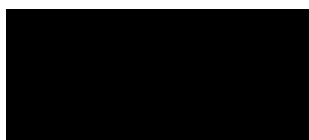




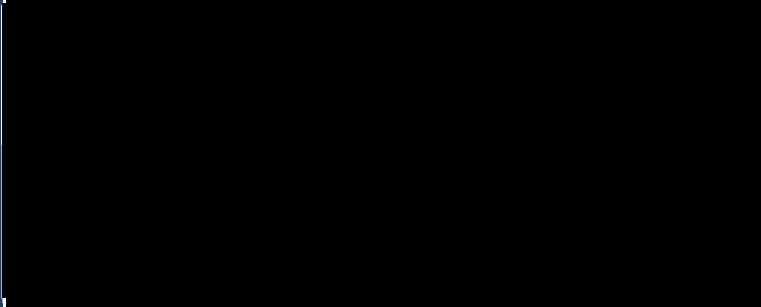
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, marzec 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

| | | |
|---|--|--------------------|
| Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe) | Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792 | |
| Autorzy analizy ekonomicznej | Imię i nazwisko | Wkład pracy |
| |  | |
| Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe) | AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa | |
| Konflikt interesów | Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA | |

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU | 4 |
| STRESZCZENIE | 5 |
| 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ | 10 |
| 2. PROBLEM DECYZYJNY | 10 |
| 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA | 11 |
| 2.2. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ | 13 |
| 2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE | 15 |
| 2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH | 20 |
| 3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ | 23 |
| 3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA | 23 |
| 3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA | 24 |
| 3.3. HORYZONT CZASOWY | 24 |
| 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ | 25 |
| 3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH | 26 |
| 3.6. OCENA KOSZTÓW | 29 |
| 3.7. DYSKONTOWANIE | 35 |
| 3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI | 35 |
| 3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ | 36 |
| 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ | 39 |
| 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ | 39 |
| 4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI | 41 |
| 5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY | 47 |
| 6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA | 48 |
| 6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA | 48 |
| 6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ | 48 |
| 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA | 48 |
| 7. DYSKUSJA | 48 |
| 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE | 49 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 51 |
| 10. SPIS TABEL | 55 |
| 11. SPIS RYSUNKÓW | 56 |
| 12. ANEKS | 57 |
| 12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI | 57 |
| 12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH | 62 |
| 12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI | 70 |
| 12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY | 72 |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

| Akronim / skrót | Interpretacja (pełna nazwa) |
|---|--|
| ACUR | ang. <i>Average Cost-Utility Ratio</i> ; Średni współczynnik kosztów-żyteczności |
| ALK | ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i> ; Kinaza chłoniaka anaplastycznego |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BIA | ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności |
| CMA | ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> ; analiza minimalizacji kosztów |
| D+T+Ch | wnioskowana technologia: Imfinzi® (durwalumab) + Imjudo® (tremelimumab) + chemioterapia |
| DSA | ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa) |
| EGFR | ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; receptor naskórkowego czynnika wzrostu |
| HR | ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka |
| ICD-10 | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10. |
| LCI | ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności |
| m.c. | masy ciała |
| MAIC | ang. <i>Matched Adjusted Indirect Comparison</i> ; Adjustowane porównanie pośrednie z dopasowaniem charakterystyk pacjentów |
| N+I+Ch | Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NSCLC | ang. <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i> ; Niedrobnokomórkowy rak płuca |
| P+Ch | Pembrolizumab + chemioterapia |
| PD-L1 | ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i> ; Programowany ligand śmierci 1 |
| Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia) |
| Perspektywa wspólna | Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne) |
| PICO | ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik |
| QALY | ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość |
| RDI | ang. <i>Relative Dose Intensity</i> ; Względna intensywność dawki |
| RSS | ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka |
| UCI | ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności |

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small-Cell Lung Cancer*; NSCLC; pol. NDRP) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, bez wcześniejszego leczenia systemowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab w dawce 1500 mg lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab w dawce 75 mg lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”), tj.:
 - niwolumabu (360 mg co 3 tygodnie) i ipilimumabu (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) z dwoma cyklami chemioterapii (komparator główny ze względu na wykorzystanie dwóch przeciwciał monoklonalnych zaprojektowanych wobec tych samych składników układu immunologicznego pacjenta jak w przypadku wnioskowanej technologii);
 - pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) z chemioterapią – komparator dodatkowy, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej (C);
- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



W opracowaniu założono refundację durwalumabu (Imfinzi®) w istniejącej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” oraz refundację tremelimumabu (Imjudo®) w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że durwalumab i tremelimumab będą wydawane pacjentowi bezpłatnie jako leki stosowane w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Imfinzi®, Imjudo®).

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu w I połowie 2023 roku (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab oraz nab-paklitaksel) [53], [54] lub średniego kosztu jednostkowego w grudniu 2023 roku [52] (dane dostępne w marcu 2024 roku).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym w ramach analizy uwzględniono jako komparatory aktualnie refundowane schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji.

W chwili obecnej (marzec 2024) pacjent z analizowanej populacji ma możliwość leczenia z wykorzystaniem albo schematu opartego na jednej celowanej immunoterapii (pembrolizumab + chemioterapia) albo schematu opartego na dwóch celowanych immunoterapiach (niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii).

Przy braku przewagi klinicznej żadnego z powyższych schematów [41], lekarz dostosowuje sposób leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego – wybiera czy u danego pacjenta bardziej odpowiednie będzie zastosowanie pojedynczej immunoterapii (pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1) czy też podwójnej immunoterapii (tj. niwolumabu i ipilimumabu, które są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko odpowiednio PD-1 i CTLA4). Schemat leczenia obejmujący pembrolizumab i chemioterapię jest stosowany w aktualnym zakresie wskazań od stycznia 2021 roku natomiast niwolumab i ipilimumab od stycznia 2023, stąd można założyć że do czasu objęcia finansowaniem Imfinzi i Imjudo we wnioskowanym wskazaniu (najprawdopodobniej w 2025 roku) odsetek wykorzystania poszczególnych schematów leczenia (pembrolizumab vs niwolumab i ipilimumab) osiągnie stan równowagi. Wnioskowana technologia opiera się na podwójnej immunoterapii skierowanej przeciwko PD-1 (durwalumab) oraz CTLA4 (tremelimumab). Tym samym profil pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie zbliżony do profilu pacjentów, którzy w ramach programu lekowego B.6. będą stosować niwolumab i ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią. Należy więc oczekiwać, że praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów w ramach niniejszego opracowania uwzględniono schemat niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii (N+I+Ch) jako główny komparator.

W opracowaniu uwzględniono również pembrolizumab z chemioterapią (P+Ch), ale jedynie ze względu na możliwość stosowania tego schematu wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej w Polsce [1], [3]; nie jest oczekiwane przyjmowanie tego schematu przez wnioskowaną technologię w praktyce klinicznej.

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie porównywanych leków zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych [56], [57], [58], [59], zapisami programu lekowego B.6. [37] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych potwierdzających ich skuteczność, tj. badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64].

Odsetek oraz dawkowanie schematów chemioterapii określono na podstawie przeprowadzonego leczenia w badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64], z uwzględnieniem korekty dotyczącej refundacji schematu leczenia w Polsce (wykluczono nab-paklitaksel w analizie podstawowej) oraz korekty

wynikającej z zakładanego odsetka pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem płuca (odsetek pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym z badania POSEIDON uwzględniono także przy ocenie odsetka poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentów stosujących komparatory).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41], na podstawie którego uznano, że dostępne dowody naukowe nie potwierdzają przewagi klinicznej żadnej z porównywanych technologii. Tym samym w ramach analizy zestawiono koszty stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu schematów leczenia wobec których wykazano brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania, testując w analizie wrażliwości wpływ na wnioski uwzględnienia różnej długości ich stosowania (por. rozdział 2.3.) czy uwzględniając naiwne zestawienie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie zidentyfikowane kategorie kosztu różniącego porównywane interwencje oraz kategorie kosztu bezpośrednio związane z ich stosowaniem (ryczałt za diagnostykę w programie B.6.).

Ponieważ w Analizie klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań klinicznych potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30]. Tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3], tj. zidentyfikowano technologię o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR będący ilorazem kosztu w grupie i lat życia skorygowanych o jakość, tj. QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

Z uwagi na technikę analityczną uwzględniono horyzont czasowy obejmujący okres manifestacji różnic w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych. Mając na uwadze również fakt, że stosowanie wnioskowanej technologii oraz komparatorów istotnie różni się w czasie pod względem częstotliwości dawkowania niektórych leków (durwalumab od 12. tygodnia podawany jest z niższą częstotliwością; maksymalnie 5 podań tremelimumabu w grupie wnioskowanej technologii vs przewlekłe podawanie ipilimumabu w grupie komparatora głównego) oraz wykorzystania leków (pełne schematy chemioterapii stosowane przez pierwsze 2 lub 4 cykle leczenia; pemetreksed stosowany po 12 tygodniu tylko w przypadku wnioskowanej technologii oraz głównego komparatora) w analizie podstawowej uwzględniono pełny, oczekiwany okres stosowania porównywanych technologii – okres w którym większość (>95%) pacjentów z analizowanej populacji zakończy leczenie. Na podstawie danych z badania POSEIDON ustalono, że okres 8 lat (tj. około 417 tygodni) zapewnia dyskontynuację u ██████████

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od maksymalnego okresu obserwacji w badaniu POSEIDON (72 miesiące wg danych dotyczących przeżycia całkowitego [55]) do 20 lat. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki scenariusza określającego koszty leczenia wszystkich pacjentów (brak dyskontynuacji) w trakcie pierwszego roku leczenia.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI. W

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto odchylenie standardowe na poziomie 10% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, w horyzoncie oczekiwanego trwania leczenia u standardowego pacjenta (8 lat), było:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[REDACTED]

W przypadku porównania z komparatorem dodatkowym (pembrolizumab + chemioterapia), który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej, wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, w horyzoncie oczekiwanego trwania leczenia u standardowego pacjenta (8 lat), było:

[REDACTED]

Również w przypadku tego porównania zaobserwowano wysoką stabilność wniosków w ramach analizy wrażliwości.

[REDACTED]

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które bezpośrednio potwierdziłyby założenia niniejszej analizy w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię oraz komparatory [41]) oraz ograniczone informacje na temat kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich. Przeprowadzona analiza wykazała, że wnioskowana technologia jest podawana rzadziej od komparatorów od 12. tygodnia leczenia, aspekt ten może przełożyć się na niższe koszty z perspektywy pacjenta a także niższe koszty z perspektywy świadczeniodawcy. Podawanie leku z mniejszą częstotliwością może także poprawić satysfakcję pacjenta z otrzymanej opieki medycznej i nawet przełożyć się na poprawę jakości życia pacjenta. Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających ilościowo uwzględnić ten aspekt w analizie ekonomicznej.

Co więcej przeprowadzona analiza wykazała, że nawet przy optymalnym schemacie wykorzystania poszczególnych fiolek wnioskowanej technologii oraz komparatorów, stosowanie głównego komparatora dla wnioskowanej technologii (niwolumabu i ipilimumabu z dwoma cyklami chemioterapii) może wymagać utylizacji znacznej części niewykorzystanej fiołki produktu Yervoy® (fiolka 10 ml lub fiolka 40 ml). W ramach analizy wrażliwości wykazano, że wśród pacjentów z analizowanej populacji aż 38,7% zużywanego leku Yervoy® (fiolka 10 ml lub fiolka 40 ml) może wymagać utylizacji. Jest to wartość bardzo wysoka w odniesieniu do pozostałych leków uwzględnionych w analizie, których wskaźnik utylizacji niewykorzystanej części nie przekracza 0,5%. Aspekt ten może mieć bardzo istotny wpływ na budżet poszczególnych świadczeniodawców i/lub budżet płatnika publicznego (np. jeżeli niejawna umowa pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia zakłada finansowanie pełnych fiolek tego leku). Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających uwzględnić ten aspekt w analizie (np. jaki odsetek pacjentów korzysta ze wspólnych fiolek, jak sposób refundacji przewiduje niejawna umowa między podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia).

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [41].

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.6. pozwoli zmniejszyć obciążenie pacjentów i personelu medycznego świadczeniodawcy związane z planowanym podawaniem kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia wnioskowana technologia podawana jest z mniejszą częstotliwością od aktualnie refundowanych technologii medycznych; maksymalnie 5 podań tremelimumabu w grupie wnioskowanej technologii vs przewlekłe podawanie ipilimumabu w grupie komparatora głównego), zmniejszyć obciążenie budżetu świadczeniodawcy wynikające z niższych strat niewykorzystanych części fiolek względem schematu opartego na stosowaniu niwolumabu i ipilimumabu, a także pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50%, w ramach programu lekowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *Non-Small-Cell Lung Cancer*; NSCLC) w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, bez wcześniejszego leczenia systemowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab w dawce 1500 mg lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab w dawce 75 mg lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z analizowanej populacji (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem aktualnie refundowanych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”), tj.:
 - niwolumabu (360 mg co 3 tygodnie) i ipilimumabu (1 mg/kg m.c. co 6 tygodni) z dwoma cyklami chemioterapii (komparator główny ze względu na wykorzystanie dwóch przeciwciał monoklonalnych zaprojektowanych wobec tych samych składników układu immunologicznego pacjenta jak w przypadku wnioskowanej technologii);
 - pembrolizumabu (200 mg co 3 tygodnie) z chemioterapią – komparator dodatkowy, który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej (C);

- na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu przyjęto taką samą skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wszystkich porównywanych technologii medycznych – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią zdyskontowanego (jeżeli horyzont >1 roku) kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY) oraz cen progowych, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Imfinzi®, Imjudo®). [REDACTED]

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), który selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1); nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Selektynna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. Tremelimumab jest ludzką immunoglobuliną G2 skierowaną przeciwko antygenowi-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4), przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2a wytwarzanym w mysich komórkach szpiczaka w technologii rekombinacji DNA [40].

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi® oraz produktu leczniczego Imjudo® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 poniżej 50% [37], [40].

Stosowanie wnioskowanej technologii nie jest finansowane ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania durwalumabu z tremelimumabem.

Jedna ze składowych wnioskowanej technologii – durwalumab – finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego B.6. („Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”) [37].

Druga ze składowych – tremelimumab – nie jest w chwili obecnej finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Analizowany problem decyzyjny dotyczył więc rozszerzenia zakresu wskazań, w których durwalumab (Imfinzi®) jest objęty refundacją oraz objęcia refundacją i ustalenia cen tremelimumabu (Imjudo®).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy [30] odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

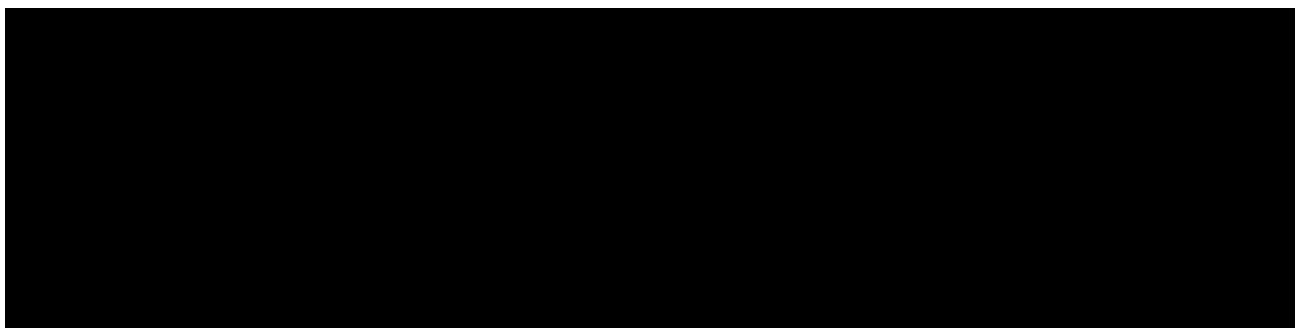
Uznano, że refundacja durwalumabu w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. W przypadku durwalumabu (Imfinzi®) i tego samego leku w grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej; różnica dotyczy wyłącznie wskazania do objęcia refundacją.

