

# Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Wkład pracy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Medison Pharma Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

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

#### Zamawiający

Medison Pharma Sp. z o. o.  
ul. Hrubieszowska 2,  
01-209 Warszawa

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Metody .....</b>	<b>11</b>
2.1 Strategia i technika analityczna .....	11
2.2 Perspektywa analizy.....	12
2.3 Horyzont czasowy.....	12
2.4 Populacja.....	13
2.5 Model.....	13
2.6 Komparator .....	15
2.7 Parametry kliniczne .....	17
2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia.....	17
2.7.2 Modelowanie w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49% .....	18
2.7.2.1 Przeżycie bez progresji (PFS) .....	18
2.7.2.2 Przeżycie całkowite (OS).....	22
2.7.3 Modelowanie w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ .....	26
2.7.3.1 Przeżycie bez progresji (PFS) .....	26
2.7.3.2 Przeżycie całkowite (OS).....	30
2.7.4 Czas do zakończenia leczenia.....	36
2.7.5 Zdarzenia niepożądane .....	36
2.7.6 Ryzyko zgonu .....	36
2.8 Koszty .....	38
2.8.1 Koszty leków.....	38
2.8.1.1 Koszty Libtayo®.....	38
2.8.1.2 Koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym.....	40
2.8.1.3 Koszty komparatorów .....	40
2.8.1.3.1 Koszty monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ .....	42
2.8.1.3.2 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny - w raku niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ .....	43
2.8.1.3.3 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - w raku płaskonabłonkowym lub NOS, z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ .....	44
2.8.1.3.4 Koszty niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii.....	44
2.8.2 Koszty podania .....	46
2.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL .....	46
2.8.4 Koszty kolejnej linii leczenia .....	47

2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	49
2.8.6 Koszty opieki terminalnej .....	49
2.9 Użyteczności stanu zdrowia.....	50
2.10 Zestawienie parametrów modelu .....	52
2.11 Analiza progowa .....	53
2.12 Analiza wrażliwości.....	53
2.13 Analiza probabilistyczna .....	55
2.14 Dyskontowanie .....	55
2.15 Walidacja.....	55
2.15.1 Walidacja wewnętrzna .....	55
2.15.2 Walidacja konwergencji .....	55
2.15.3 Walidacja zewnętrzna .....	57
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>58</b>
3.1 Wyniki w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49% .....	58
3.1.1 Scenariusz podstawowy .....	58
3.1.2 Analiza wrażliwości .....	62
3.1.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	62
3.1.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	66
3.2 Wyniki w subpopulacji z PD-L1 $\geq$ 50%.....	69
3.2.1 Scenariusz podstawowy .....	69
3.2.2 Analiza wrażliwości.....	74
3.2.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości .....	74
3.2.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	79
<b>4 Ograniczenia.....</b>	<b>82</b>
<b>5 Dyskusja .....</b>	<b>83</b>
<b>6 Wnioski.....</b>	<b>85</b>
<b>7 Aneks .....</b>	<b>86</b>
7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	86
7.2 Przegląd systematyczny użyteczności .....	91
7.3 Tablice trwania życia .....	95
7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami .....	96
<b>Spis rycin .....</b>	<b>99</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>100</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>104</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza Kliniczna
ALK	Gen znajdujący się na chromosomie 2p23
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AUC	Pole pod krzywą przeżycia (ang. <i>area under the curve</i> )
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
EGFR	Gen znajdujący się w regionie chromosomalnym 7p11.2
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i> )
NOS	Typ raka niedrobnokomórkowego bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego (ang. <i>not otherwise specified</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i> )
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i> )
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i> )
ROS1	Gen znajdujący się na chromosomie 6122
■	■
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>Treatment-related adverse event</i> )
TTD	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%), monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem, monoterapię cemiplimabem (dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ ). Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

## Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (AUC). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia i działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoźnym (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej [z PD-L1  $\geq 1\%$ , zgodnie z głównym badaniem EMPOWER-Lung 3], wyniósł 62 lata). Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywoźni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci.