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wskazanie refundacyjne leku Imfinzi® jest inne niż wskazanie obecnie refundowane. Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1218.0 przez Ministra Zdrowia.

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu, w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego, jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1218.0, Durwalumab” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku drugiej składowej wnioskowanej technologii (tremelimumabu) uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. W chwili obecnej nie są refundowane leki mające taką samą substancję czynną lub leki mające takie same wskazania do stosowanie, podobny mechanizm działania i wobec których dostępne byłyby dowody naukowe potwierdzające podobną skuteczność co tremelimumabu [37]. Co więcej dotychczasowa praktyka Ministra Zdrowia nie uwzględnia wpisywania do jednej grupy limitowej leków z różnymi substancjami czynnymi.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że obydwie składowe wnioskowanej technologii będą wydawane pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [80].

2.2. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazania do stosowania durwalumabu z tremelimumabem obejmuje:

- leczenie pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym;
- skojarzone z chemioterapią opartą na pochodnych platyny leczenie pierwszej linii u dorosłych z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK [56], [57].

Wnioskowane wskazanie zawiera się w drugim z zarejestrowanych wskazań – dotyczy tylko pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50% oraz uwzględnia dodatkowo pacjentów z NSCLC w stopniu III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (zgodnie z charakterystyką populacji pacjentów leczonych pembrolizumabem lub niwolumabem i ipilimumabem w ramach programu B.6. [37]).

W analizie przeprowadzono porównanie samych kosztów leczenia przy założeniu takiej samej skuteczności klinicznej – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (por. rozdział 3.4.).

Ze względu na technikę analityczną, w opracowaniu nie uwzględniono szczegółowych informacji na temat charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji – uwzględniono wyłącznie charakterystyki populacji pacjentów uwzględnione przy dawkowaniu lub przy ocenie kosztu leków.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą opieką standardową (placebo) – badania POSEIDON [55]. Charakterystyki wejściowe pacjentów w niniejszej analizie zostały oparte na danych z tego badania. Mając na uwadze międzynarodowy charakter badania POSEIDON oraz zgodność charakterystyk pacjentów z badania POSEIDON z charakterystykami pacjentów z innych badań dotyczących stanu klinicznego wskazanego we wniosku [63], [64], [65], [66], [67], [68] należy uznać, że uwzględnione dane będą również zbieżne z danymi dotyczącymi pacjentów z Polski.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

| | Wartość | Źródło | Sposób wykorzystania |
|--|---------|--------|----------------------|
| Średnia masa ciała w kg | | | |
| Wzrost, m | | | |
| Powierzchnia ciała, m ² | | | |
| Klirens kreatyniny, ml/min | | | |
| Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC | | | |

Średnie wartości z tabeli powyżej zostały uwzględnione w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono dolną i górną granicę 95% przedziału ufności.

W badaniu POSEIDON [55] nie uczestniczyli pacjenci o masie ciała poniżej 34 kg, niemniej jednak charakterystyki produktów leczniczych Imfinzi® i Imjudo® umożliwiają odrębne dawkowania wśród takich pacjentów [56], [57]. Na podstawie dystrybuanty rozkładu normalnego sparametryzowanego z

uwzględnieniem średniej i SD określono odsetek pacjentów o masie ciała nie większej od 30 kg i 34 kg (wartości progowe zależnego od masy ciała dawkowania durwalumabu i tremelimumabu [56], [57]). Odsetki te wyniosły odpowiednio [REDACTED]

2.3. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [56], [57].

W przypadku refundacji wnioskowana technologia będzie stanowiła kolejną opcję terapeutyczną dostępną pacjentom z analizowanej populacji w ramach programu lekowego B.6. [37].

Mając na uwadze zapisy programu lekowego B.6. [37] stan kliniczny wskazany we wniosku wymaga potwierdzenia braku mutacji w genach kodujących: receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), kinazę chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) oraz protoonkogenną kinazę tyrozynowo-białkową ROS. Dopiero wówczas potwierdzenie odpowiedniego stopnia ekspresji PD-L1 umożliwia zastosowanie wnioskowanej technologii lub jednego z jej komparatorów. Stan kliniczny wskazany we wniosku wymaga przeprowadzenia odpowiedniej diagnostyki genetycznej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (pacjenci bez wyników tej diagnostyki nie spełniają kryteriów stanu klinicznego wskazanego we wniosku).

Jeżeli jest ustalony odpowiedni profil genetyczny (EGFR-, ALK-, ROS1- oraz PD-L1<50%) i spełnione są pozostałe kryteria włączenia (w tym: brak wcześniejszego leczenia systemowego; stopień IV lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego; sprawność w stopniu 0-1; brak innych przeciwwskazań związanych z chorobami współistniejącymi lub nadwrażliwością na leki) pacjent kierowany jest na leczenie w programie lekowym B.6. z uwzględnieniem jednej z dwóch obecnie refundowanych technologii medycznych [37]:

- pembrolizumab + chemioterapia (P+Ch) dostępna dla pacjentów z analizowanej populacji od 2021 roku;
- niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii (N+I+Ch) dostępna dla pacjentów z analizowanej populacji od 2023 roku.

W chwili obecnej (marzec 2024) pacjent z analizowanej populacji ma możliwość leczenia z wykorzystaniem albo schematu opartego na jednej celowanej immunoterapii (pembrolizumab +

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



chemioterapią) albo schematu opartego na dwóch celowanych immunoterapiach (niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii).

Przy braku przewagi klinicznej żadnego z powyższych schematów [41], lekarz dostosowuje sposób leczenia indywidualnie do potrzeb każdego chorego – wybiera czy u danego pacjenta odpowiedniejsze będzie zastosowanie pojedynczej immunoterapii (pembrolizumab, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi PD-1) czy też podwójnej immunoterapii (tj. niwolumabu i ipilimumabu, które są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko odpowiednio PD-1 i CTLA4).

Wnioskowana technologia opiera się na podwójnej immunoterapii skierowanej przeciwko PD-1 (durwalumab) oraz CTLA4 (tremelimumab). Tym samym profil pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji będzie zbliżony do profilu pacjentów, którzy w ramach programu lekowego B.6. będą stosować niwolumab i ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią. Należy więc oczekiwać, że praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała przede wszystkim stosowanie niwolumabu i ipilimumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów w ramach niniejszego opracowania uwzględniono schemat **niwolumab + ipilimumab + 2 cykle chemioterapii (N+I+Ch) jako główny komparator.**

W opracowaniu uwzględniono również pembrolizumab z chemioterapią (P+Ch), ale jedynie ze względu na możliwość stosowania tego schematu wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej w Polsce [1], [3]; nie jest oczekiwane przejmowanie tego schematu przez wnioskowaną technologię w praktyce klinicznej.

Nie uwzględniono innych schematów leczenia (np. samej chemioterapii, bez dodatku immunoterapii), gdyż ich potencjalne zastosowanie w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu wynika z braku spełnienia kryteriów włączenia do programu B.6. (brak przeprowadzenia diagnostyki, brak spełnienia innych kryteriów, w tym przede wszystkim stopnia sprawności z zakresu od 0 do 1).

W opracowaniu uwzględniono dawkowanie porównywanych leków zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych [56], [57], [58], [59], zapisami programu lekowego B.6. [37] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych potwierdzających ich skuteczność, tj. badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64].

Uwzględniono:

- durwalumab w dawce 1500 mg (lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie później;
- durwalumab w dawce 75 mg (lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu;
- pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie;
- niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie;
- ipilimumab w dawce 1 mg na kg m.c. co 6 tygodni.

W opracowaniu uwzględniono schematy chemioterapii stosowane łącznie z przedstawionymi powyżej immunoterapiami w badaniach klinicznych potwierdzających ich skuteczność, tj. w badaniu:

- POSEIDON [55] dla wnioskowanej technologii (pemetreksed + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna, gemcytabina + cisplatyna, gemcytabina + karboplatyna, nab-paklitaksel + karboplatyna);
- Keynote 407 [65], [66] i badaniu Keynote 189 [67], [68] dla pembrolizumabu (paklitaksel + karboplatyna, nab-paklitaksel + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna);
- CheckMate 9LA [63], [64] dla niwolumabu i ipilimumabu (paklitaksel + karboplatyna, pemetreksed + cisplatyna, pemetreksed + karboplatyna).

W badaniu POSEIDON [55] oraz badaniu Keynote 407 [65], [66] uwzględniono nab-paklitaksel jako jedną z opcji chemioterapii wykorzystaną u 7,3% pacjentów z grupy badanej badania POSEIDON i 39,2% pacjentów z grupy badanej badania Keynote 407 (tylko pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem, tj. około 37% populacji docelowej; udział schematu w całej populacji można określić na poziomie 14,5%).

Nab-paklitaksel (Abraxane®) nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu [37], tym samym został on odrzucony w ramach analizy podstawowej. Schemat z nab-paklitaksellem uwzględniono tylko w analizie wrażliwości zakładając jego refundację we wnioskowanym wskazaniu przy takiej samej cenie jak w przypadku obecnie refundowanych wskazań (program B.85).

Zgodnie z założeniami badań klinicznych [55], [65]-[68] w analizie uwzględniono stosowanie chemioterapii przez 2 cykle (N+I+Ch) lub 4 cykle (wnioskowana technologia i P+Ch) 3-tygodniowe, ale z możliwością stosowania pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem (wnioskowana technologia i P+Ch).

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z nie drobno komórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



Strukturę i dawkowanie chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono odsetki uwzględnione w analizie podstawowej; ich wartość zależy od wysokości odsetka pacjentów z nie płaskonabłonkowym rakiem (por. rozdział 2.2.).

Tabela 2. Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie.

| Schemat | Dawkowanie na cykl | Uwzględnione? | % wykorzystania |
|--|--|--|-----------------|
| Wnioskowana technologia (4 cykle 3-tygodniowe) | | | |
| Pemetreksed + cisplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 75,0 mg/m ² | tak | |
| Pemetreksed + karboplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 636,9 mg (AUC 5-6) | tak | |
| Gemcytabina + cisplatyna (płaskonabłonkowy) | 1 125 mg/m ² (2 dni) + 75,0 mg/m ² | tak | |
| Gemcytabina + karboplatyna (płaskonabłonkowy) | 1 125 mg/m ² (2 dni) + 636,9 mg (AUC 5-6) | tak | |
| Nab-paklitaksel + karboplatyna | 100,0 mg/m ² (3 dni) + 636,9 mg (AUC 5-6) | nie (pominięto; testowano w analizie wrażliwości z udziałem 7,3%) | |
| Wnioskowana technologia (po 12. tygodniu) | | | |
| Pemetreksed | 500,0 mg/m ² co 4 tygodnie | tak | |
| Pembrolizumab + chemioterapia (4 cykle 3-tygodniowe) | | | |
| Paklitaksel + karboplatyna (płaskonabłonkowy) | 200,0 mg/m ² + 694,8 mg (AUC 6) | tak | |
| Nab-paklitaksel + karboplatyna (płaskonabłonkowy) | 100,0 mg/m ² (3 dni) + 694,8 mg (AUC 6) | Nie (pominięto; testowano w analizie wrażliwości z udziałem 14,5%) | |
| Pemetreksed + cisplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 75,0 mg/m ² | tak | |
| Pemetreksed + karboplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 579,0 mg (AUC 5) | tak | |
| Pembrolizumab + chemioterapia (po 12. tygodniu) | | | |
| Pemetreksed | 500,0 mg/m ² co 3 tygodnie | tak | |
| Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia (2 cykle 3-tygodniowe) | | | |
| Paklitaksel + karboplatyna (płaskonabłonkowy) | 200,0 mg/m ² + 694,8 mg (AUC 6) | tak | |
| Pemetreksed + cisplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 75,0 mg/m ² | tak | |
| Pemetreksed + karboplatyna (niepłaskonabłonkowy) | 500,0 mg/m ² + 636,9 mg (AUC 5-6) | tak | |

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, który zakładał wykorzystanie takich samych schematów chemioterapii w skojarzeniu ze wszystkimi porównywanymi technologiami (2 cykle lub 4 cykle).

W analizie rozważono również uwzględnienie względnej intensywności dawki leków (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) z badania POSEIDON. Niemniej jednak z uwagi na brak takich danych dla komparatorów

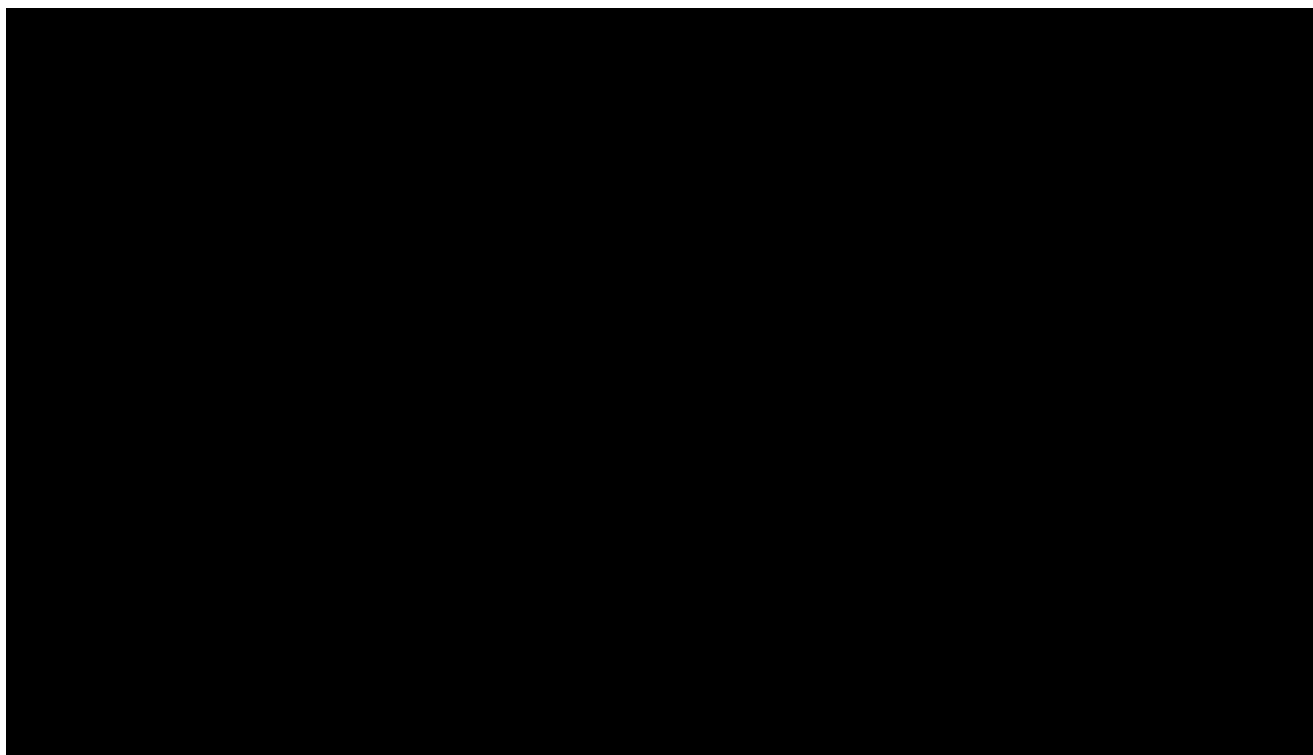
(brak informacji w badaniach: Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68] i CheckMate 9LA [63], [64]) oraz bardzo bliskie [REDACTED] wartości dla wszystkich leków w badaniu POSEIDON, w ramach analizy podstawowej przyjęto RDI dla wszystkich leków na poziomie [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono RDI dla durwalumabu i tremelimumab z badania POSEIDON (odpowiednio: [REDACTED] źródło: dane Wnioskodawcy).

Zgodnie z zasadami realizacji programu lekowego w analizie podstawowej uwzględniono koszt wyłącznie podanej dawki leków wchodzących w skład wnioskowanej technologii oraz komparatorów. Niemniej jednak, mając na uwadze stosunkowo wysoki koszt immunoterapii (durwalumab, tremelimumab, niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab) w ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ na wyniki uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiolek tych leków. W ramach tego scenariusza uwzględniono optymalne zużycie porównywanych leków zapewniające minimalną stratę substancji czynnych oraz zużycie jak najmniejszej liczby fiolek poszczególnych leków (szczegóły przedstawiono w arkuszu „zużycie” modelu dołączonego do opracowania).

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie został określony na podstawie danych z badania POSEIDON – uwzględniono dane dotyczące kontynuacji leczenia durwalumabem, który odzwierciedlał również odsetek pacjentów kontynuujących stosowanie pozostałych leków wnioskowanej technologii.

Wykorzystano najlepiej dopasowany do danych z badania parametryczny model przeżycia dla czasu do dyskontynuacji (model splajn dla hazardów z 2 węzłami; rysunek poniżej).



Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



W analizie wrażliwości testowano alternatywne scenariusze: dane Kaplana-Meiera w okresie badań z wynikami modelu parametrycznego po zakończeniu tego okresu, model wykładniczy przeżycia określony na podstawie mediany czasu leczenia z badania POSEIDON [REDACTED] oraz scenariusz zakładający kontynuację leczenia u wszystkich pacjentów przez cały horyzont czasowy (brak dyskontynuacji).

Przedstawione powyżej dane (ryzyko dyskontynuacji, RDI) dotyczą pełnej populacji badania POSEIDON, niemniej jednak nie należy się spodziewać, że aspekty te będą się istotnie różnić w analizowanej populacji [55].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [41] świadczącymi o takiej samej skuteczności, w analizie podstawowej przyjęto taki sam okres stosowania porównywanych technologii medycznych.

W analizie wrażliwości testowano scenariusze oparte na wynikach porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji (wyniki MAIC ważone odsetkiem poszczególnych grup pacjentów z badania POSEIDON [55]) [41] oraz ilorazu median czasu leczenia w badaniach [65]-[68] (szczegóły w arkuszu „Dane_kliniczne” modelu).

Ponieważ projekt badań klinicznych Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68] i CheckMate 9LA [63] zakładał stosowanie immunoterapii przez zdefiniowany okres (35 cykli pembrolizumabu oraz 2 lata leczenia niwolumabem i ipilimumabem) w ramach analizy wrażliwości również uwzględniono ten aspekt. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż zarówno zarejestrowane schematy dawkowania [58], [59] jak i schemat dawkowania tych immunoterapii w programie B.6. [37] nie uwzględnia ograniczenia; został on wprowadzony wyłącznie w warunkach eksperymentalnych.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] uznano, że dostępne dowody naukowe nie potwierdzają przewagi klinicznej żadnej z porównywanych technologii. Tym samym w ramach analizy zestawiono koszty stosowania porównywanych technologii – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów opartą na stosowaniu schematów leczenia wobec których wykazano brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania.

W opracowaniu uwzględniono schematy podawania i dawkowania porównywanych leków zgodne z zapisami charakterystyk produktów leczniczych [56], [57], [58], [59], zapisami programu lekowego B.6. [37] oraz dawkowaniem w badaniach klinicznych potwierdzających ich skuteczność, tj. badaniu POSEIDON [55], badaniu Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64].

Wyniki badań POSEIDON [55], Keynote 407 [65], [66], badaniu Keynote 189 [67], [68] i badaniu CheckMate 9LA [63], [64] wykorzystano w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów (N+I+Ch, P+Ch) [41].

W niniejszej analizie jedynymi odstępstwami od schematu dawkowania planowanego w ramach ww. badań było uwzględnienie takiego samego odsetka pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem dla wszystkich technologii (występowały drobne różnice w tym odsetku pomiędzy poszczególnymi badaniami oraz niektóre badania uwzględniały tylko pacjentów z płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym rakiem) oraz pominięcie stosowania immunoterapii przez zdefiniowany okres (35 cykli pembrolizumabu oraz 2 lata leczenia niwolumabem i ipilimumabem).

W momencie analizy danych z badań Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68] i CheckMate 9LA [63] niewielka liczba pacjentów przerwała leczenie z przyczyn zakończenia zaplanowanego okresu leczenia, a możliwe jest również zdarzenie, że niektórzy z tych pacjentów kontynuowali to leczenie poza badaniem klinicznym. Co więcej, zarówno zarejestrowane schematy dawkowania [58], [59] jak i schemat dawkowania tych immunoterapii w programie B.6. [37] nie uwzględnia ograniczenia czasowego ich wykorzystania.

Mając na uwadze takie same efekty porównywanych technologii medycznych w ramach niniejszego opracowania uwzględniono wyłącznie efekty i koszty w trakcie ich stosowania. Przy braku różnic w skuteczności a także podobnym profilu chemioterapii w przypadku zastosowania wszystkich porównywanych technologii medycznych (por. rozdział 2.3.) nie należy oczekiwać różnic pomiędzy pacjentami stosującymi porównywane technologie medyczne po zakończeniu ich stosowania. Tym samym w analizie nie uwzględniono również kolejnych linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji – zarówno koszty jak i efekty leczenia kolejnych linii będą takie same dla porównywanych technologii medycznych.

W analizie uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych w stopniu III i wyższym, które były związane z leczeniem i które występowały u co najmniej 2% pacjentów.

Mając na uwadze wyniki porównania pośredniego [41] w opracowaniu przyjęto takie same efekty wszystkich porównywanych technologii lekowych, testując w analizie wrażliwości wpływ na wnioski

uwzględnienia różnej długości ich stosowania (por. rozdział 2.3.) czy uwzględniając naiwne zestawienie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Opierając się na wynikach porównania pośredniego świadczącego o takim samym profilu bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia (wnioski dotyczą złożonych punktów końcowych bezpieczeństwa, tj. zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, łącznie zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia, łącznie związanych z leczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych) [41] w analizie podstawowej uwzględniono ten sam profil bezpieczeństwa porównywanych technologii. W analizie wrażliwości przeprowadzono naiwne zestawienie ryzyka poszczególnych zdarzeń niepożądanych z badań POSEIDON (dane dostarczone przez Wnioskodawcę), Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68] i CheckMate 9LA [63], [64]. Niemniej jednak część uwzględnionych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (określona na podstawie danych pacjentów z badania POSEIDON) nie była raportowana w badaniach Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68] i CheckMate 9LA [63], [64]. Uwzględnienie naiwnego zestawienia danych z tych badań stanowi więc wysoce konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu uwzględniono dane z badania POSEIDON, które zostały dostarczone wraz z modelem BIA Wnioskodawcy przygotowanym na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich. Wykorzystano wyłącznie informacje niedostępne w opublikowanych źródłach (szczegółowe informacje na temat czasu do dyskontynuacji leczenia, wysokości RDI czy informacje dotyczące charakterystyk pacjentów).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich. Brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przemawia za tym, że nie będą występować różnice w kosztach pośrednich pomiędzy interwencjami.

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Dostępne informacje wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie komparatorów (por. rozdział 2.4.).

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia. Horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji różnic w kosztach stosowania porównywanych technologii medycznych.

Mając na uwadze również fakt, że stosowanie wnioskowanej technologii oraz komparatorów istotnie różni się w czasie pod względem częstotliwości dawkowania niektórych leków (durwalumab od 12. tygodnia podawany jest z niższą częstotliwością) oraz wykorzystania leków (pełne schematy chemioterapii stosowane przez pierwsze 2 lub 4 cykle leczenia; pemetreksed stosowany po 12 tygodniu tylko w przypadku wnioskowanej technologii oraz głównego komparatora) w analizie podstawowej uwzględniono pełny, oczekiwany okres stosowania porównywanych technologii – okres, w którym większość (>95%) pacjentów z analizowanej populacji zakończy leczenie. Przeprowadzona ekstrapolacja danych czasu do dyskontynuacji leczenia z badania POSEIDON (por. rozdział 2.3.) wykazała, że okres 8 lat (tj. około 417 tygodni) zapewnia dyskontynuację u [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od maksymalnego okresu obserwacji w badaniu POSEIDON (72 miesiące wg danych OS [55]) do 20 lat (arbitralnie przyjęty horyzont czasowy, w którym około 99% pacjentów umiera).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono również wyniki scenariusza określającego koszty leczenia wszystkich pacjentów (brak dyskontynuacji) w trakcie pierwszego roku leczenia. Scenariusz ten zapewnia sprawdzenie wniosków przy uwzględnieniu standardowej metody przeprowadzania analiz minimalizacji kosztów uwzględniającej jednoroczny horyzont czasowy [1].

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania pominięto różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami [41].

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów stosowania porównywanych technologii lekowych. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów uwzględniającą wyłącznie zidentyfikowane kategorie kosztu różniącego porównywane interwencje oraz kategorie kosztu bezpośrednio związane z ich stosowaniem (ryczałt za diagnostykę w programie B.6.).

Na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań klinicznych potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami. Na tej podstawie uznano, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] i tym samym przedstawiono oszacowania, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3], tj. zidentyfikowano technologię o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ang. *Average Cost-Utility Ratio*, ACUR będący ilorazem kosztu w grupie i lat życia skorygowanych o jakość, tj. QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*).

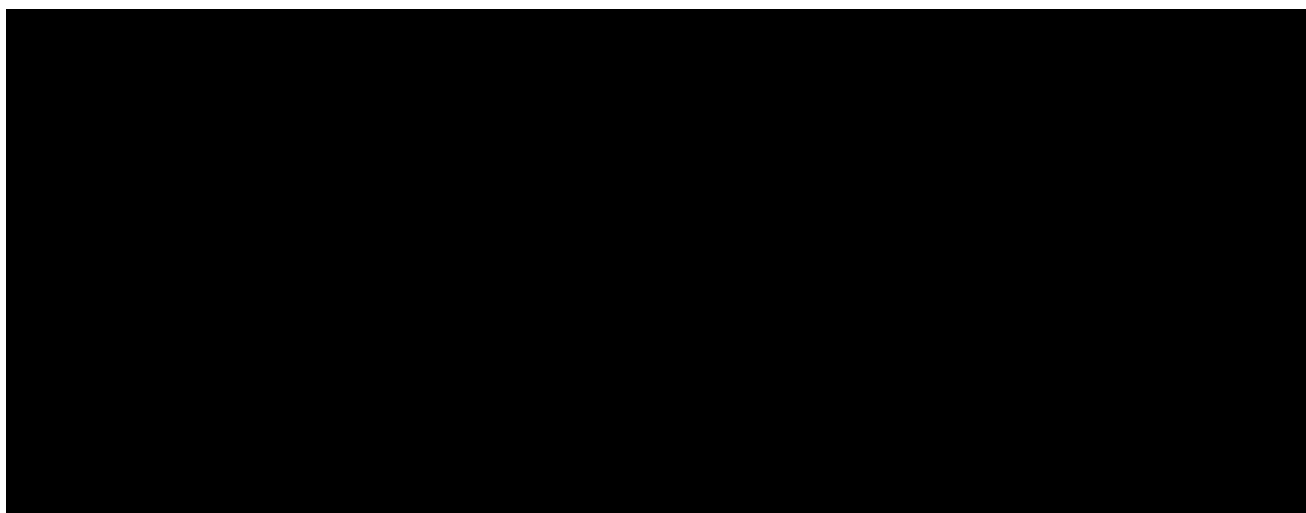
Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na takie same efekty kliniczne porównywanych technologii (w tym również QALY), technologią o najniższym średnim współczynniku kosztów-użyteczności (ACUR) będzie technologia najtańsza, a ceny progowe zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] będą najniższymi cenami wśród tych określonych względem poszczególnych komparatorów.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;

- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariancie bez RSS przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto).



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy podstawowej (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CMA” i „SA_CMA_plot”, oraz w Aneksie).

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych cyklach, oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

ACUR skalkulowano przy uwzględnieniu zidentyfikowanych źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji w trakcie stosowania porównywanych technologii zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (por. rozdział 12.1.).

Wyniki przeglądu przedstawiono poniżej

Tabela 3. Zidentyfikowane informacje na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

| | Waga użyteczności | Uwagi |
|--------------------|-------------------|-------|
| CheckMate 9LA [70] | | |
| [71] | | |
| CheckMate 9LA [72] | | |
| [73] | | |
| [74] | | |
| Średnia | | |
| Średnia bez [73] | | |

W analizie uwzględniono średnią wagę użyteczności (■). Na uwagę zasługuje, że ze względu na przyjęty brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych, wysokość wagi użyteczności nie ma wpływu na wyniki i wnioski z niniejszej analizy.

Oceny kosztów dokonano z uwzględnieniem cyklu wynoszącego 1 tydzień. W modelu uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Przy ocenie odsetka pacjentów kontynuujących leczenie z wykorzystaniem porównywanych technologii wykorzystano dane opisane w rozdziale 2.3. (wyniki modelu przeżycia dla czasu do dyskontynuacji leczenia durwalumabem z badania POSEIDON). Uwzględniono ponadto ryzyko zdarzeń niepożądanych w stopniu III i wyższym, które były związane z leczeniem i występowały u co najmniej 2% pacjentów.

Zidentyfikowane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

| | Wnioskowana technologia | Niwolumab, ipilimumab | Pembrolizumab (niepłaskonabłonkowy) | Pembrolizumab (płaskonabłonkowy) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Podwyższona amylaza | | | | |
| Niedokrwistość | | | | |
| Astenia | | | | |
| Zmniejszony apetyt | | | | |
| Odwodnienie | | | | |
| Zapalenie skóry/wysypka | | | | |
| Biegunka | | | | |
| Zmęczenie | | | | |
| Gorączka neutropeniczna | | | | |
| Nadciśnienie | | | | |
| Hiponatremia | | | | |
| Leukopenia | | | | |

| | Wnioskowana technologia | Niwolumab, ipilimumab | Pembrolizumab (niepłaskonabłonkowy) | Pembrolizumab (płaskonabłonkowy) |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Podwyższona lipaza | | | | |
| Nudności | | | | |
| Neutropenia | | | | |
| Zmniejszona liczba neutrofilii | | | | |
| Neuropatia obwodowa | | | | |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | | | | |
| Zapalenie płuc | | | | |
| Białkomocz | | | | |
| Trombocytopenia | | | | |
| Zmniejszona liczba białych krwinek | | | | |
| Źródło: | | | | |

Opierając się na wynikach porównania pośredniego [41] świadczącego o takim samym profilu bezpieczeństwa porównywanych schematów leczenia (wnioski dotyczą złożonych punktów końcowych bezpieczeństwa, tj. zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, łącznie zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia, łącznie związanych z leczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych) [41] w analizie podstawowej uwzględniono ten sam profil bezpieczeństwa porównywanych technologii. Uwzględniono ryzyko zdarzeń niepożądanych raportowane dla wnioskowanej technologii w badaniu POSEIDON.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby mg substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

Model zawiera nowe funkcje dynamicznych zakresów komórek. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów analizy dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu BIA dostarczonego przez Wnioskodawcę). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.3., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie efektów klinicznych raportowanych w badaniach klinicznych [41] oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Imfinzi®, Imjudo®).