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%), monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem, monoterapię cemiplimabem (dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ ). Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Efektywność kliniczną komparatorów zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników udostępnionej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej, której wyniki opisane zostały w odpowiednim rozdziale analizy klinicznej.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia. Parametry modelu związane z charakterystyką populacji zaczerpnięto z badania EMPOWER-Lung 3. Do oszacowania wyników brano pod uwagę zarówno subpopulację z PD-L1 w zakresie 1-49%, jak i subpopulację z PD-L1  $\geq 50\%$  (i odpowiednio ich charakterystyki).

Badanie EMPOWER-Lung 3 to randomizowane badanie III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, do grupy kontrolnej, w której pacjenci stosowali samą chemioterapię. W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania w postaci przebiegów krzywych przeżycia PFS i OS dla ramienia chemioterapii (komparator pośredni) oraz wyniki dla komparatorów analizy obliczone względem ramienia chemioterapii w ramach przeprowadzonej przez autorów modelu metaanalizy sieciowej. Ekstrapolację krzywych PFS i OS przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Czas leczenia odzwierciedlał (w większości przypadku) krzywą PFS. Modelowanie przebiegów przeprowadzono osobno w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i osobno w subpopulacji z PD-L1  $\geq$ 50%.

Parametry kosztowe w modelu zostały zaimplementowane na podstawie Obwieszczenia MZ, komunikatów DGL oraz uchwał NFZ, wedle których oszacowano koszty leków, a także na podstawie aktualnych zarządzeń NFZ. Z uwagi na fakt, że terapia skojarzona cemiplimabem z chemioterapią będzie dolożona do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty w kolejnej linii leczenia oszacowano biorąc pod uwagę częstość zastosowania u pacjentów chemioterapii w kolejnej linii w badaniu klinicznym EMPOWER-Lung 3.

Użyteczności w modelu ekonomicznym odnosiły się do stanu zdrowia przed i po progresji. Oszacowanie użyteczności przeprowadzono na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem z badania EMPOWER-Lung 3 i zastosowanych algorytmów mapowania, by uzyskać wyniki w postaci EQ-5D-5L. Dodatkowo w modelu zaimplementowano korektę użyteczności w oparciu o wiek i użyteczności z populacji generalnej Polski. W modelu ekonomicznym zastosowano także zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia. Jeden z zestawów użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

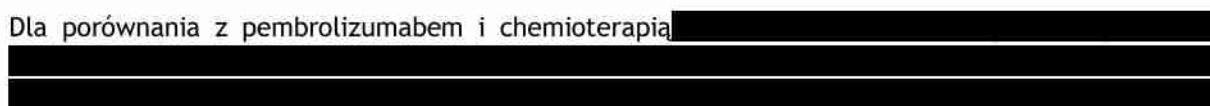
Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq$ 1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanzacji w genach ALK lub ROS1. Odnaleziono 2 publikacje (Lu 2023, Liang 2023). Wyników odnalezionych analiz nie da się jednak bezpośrednio porównać z wynikami niniejszej analizy z uwagi na fakt, iż komparatorem w odnalezionych analizach była wyłącznie chemioterapia, która w niniejszej analizie pełni funkcję komparatora pośredniego. Nie odnaleziono innych publikacji porównujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami właściwymi dla niniejszej analizy.

## Wyniki

Wyniki w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%



Dla porównania z pembrolizumabem i chemioterapią



W wariancie bez RSS  
terapia cemiplimabem (Libtayo®) [redacted] Wartość  
ICUR wyniosła 337 938 zł/QALY.

Dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem z chemioterapią, [redacted]  
[redacted]  
[redacted] W wariancie bez RSS [redacted]  
[redacted] Wartość ICUR wyniosła 782 032 zł/QALY.

Wyniki w subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii, [redacted]  
[redacted]  
[redacted] W wariancie bez RSS [redacted]  
[redacted] Wartość ICUR wyniosła 3 509 783 zł/QALY.

Dla porównania z atezolizumabem w monoterapii, [redacted]  
[redacted]  
[redacted] W wariancie bez RSS [redacted]  
[redacted] Wartość ICUR wyniosła 1 506 910 zł/QALY.

Dla porównania z cemiplimabem w monoterapii, [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Wyniki analizy progowej wskazują [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wnioski

Zastosowanie cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Libtayo® w tej subpopulacji zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc.