Koszt pozostałych leków określono na poziomie: średniego kosztu w I połowie 2023 roku (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab oraz nab-paklitaksel) [53], [54] lub średniego kosztu jednostkowego w grudniu 2023 roku [52] (dane dostępne w marcu 2024 roku).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [60], [61], [62] (marzec 2024).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono przede wszystkim następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Dane kosztowe określone w ramach ww. algorytmu następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „Koszty”, „zużycie” i „Ustawienia”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię I linii u dorosłych pacjentów z NSCLC w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w marcu 2024 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Koszty” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

| JGP | Kod | Nazwa produktu | Wartość | Źródło |
|-----|-----------------------------------|---|--------------|--------|
| - | 5.08.08.0000011 | Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej | 3 927,00 PLN | [61] |
| - | 5.08.07.0000001 / 5.08.07.0000003 | hospitalizacja związana z wykonaniem programu / hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu | 486,72 PLN | [60] |
| - | 5.08.07.0000004 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 PLN | [60] |
| S07 | 5.51.01.0016007 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni | 417,00 PLN | [62] |
| S06 | 5.51.01.0016006 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 2 988,00 PLN | [62] |
| A87 | 5.51.01.0001087 | Inne choroby układu nerwowego | 3 554,00 PLN | [62] |
| K25 | 5.51.01.0010069 | Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania | 2 957,00 PLN | [62] |
| J39 | 5.51.01.0009039 | Duże choroby dermatologiczne | 1 949,00 PLN | [62] |
| F46 | 5.51.01.0006046 | Choroby jamy brzusznej | 1 830,00 PLN | [62] |
| E77 | 5.51.01.0005077 | Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. | 3 898,00 PLN | [62] |
| E71 | 5.51.01.0005071 | Omdlenie i zapaść | 2 428,00 PLN | [62] |
| S05 | 5.51.01.0016005 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 9 862,00 PLN | [62] |
| A31 | 5.51.01.0001031 | Choroby nerwów obwodowych | 1 771,00 PLN | [62] |
| D48 | 5.51.01.0004048 | Zapalenie płuc | 1 602,00 PLN | [62] |
| L86 | 5.51.01.0011086 | Badania w zakresie dróg moczowych | 650,00 PLN | [62] |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków refundowanych przedstawione poniżej.

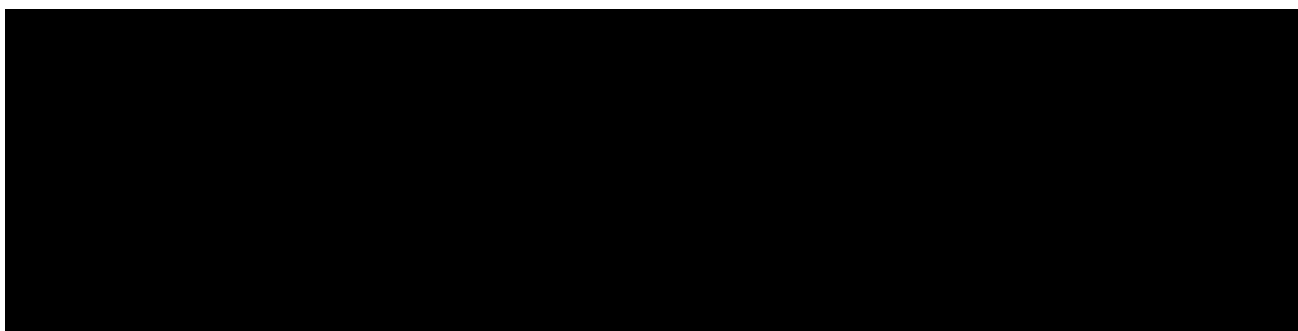
Tabela 6. Uwzględnione koszty jednostkowe leków refundowanych

| | Jednostka | Koszt jednostkowy | źródło |
|---------------------------------|-----------|-------------------|--|
| Koszt komparatorów | | | |
| Pembrolizumab | mg | 69,3699 PLN | I poł. 2023 [53], [54] |
| Niwolumab | mg | 38,2519 PLN | I poł. 2023 [53], [54] |
| Ipilimumab | mg | 152,7307 PLN | I poł. 2023 [53], [54] |
| Koszt chemioterapeutyków | | | |
| Pemetreksed | mg | 0,3858 PLN | gru'23 [52] |
| Cisplatyna | mg | 0,4842 PLN | gru'23 [52] |
| Karboplatyna | mg | 0,2086 PLN | gru'23 [52] |
| Gemcytabina | mg | 0,0476 PLN | gru'23 [52] |
| Nab-paklitaxel | mg | 7,3100 PLN | I poł. 2023 [53], [54]; nierefundowany we wnioskowanym wskazaniu (tylko analiza wrażliwości) |
| Paklitaxel | mg | 0,3454 PLN | gru'23 [52] |

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNISKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Imfinzi® i produktu leczniczego Imjudo® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację produktu leczniczego Imfinzi® w ramach istniejącej grupy limitowej „1218.0, Durwalumab” i produktu leczniczego Imjudo® w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).



Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji (stan prawny w marcu 2024 roku) [30], na podstawie sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto, określono urzędowe ceny leków i limity finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 7. Uwzględnione w opracowaniu ceny wnioskowanej technologii.

| | Imfinzi [®] , 500 mg | | Imjudo [®] , 25 mg | |
|---|-------------------------------|---------------|--|---------------|
| | Wariant bez RSS | Wariant z RSS | Wariant bez RSS | Wariant z RSS |
| Grupa limitowa | „1218.0, Durwalumab” | | Nowa grupa limitowa (por. rozdział 2.1.) | |
| Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy | Bezpłatne (0%) | | Bezpłatne (0%) | |
| Cena zbytu netto* | | | | |
| Urzędowa cena zbytu (VAT 8%) | | | | |
| Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN) | | | | |
| Limit finansowania | | | | |
| Kwota refundacji NFZ | | | | |
| Odpłatność świadczeniobiorcy | | | | |

* bez VAT i marży hurtowej.

3.6.3. KOSZT KOMPparatorÓW

W analizie podstawowej uwzględniono koszt refundowanych przeciwciał monoklonalnych (pembrolizumab, niwolumab i ipilimumab) określony na podstawie średniego kosztu z faktur zakupowych świadczeniodawcy w I połowie 2023 roku, zgodnie z dostępnymi informacjami publikowanymi przez NFZ [53], [54].

Koszt chemioterapeutyków określono na podstawie średniego kosztu 1 mg substancji czynnej stosowanej w chemioterapii, raportowanego przez NFZ [52].

Uwzględniając dawkowanie komparatorów oraz odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych cyklach modelu (opisane w rozdziale 2.3.) oraz wycenę jednostkową substancji czynnych przedstawioną w rozdziale 3.6.1. określono koszty leczenia z wykorzystaniem porównywanych technologii medycznych.

3.6.4. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Z uwagi na charakter wnioskowanej technologii i komparatorów (dożylnie podawanie) oraz częste jednoczesne podawanie przeciwciał monoklonalnych z chemioterapeutykami w ramach planowanego schematu podawania tych technologii, w ramach analizy przyjęto koszt podawania leków na poziomie kosztu jednego osobodnia hospitalizacji pacjenta związanej z wykonaniem programu, rozliczanych z NFZ

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



w ramach produktu 5.08.07.0000001 lub 5.08.07.0000003 („hospitalizacja związana z wykonaniem programu” lub „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”) [60].

Tym samym przyjęto, że w dniu podawania leków płatnik publiczny będzie ponosił koszt tego podawania na poziomie wyceny ww. produktów rozliczeniowych ([REDACTED] za osobodzień). Wszystkie porównywane technologie medyczne będą miały ten sam koszt podawania.

Mając na uwadze, że realizacja programu lekowego związana jest również z rozliczeniem kosztów diagnostyki, w analizie uwzględniono ten koszt na poziomie kosztu produktu o kodzie 5.08.08.0000011 („Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”) [61]. Przyjęto także, że wnioskowana technologia w przypadku jej refundacji będzie również miała przypisany koszt monitorowania na takim samym poziomie jak obecnie dla komparatorów. Uznano, że koszt rocznego monitorowania leczenia z wykorzystaniem porównywanych technologii wynosi [REDACTED]

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia lub zdarzenia o podobnej charakterystyce jako głównej przyczyny hospitalizacji).

Przyjęte założenia przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

| | Przypisany kod ICD-10 | JGP | Koszt |
|--------------------------------|-----------------------|-----|--------------|
| Podwyższona amylaza | R76.8 | S07 | 417,00 PLN |
| Niedokrwistość | D64.9 | S06 | 2 988,00 PLN |
| Astenia | R53.1 / R47 | A87 | 3 554,00 PLN |
| Zmniejszony apetyt | R63.8 | K25 | 2 957,00 PLN |
| Odwodnienie | E86 | K25 | 2 957,00 PLN |
| Zapalenie skóry/wysypka | L20-L30 (L20.8) | J39 | 1 949,00 PLN |
| Biegunka | - | F46 | 1 830,00 PLN |
| Zmęczenie | - | E71 | 2 428,00 PLN |
| Gorączka neutropeniczna | D70 | S05 | 9 862,00 PLN |
| Nadciśnienie | I10, R03.0 | E77 | 3 898,00 PLN |
| Hiponatremia | E87.1 | K25 | 2 957,00 PLN |
| Leukopenia | D72.8 | S06 | 2 988,00 PLN |
| Podwyższona lipaza | R76.8 | S07 | 417,00 PLN |
| Nudności | - | F46 | 1 830,00 PLN |
| Neutropenia | D70 | S06 | 2 988,00 PLN |

| | Przypisany kod ICD-10 | JGP | Koszt |
|------------------------------------|-----------------------|-----|--------------|
| Zmniejszona liczba neutrofilii | D70 | S06 | 2 988,00 PLN |
| Neuropatia obwodowa | G62.8 | A31 | 1 771,00 PLN |
| Zmniejszona liczba płytek krwi | D69.6 | S06 | 2 988,00 PLN |
| Zapalenie płuc | J18.9 | D48 | 1 602,00 PLN |
| Białkomocz | R80 | L86 | 650,00 PLN |
| Trombocytopenia | D69.6 | S06 | 2 988,00 PLN |
| Zmniejszona liczba białych krwinek | D72.8 | S06 | 2 988,00 PLN |

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia w trakcie terapii, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości.

| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|---------------|---|---------|
| DSA 00 | Analiza podstawowa | |
| DSA 01 | Horyzont czasowy 1 rok + kontynuacja leczenia u wszystkich (brak dyskontynuacji leczenia) | |
| DSA 02 | Koszt monitorowania leczenia: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 03 | | +100% |
| DSA 04 | Koszt podawania: $\pm 100\%$ | -100% |
| DSA 05 | | +100% |
| DSA 06 | Masa ciała, wzrost, klirens kreatyniny: 95% CI | 95% LCI |
| DSA 07 | | 95% UCI |
| DSA 08 | Uwzględniono refundację nab-paklitakselu i jego wykorzystanie jak w badaniach | |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| Nr | Opis scenariusza analizy wrażliwości | |
|--------|---|--|
| DSA 09 | RDI dla wnioskowanej technologii z badania POSEIDON | |
| DSA 10 | Brak zależnego od masy ciała dawkowania wnioskowanej technologii (<30 lub <34 kg) | |
| DSA 11 | Uwzględnij potencjalne różnice w profilu bezpieczeństwa | |
| DSA 12 | Pominięcie kosztów chemioterapii | |
| DSA 13 | Ryzyko dyskontynuacji dla wnioskowanej technologii: opcjonalne dane | Badanie POSEIDON: model Spline Hazard (2 knots) |
| DSA 14 | | Badanie POSEIDON: dane Kaplan-Meier i po 240 tyg. model <i>Spline Hazard</i> (2 knots) |
| DSA 15 | | Badanie POSEIDON: model wykładniczy na podstawie mediany |
| DSA 16 | | Wszyscy leczeni do końca horyzontu czasowego (100% w każdym tygodniu) |
| DSA 17 | Uwzględnienie maksymalnego okresu komparatorów jak w badaniach | |
| DSA 18 | Chemioterapia w grupie komparatorów jak dla wnioskowanej technologii | |
| DSA 19 | Ryzyko dyskontynuacji dla komparatorów: opcjonalne założenia | TTD jak dla wnioskowanej technologii |
| DSA 20 | | TTD skorygowane o wyniki MAIC dla PFS (HR) |
| DSA 21 | | TTD skorygowane o iloraz median czasu leczenia z badań |
| DSA 22 | Uwzględniony koszt niewykorzystanej części fiołki (optymalne zużycie) | |
| DSA 23 | Koszt zdarzeń niepożądanych: ±100% | -100% |
| DSA 24 | | +100% |
| DSA 25 | Uwzględnione różnice w ryzyku poszczególnych zdarzeń niepożądanych | |
| DSA 26 | Horyzont czasowy: POSEIDON (72 mies.) - 20 lat | POSEIDON (72 mies.) |
| DSA 27 | | 20 lat |
| DSA 28 | Stopy dyskontowe ±100% | -100% (0% stopy dysk. [1]) |
| DSA 29 | | +100% |

Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto odchylenie standardowe na poziomie 10% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie ±100% wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Ze względu na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości [1].

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej.

| Parametr(u) / założenie | Wartość parametru(ów) | | Źródło |
|--|---|------------------|--|
| Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów | Roczne stopy równe 3,5% i 5%, (dyskontowano do 1. cyklu analizy) | | Wytyczne AOTMiT [1] |
| Horyzont czasowy | 8 lat (oczekiwana długość stosowania porównanych technologii lekowych) Cykl na poziomie 1 tygodnia | | Badanie POSEIDON, Wytyczne AOTMiT [1] |
| Założenia | Takie same efekty, takie same ryzyko zdarzeń niepożądanych i taka sama długość stosowania | | Analiza kliniczna [41] |
| Koszt wnioskowanej technologii | [REDACTED] | | Wnioskodawca |
| Koszt komparatorów i chemioterapeutyków | | Jednostka | Koszt jednostkowy |
| | Pembrolizumab | mg | 69,3699 PLN |
| | Niwolumab | mg | 38,2519 PLN |
| | Ipilimumab | mg | 152,7307 PLN |
| | Pemetreksed | mg | 0,3858 PLN |
| | Cisplatyna | mg | 0,4842 PLN |
| | Karboplatyna | mg | 0,2086 PLN |
| | Gemcytabina | mg | 0,0476 PLN |
| | Nab-paklitaksel | mg | 7,3100 PLN |
| Paklitaksel | mg | 0,3454 PLN | |
| | | | I poł. 2023 [53], [54] gru'23 [52] |
| Koszt monitorowania | [REDACTED] | | założenie, [61] |
| Koszt podawania | [REDACTED] | | założenie, [60] |
| Wejściowe charakterystyki chorych | Średnia masa ciała w kg | [REDACTED] | |
| | Wzrost, m | [REDACTED] | |
| | Powierzchnia ciała, m2 | [REDACTED] | |
| | | | Badanie POSEIDON |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| Parametr(u) / założenie | Wartość parametru(ów) | Źródło | | | | |
|---|---|---|------------|---|------------|--|
| | <table border="1"> <tr> <td>Klirens kreatyniny, ml/min</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC</td> <td>██████████</td> </tr> </table> | Klirens kreatyniny, ml/min | ██████████ | Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC | ██████████ | |
| Klirens kreatyniny, ml/min | ██████████ | | | | | |
| Odsetek pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC | ██████████ | | | | | |
| Dawkowanie przeciwciał monoklonalnych | <ul style="list-style-type: none"> durwalumab w dawce 1500 mg (lub 20 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 30 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie, później; durwalumab w dawce 75 mg (lub 1 mg/kg m.c. u pacjentów z masą ciała nieprzekraczającą 34 kg) co 3 tygodnie do 12. tygodnia i następnie tylko w 16. tygodniu; <ul style="list-style-type: none"> pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie; niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie; ipilimumab w dawce 1 mg na kg m.c. co 6 tygodni. <p>RDI= ██████████ dla wszystkich leków</p> | Program B.6. [37]; ChPL [56], [57], [58], [59] POSEIDON [55], Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68]; CheckMate 9LA [63], [64] | | | | |
| Dawkowanie chemioterapii | Zgodnie z założeniami i wynikami badań klinicznych; por. Tabela 2. RDI= ██████████ dla wszystkich leków | Program B.6. [37]; ChPL [56], [57], [58], [59] POSEIDON [55], Keynote 407 [65], [66], Keynote 189 [67], [68]; CheckMate 9LA [63], [64] | | | | |
| Ryzyko dyskontynuacji leczenia | Wnioskowana technologia: parametryczny model przeżycia najlepiej dopasowany do danych z badania | POSEIDON, Wnioskodawca | | | | |
| Waga użyteczności | ██████████ | średnia z wag użyteczności raportowanych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, tj. [70], [71], [72], [73], [74] | | | | |
| Ryzyko zdarzeń niepożądanych | Wnioskowana technologia: stopnia III+, związane z leczeniem, >2% pacjentów (Tabela 4.) Komparatory: na takim samym poziomie jak dla wnioskowanej technologii | Badanie POSEIDON, Analiza kliniczna [41] | | | | |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | Koszt osobnej hospitalizacji ze zdarzeniem niepożądanym jako głównym rozpoznaniem (Tabela 8.) | założenie, [62], gruper JGP | | | | |

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy minimalizacji kosztów stosowania produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, w horyzoncie trwania terapii (8 lat), przedstawiono w tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.