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie terapii cemiplimabem (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Libtayo®), w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Szczegółowe informacje dotyczące cemiplimabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest nieco zawężone (a ściślej mówiąc doprecyzowuje ono stopień zaawansowania klinicznego nowotworu) względem wskazania rejestracyjnego cemiplimabu ujętego w ChPL Libtayo®: stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na  $\geq 1\%$  komórek guza, bez mutacji w genie EGFR oraz bez rearanżacji genów ALK i ROS1, u których występuje miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub przerzutowy NDRP. Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%), monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem, monoterapię cemiplimabem (dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ ). Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego (PL) B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (Obwieszczenie MZ). Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem standardowego dla onkologii, trójstanowego modelu przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under the curve*, AUC). Źródłem parametrów klinicznych w modelu było randomizowane badanie III fazy EMPOWER-Lung 3, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w porównaniu

z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z jakimkolwiek poziomem ekspresji PD-L1, bez zmiany w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1. Parametry kliniczne określające skuteczność i bezpieczeństwo wybranych komparatorów zostały obliczone w udostępnionej przez Wnioskodawcę metaanalizie sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA), której wyniki zostały opisane w analizie klinicznej (AK 2024). W modelu ekonomicznym uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia i działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia
Interwencja	Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</li> <li>- pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną</li> <li>- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny</li> <li>- monoterapia pembrolizumabem</li> <li>- monoterapia atezolizumabem</li> <li>- monoterapia cemiplimabem</li> <li>- chemioterapia*</li> </ul>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz lat życia (LY)</li> <li>• Koszt leczenia</li> <li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li> </ul>

\* komparator techniczny do przeprowadzenia porównania pośredniego z poszczególnymi komparatorami

## 2 Metody

### 2.1 Strategia i technika analityczna

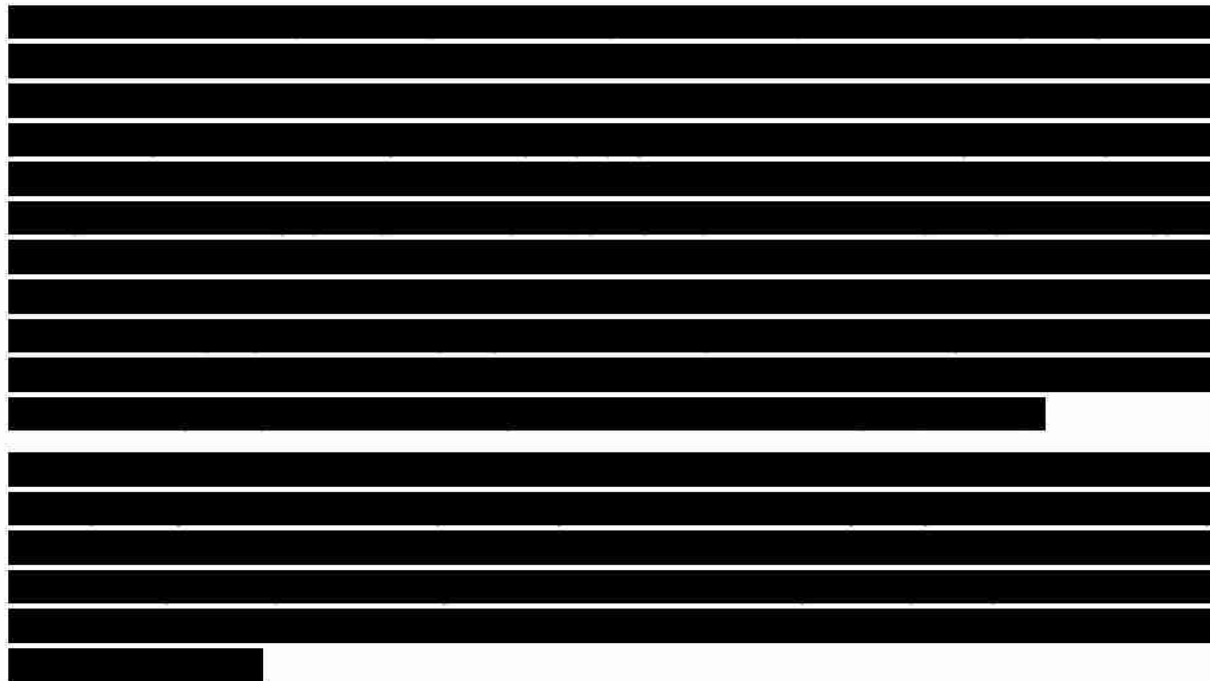
Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy EMPOWER-Lung 3. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z jakimkolwiek poziomem ekspresji PD-L1, bez zmiany w genie EGFR, aberracji ALK lub ROS1 (Gogishvilli 2022). W analizie klinicznej zostały również przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), udostępnionej przez Wnioskodawcę, dla porównania cemiplimabu z wybranymi komparatorami (AK 2024).

W badaniu EMPOWER-Lung 3 pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Drugorzędnymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oraz jakość życia oraz bezpieczeństwo. W analizie klinicznej w ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego cemiplimabem z przyjętymi w analizie komparatorami oraz w ramach metaanalizy sieciowej oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. Bezpieczeństwo w badaniu EMPOWER-Lung 3 oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, do którego zostali przypisani (N=466), bez względu na typ histologiczny NDRP i poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. Bezpieczeństwo leczenia cemiplimabem oraz komparatorów również oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*), bez względu na typ histologiczny NDRP oraz poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych. W ramach porównań pośrednich oraz metaanalizy sieciowej bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (Gogishvilli 2022, AK 2024).

Jak wskazują wyniki badania EMPOWER-Lung 3, leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z płasko- lub niepłaskonabłonkowym NDRP z potwierdzoną ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$  powoduje redukcję ryzyka zgonu o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,39; 0,78; p=bd), a redukcję ryzyka zgonu lub progresji choroby o 52% (HR=0,48; 95%CI: 0,36; 0,64; p=bd). Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) wg kryteriów RECIST 1.1 stwierdzono u 47,9% pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia ORR było istotnie statystycznie większe podczas leczenia cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z leczeniem wyłącznie chemioterapią (RR=2,11; 95%CI: 1,45; 3,06; p<0,001) (Gogishvilli 2022, AK 2024).

Podczas mediany 38,5 miesiąca obserwacji, leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia samą chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse event*, TRAE), TRAE prowadzącego do przerwania leczenia oraz TRAE prowadzącego do zgonu, z wyjątkiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAE o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,08; 2,30; p=0,018) oraz biegunki o jakimkolwiek stopniu

nasilenia (RR=3,19; 95%CI: 1,13; 8,97; p=0,028). W ramach fazy przedłużonej badania przedstawiono wyniki dla bezpieczeństwa dla kolejnych 24 miesięcy leczenia. Wyniki z 2-letniej obserwacji nie wykazały różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z leczeniem samą chemioterapią, wyjątek stanowiło wystąpienie biegunki (RR=3,43; 95%CI: 1,23; 9,61; p=0,019) oraz niedoczynność tarczycy (RR=4,09; 95%CI: 1,25; 13,32; p=0,020) (Gogishvilli 2022, AK 2024).



Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia (ang. *life year*, LY) oraz zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR).

## 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją planowano przeprowadzić analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). W toku analizy kosztowej nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

## 2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej [z PD-L1  $\geq 1\%$ , zgodnie z badaniem EMPOWER-Lung 3], wynosił 62 lata). Oceniana technologia wpływa na przeżycie

pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości jednego miesiąca oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

## 2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania EMPOWER-Lung 3. W ramach charakterystyki populacji określono proporcje kobiet, średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA), oszacowaną na potrzeby określenia dawek leków (EMPOWER-Lung 3: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

W modelu ekonomicznym wyniki analizy zostały zaprezentowane osobno dla subpopulacji z PD-L1 w przedziale 1-49% oraz osobno dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ . Zestawienie parametrów z podziałem na subpopulacje umieszczono w Tab. 2.