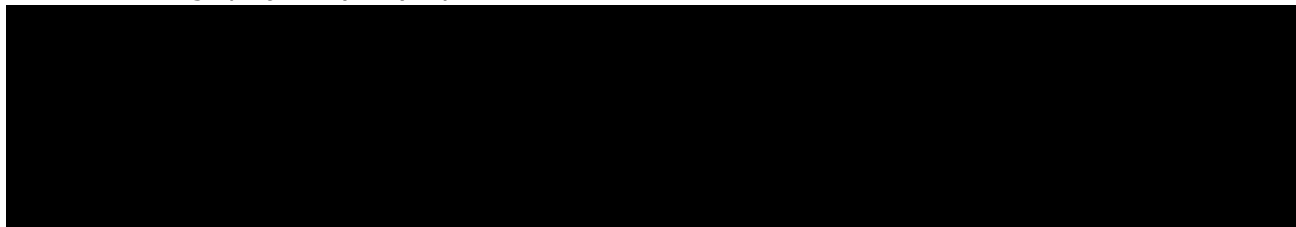


Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 8 lat).

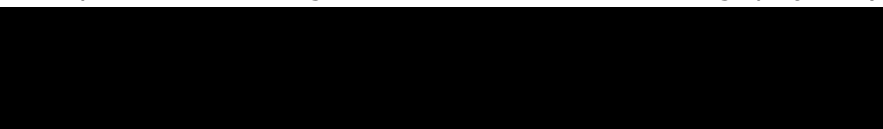
| | | Imfinzi, Imjudo, chemioterapia | Komparator główny Niwolumab, ipilimumab, chemioterapia | Komparator dodatkowy Pembrolizumab, chemioterapia |
|--|-----------------|--------------------------------|--|---|
| Zdyskontowane lata leczenia | - | 1,18 | 1,18 | 1,18 |
| Lata życia skorygowane o jakość | - | 0,91 | 0,91 | 0,91 |
| Koszt Imfinzi® (durwalumabu) | Bez RSS | | | |
| | Z RSS | | | |
| Koszt Imjudo® (tremelimumabu) | Bez RSS | | | |
| | Z RSS | | | |
| Koszt niwolumabu, ipilimumabu i pembrolizumabu | - | | | |
| Koszt chemioterapii | - | | | |
| Koszt monitorowania | - | | | |
| Koszt podawania leków | - | | | |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | - | | | |
| Koszt całkowity | Bez RSS | | | |
| | Z RSS | | | |
| Różnica w koszcie całkowitym | Bez RSS | | | |
| | Z RSS | | | |
| Progowe <u>cenę zbytu netto</u> w wariacie bez RSS | Imfinzi® 500 mg | | | |
| | Imjudo® 25 mg | | | |
| Progowe <u>cenę dla szpitala</u> w wariacie z RSS | Imfinzi® 500 mg | | | |
| | Imjudo® 25 mg | | | |
| Średni współczynnik kosztów-użyteczności, ACUR | Bez RSS | | | |
| | Z RSS | | | |

* ceny zgodne z art. 13. ust. 3 [30]

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, w horyzoncie oczekiwanego trwania leczenia u standardowego pacjenta (8 lat), było:



W przypadku porównania z komparatorem dodatkowym (pembrolizumab + chemioterapia), który z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie zastępowany w praktyce klinicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%, w horyzoncie oczekiwanego trwania leczenia u standardowego pacjenta (8 lat), było:



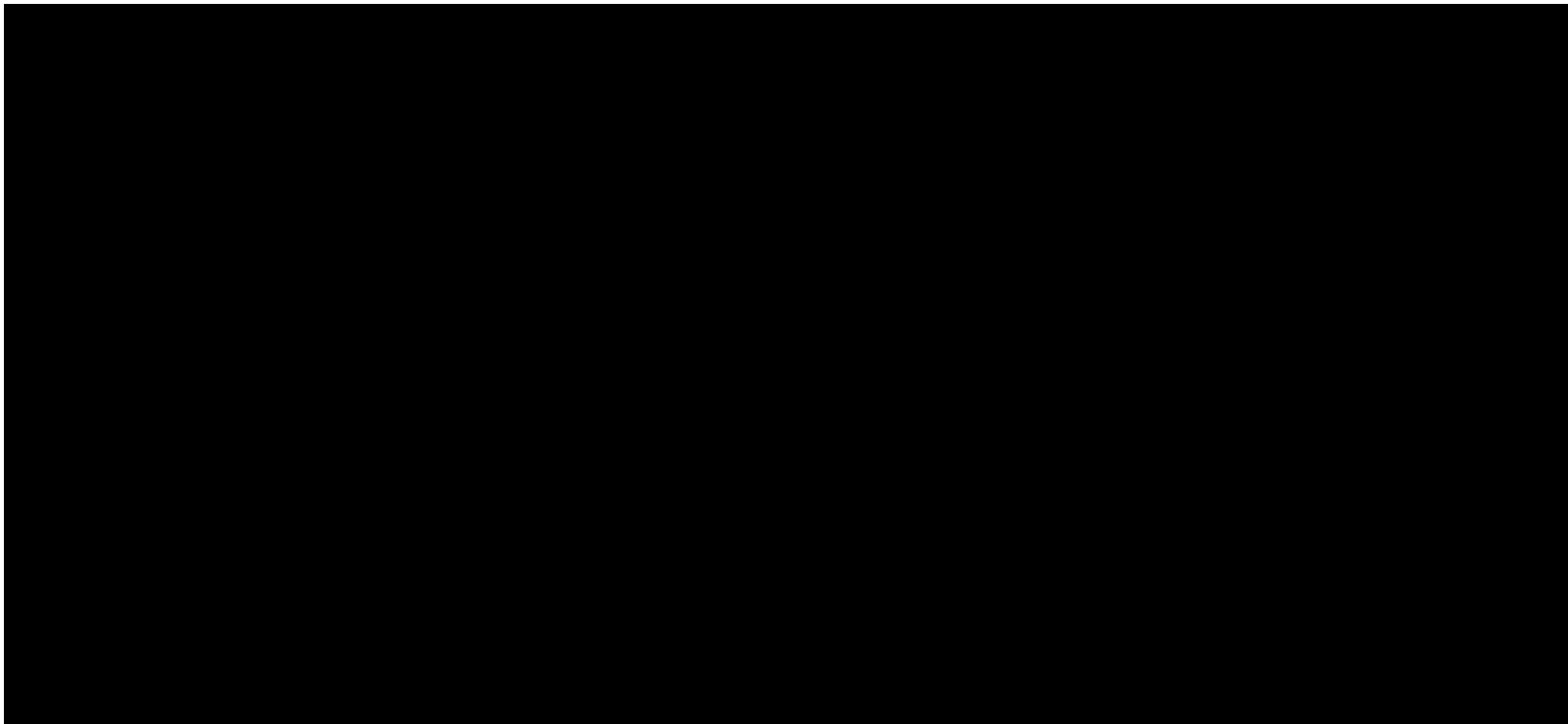
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

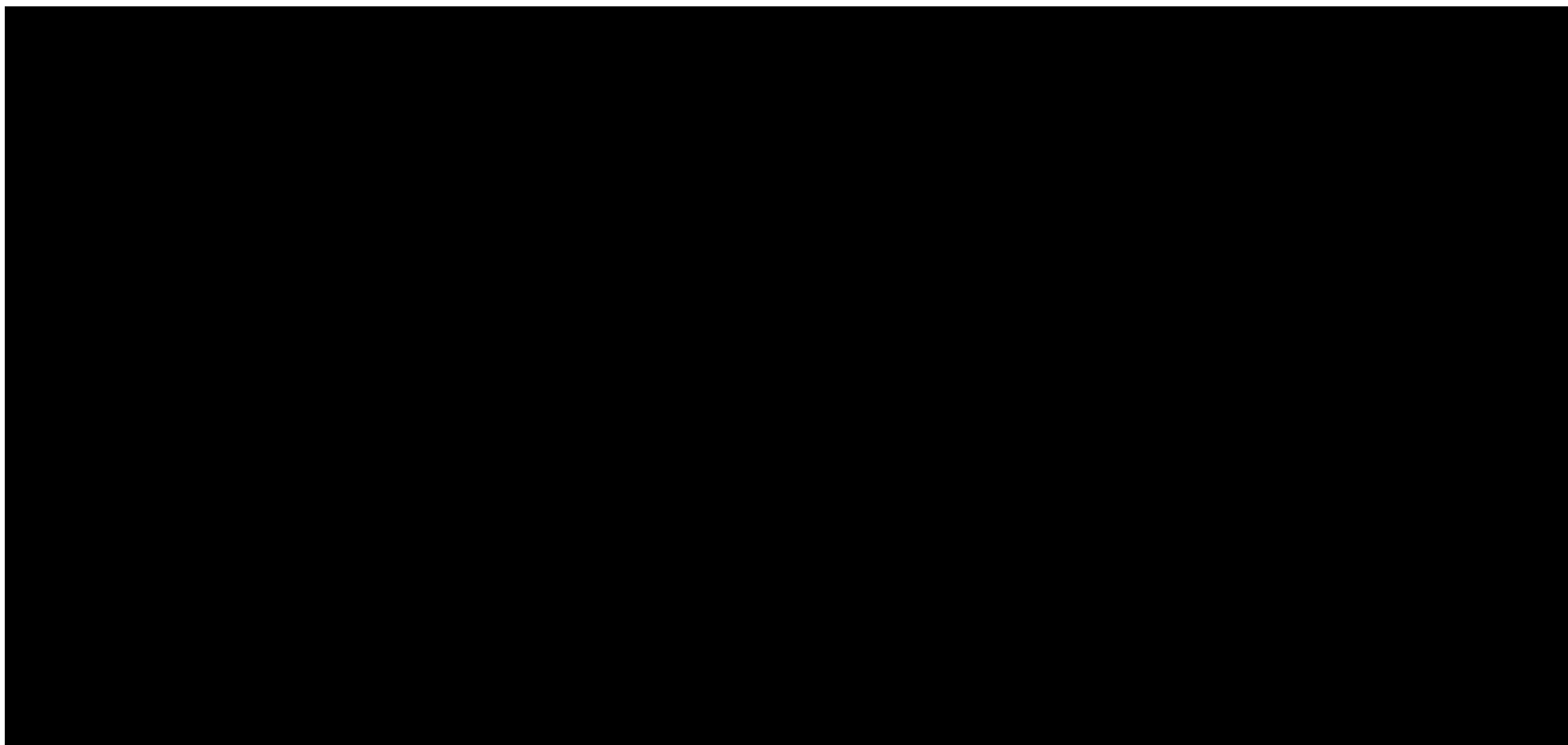
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CMA” i „SA_CMA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości kosztu inkrementalnego przedstawiono poniżej.

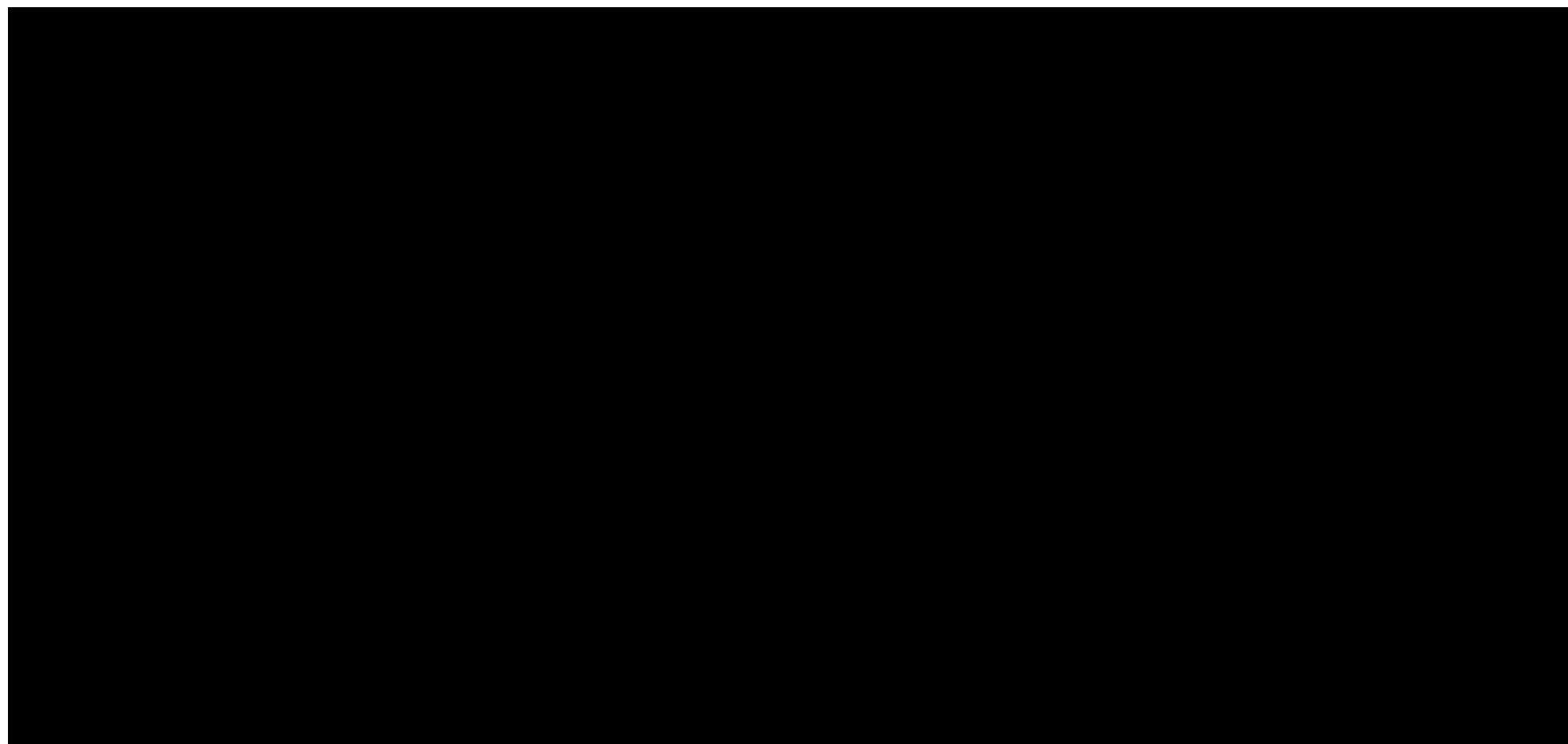
Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie kosztu inkrementalnego wynoszącego 0 PLN.