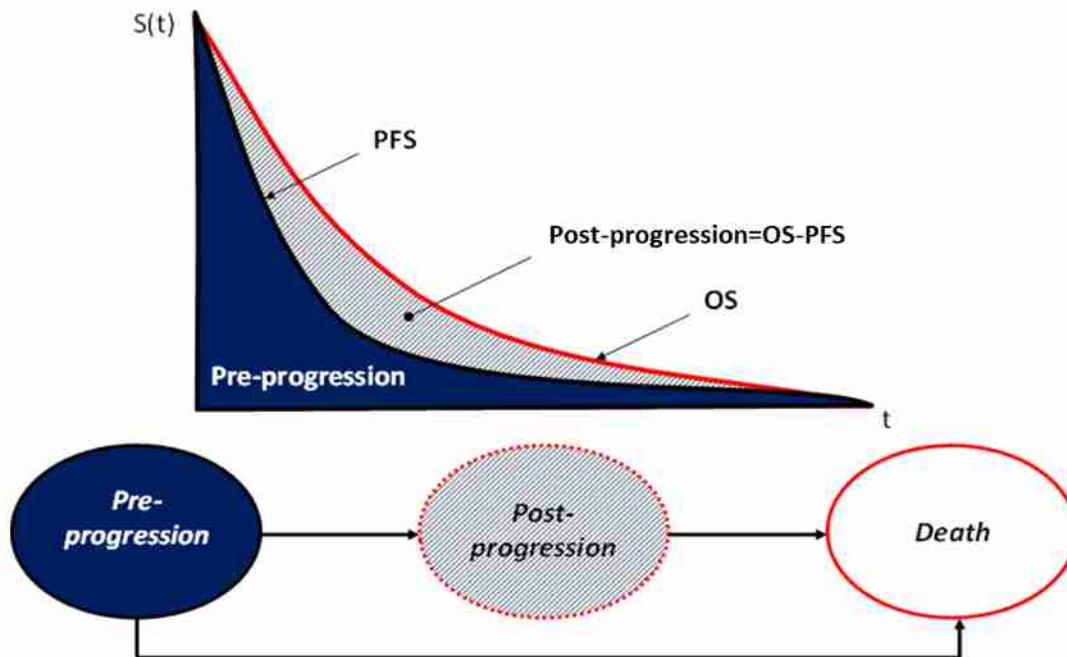
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie EMPOWER-Lung 3, z podziałem na subpopulacje w zależności od poziomu PD-L1 i podtypu raka).

Parametr	Wartość w modelu	Referencja
<b>Subpopulacja z PD-L1 w przedziale 1-49%</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Subpopulacja z PD-L1 <math>\geq 50\%</math></b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (AUC). Ogólną charakterystykę modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



Stan przed progresją obejmuje pacjentów, u których nie nastąpiła jeszcze progresja podczas leczenia podstawowego. Stan po progresji odzwierciedla odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji, ale pozostają przy życiu.

Pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia przed progresją, kiedy otrzymują terapię skojarzoną z cemiplimabem lub terapię odpowiednim komparatorem. Pozostają w tym stanie dopóki ich stan zdrowia jest stabilny albo odpowiadają na terapię. Odsetek pacjentów w stanie przed progresją zmniejsza się z czasem w zależności od specyficznych dla leczenia współczynników ryzyka, co odpowiada przebiegom krzywych PFS. Z biegiem czasu pacjenci przechodzą do stanu zdrowia po progresji, w którym otrzymują kolejną linię leczenia lub do zgonu. Wszyscy pacjenci (zarówno przed progresją, jak i po progresji) są zagrożeni zgonem. Odsetek pacjentów, którzy zmarli, będzie z czasem wzrastał w zależności od współczynników zgonu specyficznych dla leczenia, co odpowiada przebiegom krzywych OS. W dowolnym momencie różnica między odsetkiem pacjentów żyjących a odsetkiem pacjentów w stanie zdrowia przed progresją będzie stanowić odsetek pacjentów w stanie zdrowia po progresji. Proporcje pacjentów w określonych stanach zdrowia w każdym modelowanym cyklu są wykorzystywane do oszacowań kosztów, lat życia (ang. *life year*, LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Zgodnie z wytycznymi agencji NICE główną zaletą modelowania bazującego na obliczaniu pola pod krzywą przeżycia (AUC) jest to, że jest ono zgodne z punktami końcowymi obserwowanymi w badaniach klinicznych i pozwala uwzględnić zależność ryzyka występowania zdarzeń od czasu już od wejścia pacjenta do modelu (NICE DSU). Oznacza to bezpośrednie wykorzystanie danych o przebiegu krzywych PFS i OS, które zaobserwowano w badaniach, dzięki czemu też model jest intuicyjny i jednoznaczny w komunikacji.

## 2.6 Komparator

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto:

- dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%:
  - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
  - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
  - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ :
  - monoterapię pembrolizumabem,
  - monoterapię atezolizumabem,
  - monoterapię cemiplimabem.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $< 50\%$ , według najnowszych wytycznych klinicznych (PTOK 2022, NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023), rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych zalecane jest także stosowanie wnioskowanego cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023), atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023), schematu niwolumab + ipilimumab w skojarzeniu z chemioterapią lub bez chemioterapii (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz schemat tremelimumab + durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023).