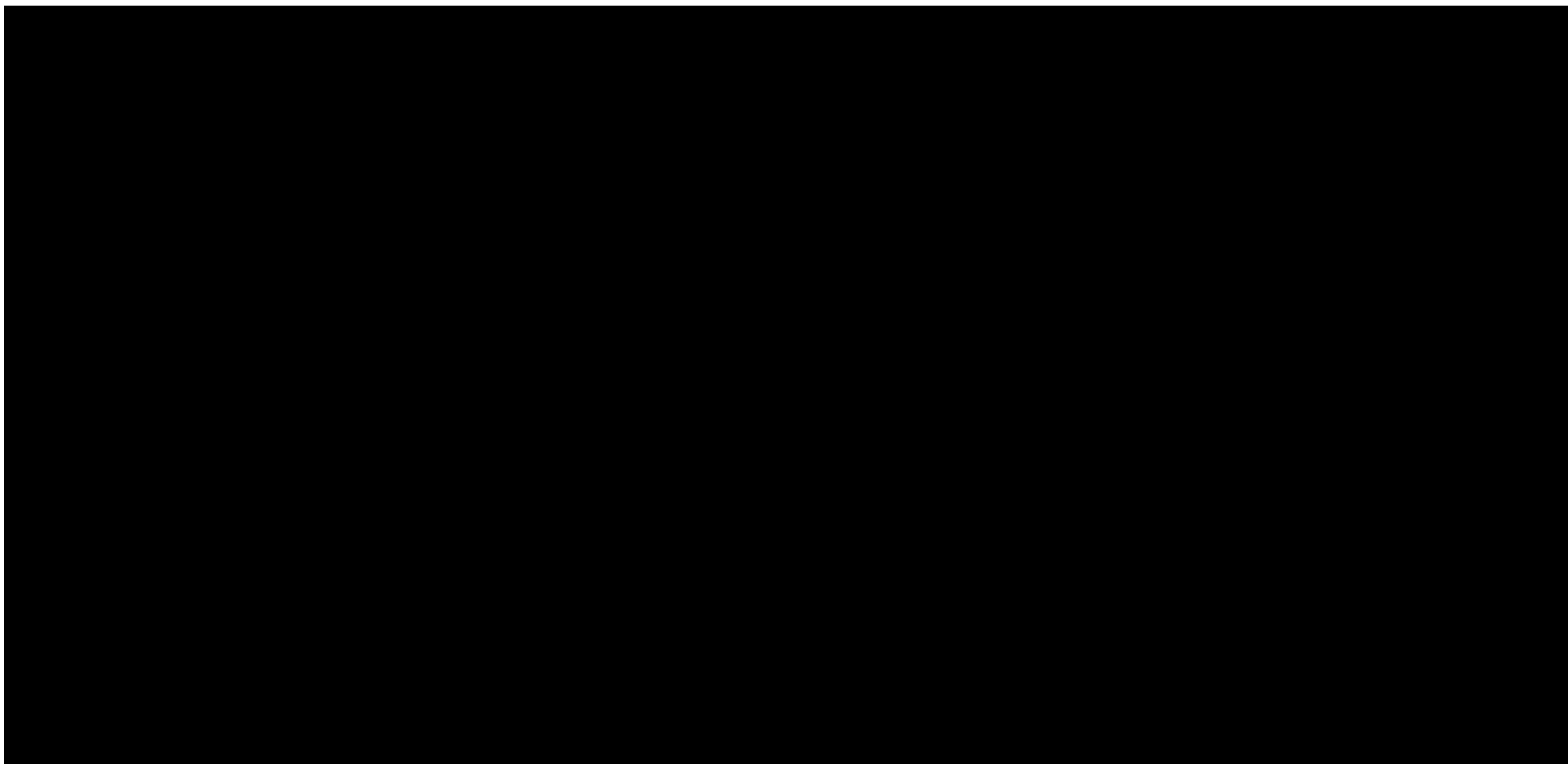
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.





Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.

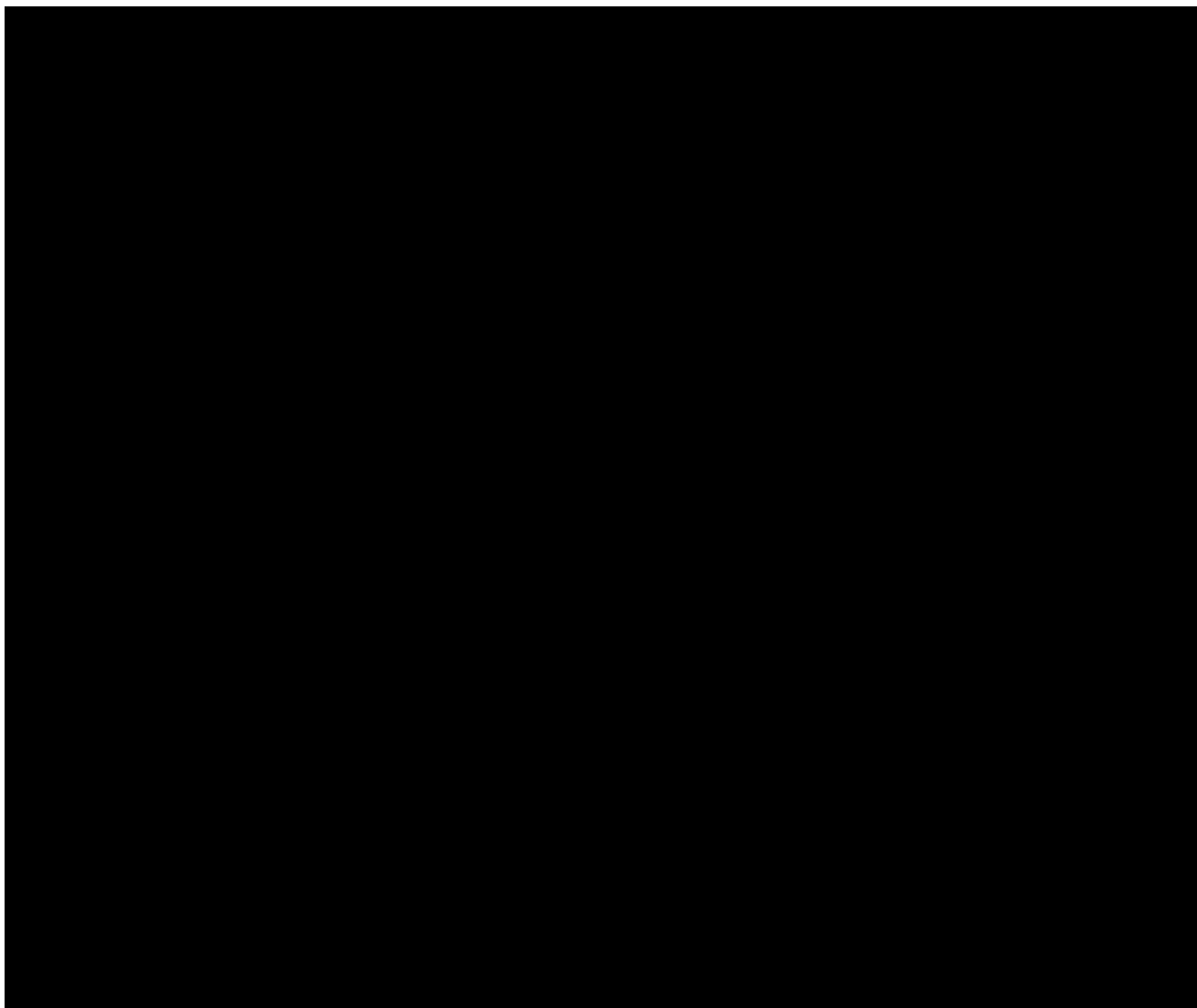




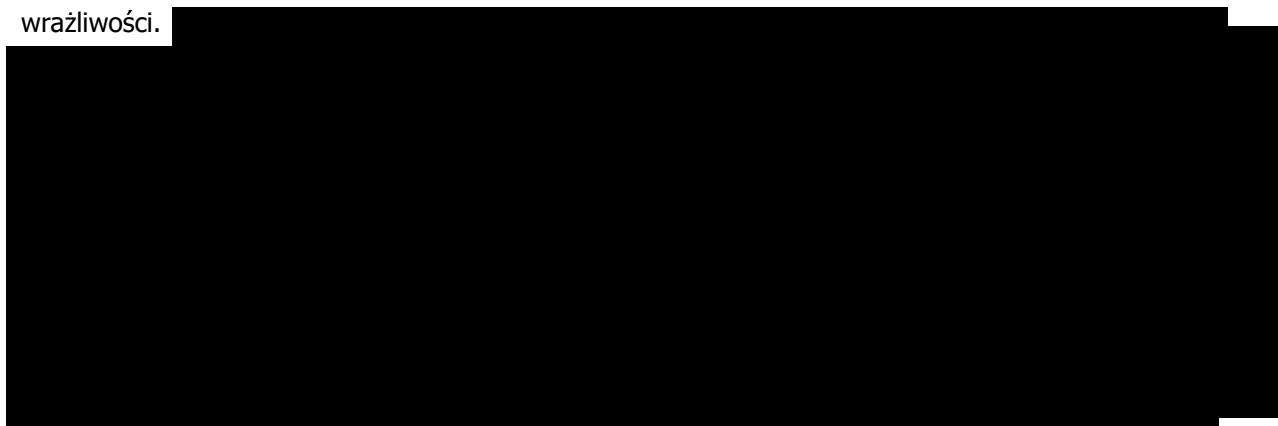
Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.



Również w przypadku tego porównania zaobserwowano wysoką stabilność wniosków w ramach analizy wrażliwości.



5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które bezpośrednio potwierdziłyby założenia niniejszej analizy w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię oraz komparatory [41]) oraz ograniczone informacje na temat kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich. Przeprowadzona analiza wykazała, że wnioskowana technologia jest podawana rzadziej od komparatorów od 12. tygodnia leczenia. Aspekt ten może przełożyć się na niższe koszty z perspektywy pacjenta a także niższe koszty z perspektywy świadczeniodawcy. Podawanie leku z mniejszą częstotliwością może także poprawić satysfakcję pacjenta z otrzymanej opieki medycznej i nawet przełożyć się na poprawę jakości życia pacjenta, niemniej jednak brakuje informacji pozwalających ilościowo uwzględnić ten aspekt w analizie ekonomicznej.

Co więcej przeprowadzona analiza wykazała, że nawet przy optymalnym schemacie wykorzystania poszczególnych fiolek wnioskowanej technologii oraz komparatorów, stosowanie głównego komparatora dla wnioskowanej technologii (niwolumabu i ipilimumabu z dwoma cyklami chemioterapii) może wymagać utylizacji znacznej części niewykorzystanej fiołki produktu Yervoy® (fiolka 10 ml lub fiolka 40 ml). W ramach analizy wrażliwości wykazano, że wśród pacjentów z analizowanej populacji aż 38,7% zużywanego leku Yervoy® (fiolka 10 ml lub fiolka 40 ml) może wymagać utylizacji. Jest to wartość bardzo wysoka w odniesieniu do pozostałych leków uwzględnionych w analizie, których wskaźnik utylizacji niewykorzystanej części nie przekracza 0,5%. Aspekt ten może mieć bardzo wysoki wpływ na budżet poszczególnych świadczeniodawców i/lub budżet płatnika publicznego (np. jeżeli niejawna umowa pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia zakłada finansowanie pełnych fiolek tego leku). Niemniej jednak brakuje informacji pozwalających uwzględnić go w analizie (np. jaki odsetek pacjentów korzysta ze wspólnych fiolek, jak sposób refundacji przewiduje niejawna umowa między podmiotem odpowiedzialnym za lek Yervoy® a Ministrem Zdrowia).

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla wnioskowanej technologii, ale uwzględniającą inne komparatory od tych które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (sama chemioterapia) [74].

W ramach analizy [74] wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii w warunkach amerykańskich w leczeniu I linii pacjentów u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu (niezależnie od poziomu PD-L1) wiązało się z uzyskaniem 0,36 lat życia skorygowanych o jakość przy dodatkowym koszcie wynoszącym 217 694 USD. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na poziomie 608 668 USD/QALY.

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

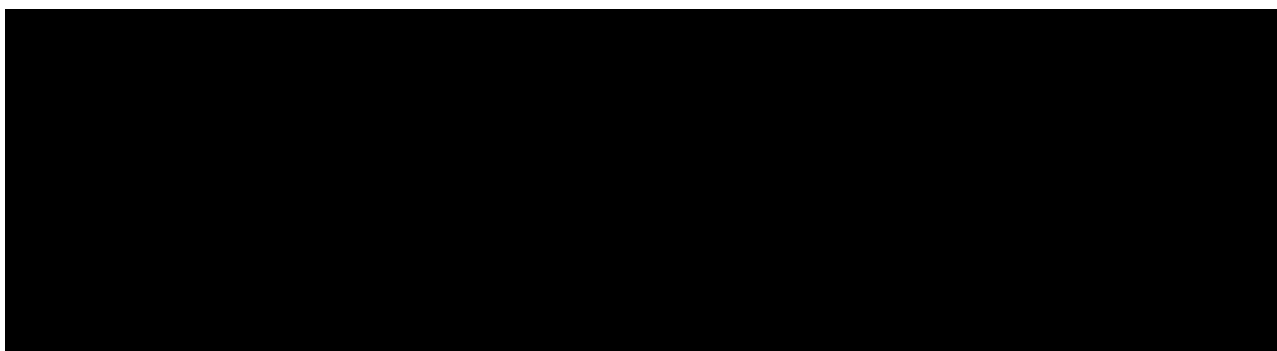
Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) stosowanego w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo®

(tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu globalnego przekazanego przez Wnioskodawcę – dotyczy danych czasu do dyskontynuacji leczenia, RDI i niektórych charakterystyk wejściowych chorych). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.



Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% [41].

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.6. pozwoli zmniejszyć obciążenie pacjentów i personelu medycznego świadczeniodawcy związane z planowanym podawaniem kolejnych dawek leków (od 12. tygodnia wnioskowana technologia podawana jest z mniejszą częstotliwością od aktualnie refundowanych technologii medycznych), zmniejszyć obciążenie budżetu świadczeniodawcy wynikające z niższych strat niewykorzystanych części fiolek względem schematu opartego na stosowaniu niwolumabu i ipilimumabu, a także pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50% jest związane z takimi samymi efektami jak

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



stosowanie aktualnie refundowanych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, marzec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr.* 2023;252:68-75.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.001
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Komunikat DGL NFZ z dnia 23-02-2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2023 r. www.nfz.gov.pl
- [53] Uchwała Nr 24/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [54] Raport refundacyjny z dnia 01.09.2024. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8462.html>

- [55] Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975.
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Imjudo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imjudo>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r.
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 190/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 grudnia 2023 r
- [63] Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M i wsp. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:198-211
- [64] Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M i wsp. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*. 2024 Feb 12;12(2):e008189
- [65] Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-2051
- [66] Novello S, Kowalski DM, Luft A i wsp. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1999-2006.
- [67] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, i wsp. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-2092
- [68] Garassino MC, Gadgeel S, Peranza G i wsp. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1992-1998
- [69] Knetki-Wróblewska M, Dziadziuszko R, Jankowski T, Krawczyk P, Bryl M, Stencel K, Wrona A, Bandura A, Smok-Kalwat J, Rok-Knapińska J, Sztydziak-Zwierzyńska K, Rogoziewicz K, Czyżewicz G, Wójtowicz M, Wojtukiewicz M, Kalinka E, Wysocki PJ, Łobacz M, Milanowski J, Pawlik H, Kowalski DM, Krzakowski M. Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC-effectiveness and predictive factors in real-world practice. *Front Oncol*. 2024 Jan 23;14:1341084. doi: 10.3389/fonc.2024.1341084. PMID: 38322415; PMCID: PMC10844541.
- [70] Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Cheng Y, Sakai H, Paz-Ares L, Lu S, John T, Sun X, Moisei A, Taylor F, Lawrance R, Zhang X, Sylvester J, Yuan Y, Blum SI, Penrod JR, Carbone DP. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *Eur J Cancer*. 2023 Apr;183:174-187. doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.015. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36871487.
- [71] Chen P, Wang X, Zhu S, Li H, Rui M, Wang Y, Sun H, Ma A. Economic evaluation of sintilimab plus chemotherapy vs. pembrolizumab plus chemotherapy for the treatment of first-line advanced or metastatic squamous NSCLC. *Front Public Health*. 2022 Aug 9;10:956792. doi: 10.3389/fpubh.2022.956792. PMID: 36016894; PMCID: PMC9395965.
- [72] Polyzois M, Sandhu H, Maervoet J, Yuan Y, Chaudhary MA, Varol N, Lee A, Dale P, Jones C, Lubinga SJ, Penrod JR. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):660-668. doi: 10.1080/13696998.2022.2048573. Update in: *J Med Econ*. 2022 Jan-Dec;25(1):703-711. PMID: 35658806.
- [73] Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2019 Jan;37(1):105-116. doi: 10.1007/s40273-018-0752-0. PMID: 30515719; PMCID: PMC6323104.
- [74] Liu W., Huo G., Chen P. First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States. *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1163381
- [75] Krajowy Rejestr Nowotworów. <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
- [76] AOTMiT. Materiały do zlecenia AOTMiT nr 182/2019. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6235-182-2019-zlc>
- [77] AOTMiT. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/28_Tepmetko_reoptr.pdf

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



- [78] Knetki-Wroblewska M, Wiśniewski P, Szatkowska-Tomczyk A i wsp. Does age affect PD-L1 expression? Results of a single-center analysis of a large cohort of patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2023; 18; 4S <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2823%2900460-4>
- [79] Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol.* 2021 Apr 24; 12(4): 217–237.
- [80] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, marzec 2024 roku.

10. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji. | 14 |
| Tabela 2. Schematy chemioterapii uwzględnione w analizie. | 18 |
| Tabela 3. Zidentyfikowane informacje na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. | 27 |
| Tabela 4. Ryzyko poszczególnych zdarzeń niepożądanych. | 27 |
| Tabela 5. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. | 31 |
| Tabela 6. Uwzględnione koszty jednostkowe leków refundowanych. | 32 |
| Tabela 7. Uwzględnione w opracowaniu ceny wnioskowanej technologii. | 33 |
| Tabela 8. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych. | 34 |
| Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości. | 35 |
| Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej. | 37 |
| Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 8 lat). | 40 |
| Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 09.03.2024). | 59 |
| Tabela 13. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. | 65 |
| Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 09.03.2024). | 66 |
| Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. | 70 |
| Tabela 16. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. | 72 |

11. SPIS RYSUNKÓW

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią w badaniu POSEIDON (dane dostarczone przez Wnioskodawcę). | 19 |
| Rysunek 2. Diagram tornado. Durwalumab i tremelimumab vs niwolumab i ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii. Wariant z RSS. | 42 |
| Rysunek 3. Diagram tornado. Durwalumab i tremelimumab vs niwolumab i ipilimumab z dwoma cyklami chemioterapii. Wariant bez RSS. | 43 |
| Rysunek 4. Diagram tornado. Durwalumab i tremelimumab vs pembrolizumab z chemioterapią. Wariant z RSS. | 44 |
| Rysunek 5. Diagram tornado. Durwalumab i tremelimumab vs pembrolizumab z chemioterapią. Wariant bez RSS. | 45 |
| Rysunek 6. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA). | 61 |
| Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. | 69 |

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium rozsiewu stosujących wnioskowaną technologię (durwalumab + tremelimumab) lub komparatory (niwolumab + ipilimumab lub pembrolizumab) – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z PD-L1 <50% i brakiem mutacji w genach kodujących EGFR i ALK.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji w trakcie stosowania porównywanych technologii,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (np. założenie o przyjęciu wag użyteczności odmiennych stanów klinicznych lub dotyczących odmiennych populacji chorych).

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności,

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę i interwencję, punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 12. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 09.03.2024).

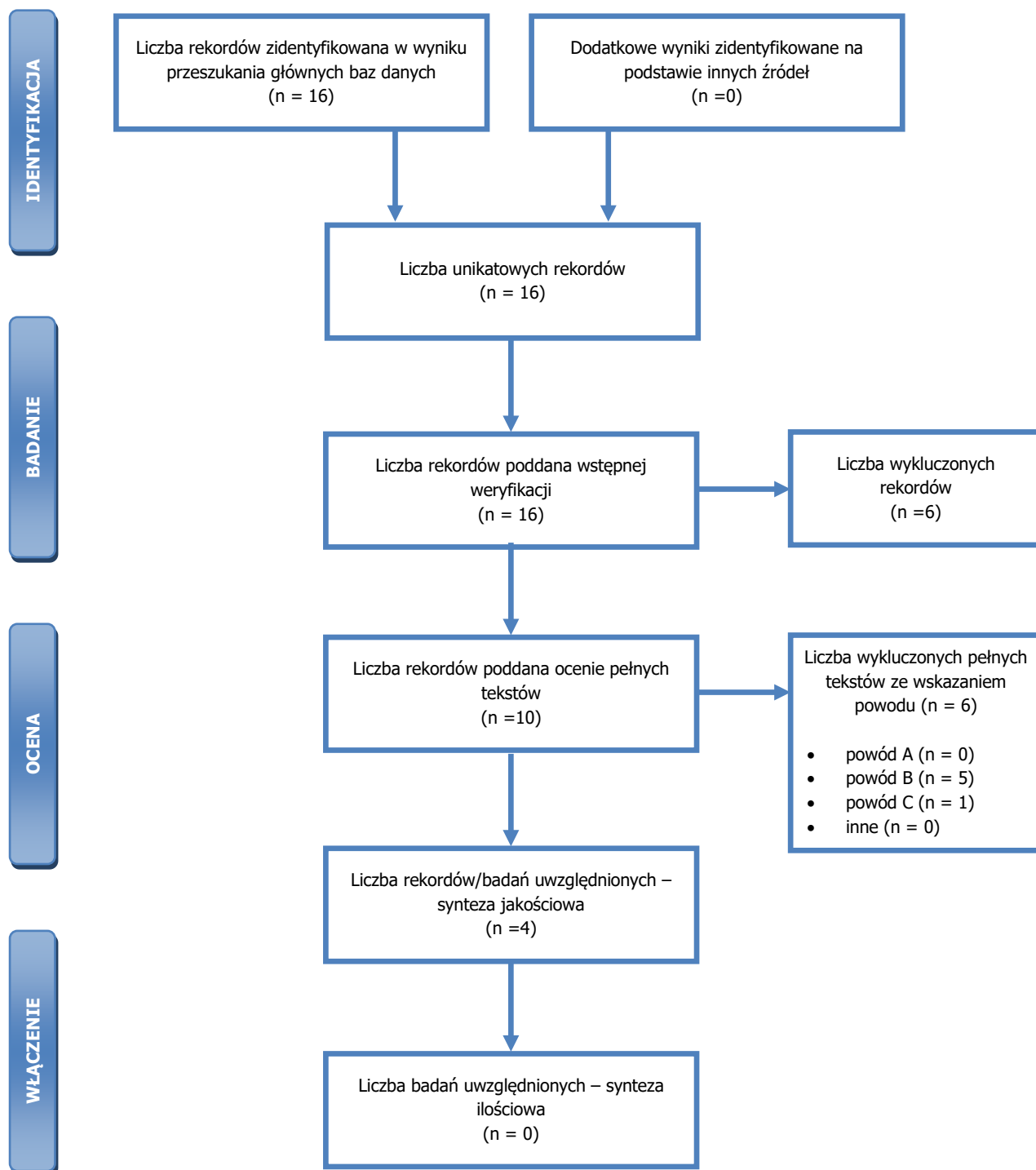
| | Kwerendy | Wynik | |
|---|--|------------------|-----------|
| | | MEDLINE (PubMed) | EMBASE |
| #1 | Populacja <i>PubMed: "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</i> <i>EMBASE: 'non small cell lung cancer'/exp</i> | 73 696 | 223 160 |
| #2 | Interwencja ((durvalumab OR imfinzi) AND (tremelimumab OR imjudo)) OR (nivolumab AND ipilimumab) OR (pembrolizumab) | 12 177 | 49 747 |
| #3 | Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i> | 2 906 482 | 1 165 143 |
| #4 | Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i> | 180 088 | 14 272 |
| #5 | Wynik przeszukania PubMed: (#1 AND #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 AND #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim | 16 | 0 |
| Suma rekordów | | 16 | |
| Liczba unikatowych rekordów: | | 16 | |
| Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [43], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search)</i> oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; | | 0 | |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| | Kwerendy | Wynik | |
|--|--|---|--------|
| | | MEDLINE (PubMed) | EMBASE |
| c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2024, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA | | | |
| Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali: | | 16 | |
| Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia: | | 16 | |
| Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia): | | 10 | |
| Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów: | sumarycznie**: | 6 | |
| | wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A): | 0 DOI: | |
| | z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B): | 5 DOI: 10.1200/JCO.19.03136, 10.1016/S1470-2045(19)30801-0, 10.4414/smw.2019.20170, [67], 10.1007/s40273-017-0527-z | |
| | z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C): | 1 DOI: 10.1186/s12885-023-10938-8, | |
| | inne: | 0 DOI: | |
| Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu: | | 4 [70], [71], [72], [73] | |

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano 4 źródła informacji na temat pacjentów z populacji podobnej do wnioskowanej w trakcie stosowania porównywanych interwencji [70], [71], [72], [73].

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuc z PD-L1 < 50% (por. rozdział 2.2.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania durwalumabu i tremelimumabu w leczeniu I linii rozsialego niedrobnokomórkowego raka płuc z PD-L1 < 50%;
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (brak I linii rozsianego niedrobnokomórkowego raka płuc z PD-L1 < 50%),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne badań raportujących wyniki zdrowotne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: ██████████), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 13. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

| Nr | OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51] | Nr | PubMed [51] | Nr | EMBASE.COM [45] |
|----|---|----|--|----|--|
| 1 | economics/ | 1 | "Economics"[Mesh:NoExp] | 1 | 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj |
| 2 | exp "costs and cost analysis"/ | 2 | "Costs and Cost Analysis"[Mesh] | | |
| 3 | economics, dental/ | 3 | "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] | | |
| 4 | Exp "economics, hospital"/ | 4 | "Economics, Hospital"[Mesh] | | |
| 5 | economics, medical/ | 5 | "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] | | |
| 6 | economics, nursing/ | 6 | "Economics, Nursing"[Mesh] | | |
| 7 | economics, pharmaceutical/ | 7 | "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] | | |
| 8 | (economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab. | 8 | economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] | 2 | (economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti |
| 9 | (expenditure\$ not energy).ti,ab. | 9 | expenditure*[tiab] NOT energy[tiab] | 3 | expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti |
| 10 | value for money.ti,ab. | 10 | value for money[tiab] | 4 | 'value for money':ab,ti |
| 11 | budget\$.ti,ab. | 11 | budget*[tiab] | 5 | budget\$:ab,ti |
| 12 | or/1–11 | 12 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 |
| 13 | ((energy or oxygen) adj cost).ti,ab. | 13 | energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab] | 7 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti |
| 14 | (metabolic adj cost).ti,ab. | 14 | metabolic cost[tiab] | 8 | (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti |
| 15 | ((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab. | 15 | energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab] | 9 | ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti |
| 16 | or/13–15 | 16 | #13 OR #14 OR #15 | 10 | #7 OR #8 OR #9 |
| 17 | 12 not 16 | 17 | #12 NOT #16 | 11 | #6 NOT #10 |
| 18 | letter.pt. | 18 | letter[pt] | 12 | letter:it |
| 19 | editorial.pt. | 19 | editorial[pt] | 13 | editorial:it |
| 20 | historical article.pt. | 20 | historical article[pt] | 14 | 'historical article':it |
| 21 | or/18–20 | 21 | #18 OR #19 OR #20 | 15 | #12 OR #13 OR #14 |
| 22 | 17 not 21 | 22 | #17 NOT #21 | 16 | #11 NOT #15 |
| 23 | Animals/ | 23 | animals[mesh:noexp] | 17 | 'animal'/de |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| Nr | OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51] | Nr | PubMed [51] | Nr | EMBASE.COM [45] |
|----------------|-----------------------------------|----------------|--|----------------|--|
| 24 | Humans/ | 24 | humans[mesh] | 18 | 'human'/exp |
| 25 | 23 not (23 and 24) | 25 | #23 NOT (#23 AND #24) | 19 | #17 NOT (#17 AND #18) |
| 26 | 22 not 25 | 26 | #22 NOT #25 | 20 | #16 NOT #19 |
| Łącznie | - | Łącznie | <i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i> | Łącznie | <i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i> |

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 14. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 09.03.2024).

| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|----|---|-----------------------------------|------------------|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| #1 | Interwencja <i>(durvalumab OR imfinzi) AND (tremelimumab OR imjudo)</i> | 0 | 333 | 886 |
| #2 | Populacja | 668 | 73 696 | 223 160 |