W ramach immunoterapii I linii leczenia NDRP z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , według najnowszych wytycznych klinicznych (PTOK 2022, NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023) rekomendowana jest monoterapia pembrolizumabem. W większości odnalezionych wytycznych zalecane jest także stosowanie monoterapii atezolizumabem (NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023), monoterapii cemiplimabem (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023) oraz terapii pembrolizumabem skojarzonej z dwulekowym schematem chemioterapii (NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023).

Obecnie w Polsce pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” (Obwieszczenie MZ). Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6. w I linii leczenia NDRP należą:

- w przypadku mutacji w genie EGFR: afatynib (Giotrif®), dakomitynib (Vizimpro®), ozymertynib (Tagrisso®),
- w przypadku mutacji w genie ALK lub ROS1: kryzotynib (Xalkori®),



- w przypadku mutacji w genie ALK: alektynib (Alecensa®), cerytynib (Zykadia®), brygatynib (Alunbrig®),
- w przypadku mutacji w genie ROS1: entrektytib (Rozlytrek®),
- z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ :
  - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®), atezolizumab (Tecentriq®), cemiplimab (Libtayo®),
- z ekspresją PD-L1  $< 50\%$ :
  - w raku niepłaskonabłonkowym - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
  - w raku płaskonabłonkowym lub NOS (ang. *not otherwise specified*) - pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
  - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym - niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny.

Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce oraz wskazania wytycznych klinicznych wybrano szereg komparatorów (opisane na początku tego podrozdziału) w zależności od subpopulacji z ekspresją PD-L1. Zestawienie komparatorów wraz z ich uzasadnieniem klinicznym opisano w Tab. 3 (APD 2024).

Tab. 3. Zestawienie wybranych komparatorów (APD 2024).

Komparator	Uzasadnienie
Ekspresja PD-L1 $< 50\%$	
Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)
Pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)
Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)
Ekspresja PD-L1 $\geq 50\%$	
Monoterapia pembrolizumabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (PTOK 2022, NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)
Monoterapia atezolizumabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2023, NICE 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)
Monoterapia cemiplimabem	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2023, ASCO 2023, ESMO 2023)

Efektywność kliniczną komparatorów zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników udostępnionej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej, której wyniki opisane zostały w odpowiednim rozdziale analizy klinicznej (Rozdz. 4.6, AK 2024). Szczegółowy opis części klinicznej zaprezentowano w kolejnym rozdziale.

## 2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym określone zostały wyniki przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), czasu trwania leczenia (ang. *time on treatment*, ToT) oraz prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych. Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu (przed progresją, po progresji, zgon) szacowano metodą obliczania pola pod krzywą przeżycia (ang. *area under the curve*, AUC).

### 2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia

Z uwagi na brak danych klinicznych z bezpośredniego porównania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z wybranymi w analizie komparatorami, podstawę parametrów klinicznych stanowiły wyniki metaanalizy sieciowej, udostępnionej przez Wnioskodawcę. Komparatorem pośrednim, którego wyniki zgromadzono w ramieniu kontrolnym w randomizowanym badaniu EMPOWER-Lung 3, oraz który był wspólnym komparatorem w metaanalizie sieciowej, było ramię z chemioterapią (Gogishvilli 2022). Względne efekty leczenia wybranymi w niniejszej analizie komparatorami właściwymi zostały następnie zakotwiczone wobec komparatora pośredniego.

W celu ekstrapolacji na horyzont czasowy modelu wyników z krzywych PFS i OS dla ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 użyto siedmiu standardowych modeli parametrycznych (rozkład wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony gamma, gamma). [REDACTED]