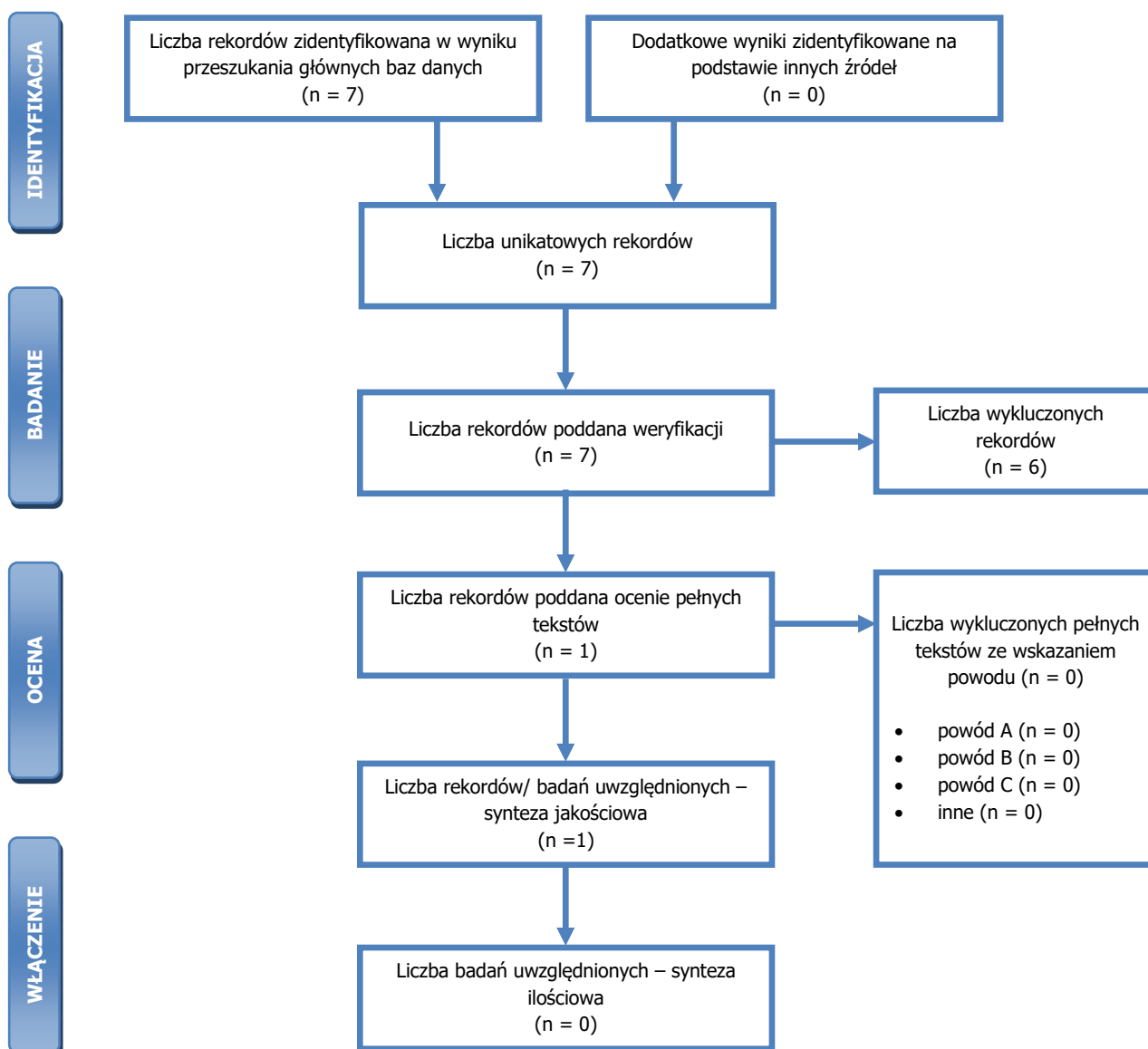
| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|----|---|--|------------------|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| | CRD: MeSH DESCRIPTOR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung EXPLODE ALL TREES <i>PubMed: "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]</i> <i>EMBASE: 'non small cell lung cancer'/exp</i> | | | |
| #3 | Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab])) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab])))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human')) | Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED) | 1 148 596 | 1 559 432 |
| #4 | Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 | 0 | 0 | 7 |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| Nr | Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania) | Wynik zapytania – liczba rekordów | | |
|--|---|-----------------------------------|-------------------------|------------|
| | | CRD | MEDLINE (PubMed) | Embase.com |
| | EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim | | | |
| | Suma rekordów | | 7 | |
| | Liczba unikatowych rekordów: | | 7 | |
| | Dodatkowe źródła informacji*: | | 0 | |
| | Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali: | | 7 | |
| | Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia: | | 7 | |
| | Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia): | | 1 | |
| Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów: | sumarycznie: | | 0 | |
| | • z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A): | | 0 DOI: | |
| | • z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B): | | 0 DOI: | |
| | • z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): | | 0 DOI: | |
| | • inne: | | 0 DOI: | |
| | Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu: | | 1 [74] | |

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 7. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla wnioskowanej technologii, ale uwzględniającą inny komparatory od tych które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (sama chemioterapia) [74].

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.

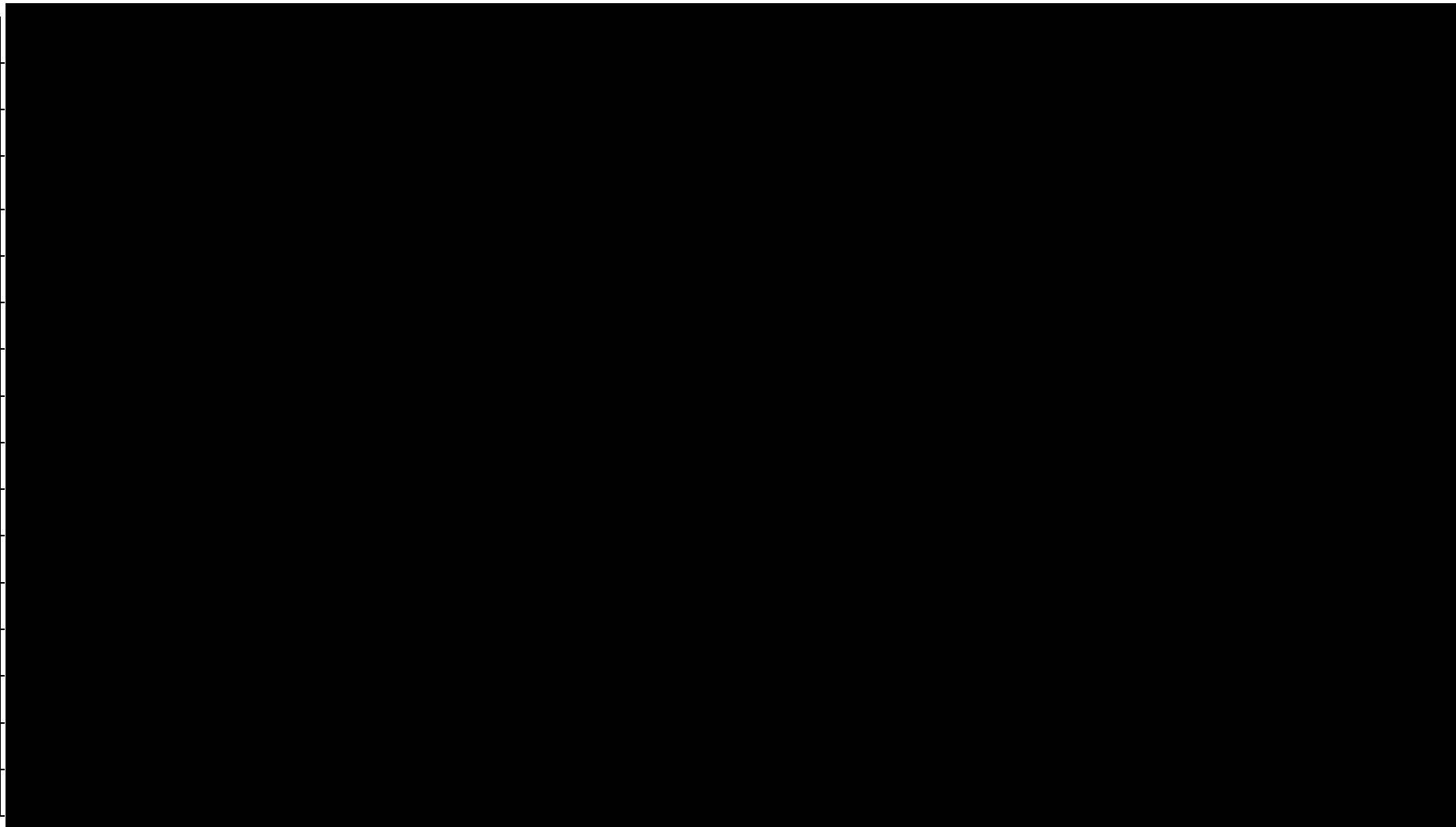


12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

| Nr | Koszt durwalumabu | | Koszt tremelimumabu | | QALY | | | Koszt całkowity | | | | Różnica, bez RSS | | Różnica, z RSS | | Cena progowa vs N+I+Ch | | Cena dla szpitala vs N+I+Ch | | Cena progowa vs P+Ch | | Cena dla szpitala vs P+Ch | |
|-------|-------------------|-------|---------------------|-------|--------|--------|------|-----------------|-------------|--------|------|------------------|------|----------------|------|------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|----------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | bez RSS | z RSS | bez RSS | z RSS | D+T+Ch | N+I+Ch | P+Ch | D+T+Ch | D+T+Ch, RSS | N+I+Ch | P+Ch | N+I+Ch | P+Ch | N+I+Ch | P+Ch | Imfinzi 500 | Imjudo 25 | Imfinzi 500 | Imjudo 25 | Imfinzi 500 | Imjudo 25 | Imfinzi 500 | Imjudo 25 |
| DSA00 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA01 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA02 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA03 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA04 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA07 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA09 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DSA12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| |
|---------------|
| DS A 13 |
| DS A 14 |
| DS A 15 |
| DS A 16 |
| DS A 17 |
| DS A 18 |
| DS A 19 |
| DS A 20 |
| DS A 21 |
| DS A 22 |
| DS A 23 |
| DS A 24 |
| DS A 25 |
| DS A 26 |
| DS A 27 |
| DS A 28 |
| DS A 29 |



Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 16. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|--|-----------|------------------------|--|
| Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań | | | | |
| § 2. | Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały: 2. i 3. | marzec 2024 |
| | Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 2.1. i 3.6. | Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 sty 2024 |
| | Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.5. | Aktualny przegląd (ref. [41]) |
| | Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku? | TAK | Rozdziały 12.1, 12.2 | Ostatnie aktualizacje: marzec 2024 |
| § 5. ust 1. | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | | |
| pkt 1 | • analizę podstawową? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| pkt 2 | • analizę wrażliwości? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| pkt 3 | • 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? | TAK | Rozdziały 6.2. i 12.2. | - |
| § 5. ust 2. | Czy analiza podstawowa zawiera: | | | |
| pkt 1 lit a | • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii? | TAK | Tabela 11 | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 1 lit b | • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania | TAK | Tabela 11 | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|---|-----------|--|-------|
| | wyników zdrowotnych każdej z technologii? | | | |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? | TAK | Tabela 11; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? | TAK | Tabela 11; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? | TAK | Tabela 11; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| pkt 5 | <ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? | TAK | Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10. | - |
| pkt 6 | <ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? | TAK | Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10. | - |
| pkt 7 | <ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? | TAK | Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5. | - |
| § 5. ust 3. | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem | TAK | Tabela 11; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|--|-----------|---------------------------------------|--|
| | stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? | | | |
| § 5. ust 4. | <ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? | TAK | Tabela 11; Por. rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| § 5. ust 5. | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 6. | Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)? | TAK | Rozdział 3.4. | - |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek 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? | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której | TAK | Rozdział 3.4. | Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3. |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------|---|-----------|---|-------|
| | współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? | | | |
| § 5. ust 7. | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| § 5. ust 8. | Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, 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? | TAK | Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5. | - |
| § 5. ust 9. | Czy analiza wrażliwości zawiera: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? | TAK | Rozdziały 2. i 3. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? | TAK | Rozdział 3.9. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? | TAK | Rozdział 3.9. | - |
| pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|-------------------------|--|-----------|------------------------|-------|
| | <ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 10. | Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 5. | Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu? | TAK | Rozdział 4.1. | - |
| § 5. ust 5. | Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| § 5. ust 11. | Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| | Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| § 5. ust 11. | Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono: | | | |
| § 4 ust. 3 pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? | TAK | Tabela 13., Tabela 14 | - |
| § 4 ust. 3 pkt 3 | <ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? | TAK | Tabela 12. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|------------------|--|-----------|------------------------|---|
| § 4 ust. 3 pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> 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 dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? | TAK | Rysunek 7. | - |
| § 4 ust. 3 pkt 4 | <ul style="list-style-type: none"> 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 dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? | TAK | Rysunek 6. | - |
| § 5. ust 11. | Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | TAK | Rozdział 12.1. | - |
| | Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| | Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników? | TAK | Rozdział 12.1. | - |
| | Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| § 3. pkt 7 i 9 | Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur? | TAK | Rozdział 2.2. | Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego |
| § 3. pkt 7 i 9 | Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia | TAK | Rozdział 2.2. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--|--|-----------|-------------------------------|-------|
| | wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur? | | | |
| § 8. | Czy analiza zawiera: | | | |
| pkt 1 | <ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? | TAK | Rozdział 9. | |
| pkt 2 | <ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | TAK | Rozdziały 2.-3.; 12.3. | - |
| Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator) | | | | |
| AWA | Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | Rozdział 2. | - |
| AWA | Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek? | TAK | Rozdział 2.3. | - |
| AWA | Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Rozdział 2.3. | - |
| AWA | Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Rozdział 2.2. | - |
| AWA | Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| AWA | Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| AWA | Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5. | - |
| AWA | Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| AWA | Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | Rozdział 3.3. | - |
| AWA | Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| AWA | Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | Rozdział 3.6. | - |
| AWA | Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | Rozdział 12.1. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|---|-------------|---------------------------------------|----------------------------|
| AWA | Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |
| AWA | Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| AWA | Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | TAK | - | Nie stwierdzono |
| Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator) | | | | |
| 4. W.AOTM | Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)? | TAK | Rozdział 12.2. | - |
| 4. W.AOTM | Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim? | Nie dotyczy | Rozdział 4.3. | Brak opublikowania wymogów |
| 4.1. W.AOTM | Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)? | TAK | Rozdział 3.1. | - |
| 4.1. W.AOTM | Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego? | TAK | Rozdział 3.1. | - |
| 4.1. W.AOTM | Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych? | TAK | - | - |
| 4.2. W.AOTM | Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów? | TAK | Rozdział 3.2. | - |
| 4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM | Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych? | TAK | Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8. | - |
| 4.4. W.AOTM | Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM | Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |

Produkt leczniczy Imfinzi® (durwalumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Imjudo® (tremelimumab) i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu, z ekspresją PD-L1 < 50%. Analiza ekonomiczna.



| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|--------------------------|---|-----------|--|-------|
| 4.4. W.AOTM | Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |
| 4.4.1. W.AOTM | Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie? | TAK | Rozdział 3.5., 12.1 | - |
| 4.4.4. W.AOTM | Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.4.4. W.AOTM | Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.4. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości? | TAK | Rozdział 3.5. i 3.8. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)? | TAK | Rozdziały 3.5 | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu? | TAK | Rozdział 3.5. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)? | TAK | Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej? | TAK | Rozdział 6.1. | - |
| 4.5. W.AOTM | Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)? | TAK | Rozdział 6.3. | - |
| 4.6. W.AOTM | Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności | TAK | Rozdział 2.4. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|---|---|-----------|------------------------------|-------|
| | praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)? | | | |
| 4.6. W.AOTM | Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy? | TAK | Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9. | - |
| 4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM | Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)? | TAK | Rozdziały 2.4. | - |
| 4.12. W.AOTM | Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)? | TAK | Rozdział 2.4. | - |
| 4.7. W.AOTM | Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)? | TAK | Rozdziały 3.6. | - |
| 4.7.2. W.AOTM | Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich? | TAK | Rozdziały 3.2.; 3.6. | - |
| 4.7.2. W.AOTM | Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność? | TAK | Rozdziały 3.2.; 3.6. | - |
| 4.8. W.AOTM | Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych? | TAK | Rozdział 3.7. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych? | TAK | Rozdział 4.2.2. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| 4.9. W.AOTM | Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia | TAK | Rozdział 12.3. | - |

| Nr ^a | Pytanie | Odpowiedź | Odwołanie ^b | Uwagi |
|-----------------------|--|-----------|------------------------|-------|
| | danych dołączono do raportu jako załączniki? | | | |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)? | TAK | Rozdział 4.2.2. | - |
| 4.11. W.AOTM | Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym? | TAK | Rozdział 3.8. | - |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| 4.11.2. W.AOTM | Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)? | TAK | Rozdział 4.2. | - |
| 4.11.2. W.AOTM | Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony? | TAK | Rozdziały 3.8.; 4.2. | - |
| 4.11.1. W.AOTM | Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)? | TAK | Rozdziały 3.8.; 4.2. | - |
| 4.12. W.AOTM | Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone? | TAK | Rozdziały 5., 7. | - |
| 4.12.1. W.AOTM | Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną? | TAK | Rozdział 5. | - |
| 4.13. W.AOTM | Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy? | TAK | Rozdział 5. | - |

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytuczynymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiającą identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.