Do wyboru odpowiednich modeli parametrycznych zastosowano kombinacje kryteriów walidacji technicznej i klinicznej, opisane szczegółowo w poniższych podrozdziałach (2.7.2 - 2.7.4). W skład kryteriów walidacji technicznej wchodziły: statystyczna dobroć dopasowania (oparta na ocenie kryterium AIC (ang. *Akaike information criteria*) oraz BIC (ang. *Bayesian information criterion*), wizualna ocena dopasowania, kompatybilność z wynikami NMA oraz bazowy model ustalony w ramach NMA. W ocenie statystycznej dobroci dopasowania im niższy AIC i BIC, tym lepsze dopasowanie modelu do obserwowanych danych. W ramach kryteriów walidacji klinicznej brano pod uwagę dane z zewnętrznej walidacji OS dla chemioterapii (w tym wyniki badań komparatorów z 5-letniego okresu obserwacji), związek pomiędzy PFS i OS (brak przecinania się krzywych) oraz dane o śmiertelności ogólnej w populacji (w modelu szacunki oparte o prognozowane krzywe OS nie mogą spaść poniżej współczynnika umieralności specyficznego dla wieku w populacji ogólnej).

W modelu ekonomicznym zaimplementowano ponadto alternatywne opcje modyfikacji ekstrapolacji efektów leczenia, które można zastosować do krzywych OS i PFS, niezależnie dla każdego komparatora. Należą do nich:

- kontynuacja efektu leczenia (w modelu: „*Extrapolation of HR trend*”), która oznacza, że ryzyko będzie ekstrapolowane w horyzoncie czasowym modelu;
- efekt zanikania leczenia (w modelu: „*Treatment waning effect*”), w którym ryzyko dla interwencji może ulegać „zanikaniu” w kierunku modelu parametrycznego ryzyka dla chemioterapii;
- utrzymanie ostatniego HR (w modelu: „*Last HR carried forward*”), w którym możliwe jest utrzymanie zmiennych w czasie współczynników ryzyka (HR) na stałym poziomie poza punktem czasowym zdefiniowanym przez użytkownika.

W scenariuszu podstawowym w modelu uwzględniono implementację w postaci kontynuacji efektu leczenia, uznając ją za najbardziej uniwersalną.

## 2.7.2 Modelowanie w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%

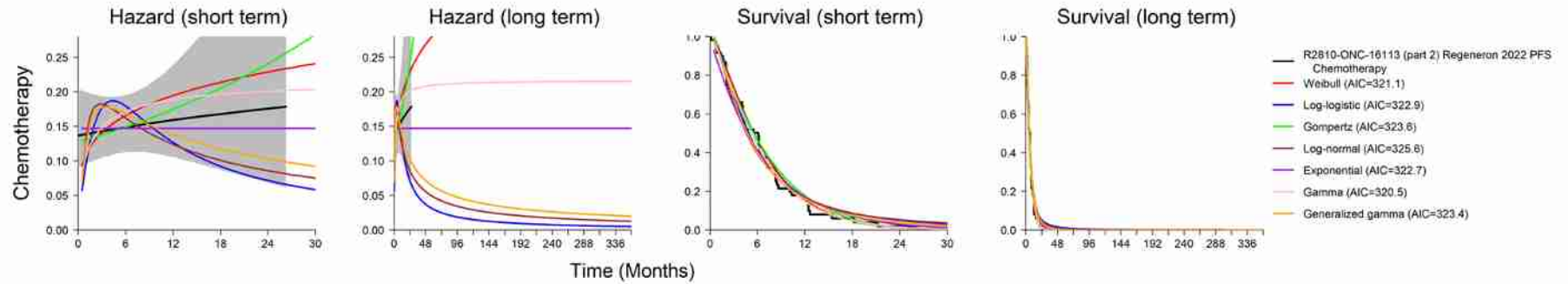
### 2.7.2.1 Przeżycie bez progresji (PFS)

Na Ryc. 2 zaprezentowano testowane modele parametryczne dopasowane do krzywej PFS ramienia kontrolnego (chemioterapii) z badania EMPOWER-Lung 3 (data odcięcia: czerwiec 2022 r.) oraz przebiegi zmian hazardu w czasie. Ocena wizualna wskazuje, że wszystkie rozkłady są w stanie zapewnić dobre dopasowanie do krzywej z badania. Z uwagi na fakt, że dane PFS są stosunkowo dojrzałe (PFS po 2 latach = 2%) wymagana jest minimalna ekstrapolacja, więc wszystkie rozkłady zapewniły podobne szacunki PFS w horyzoncie czasowym. Ocena przebiegu hazardu w czasie dla ramienia chemioterapii z badania wskazuje na trend rosnący, a najlepiej w to wpisują się rozkłady gamma, Gompertza i Weibulla.

Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 5. Zgodnie z oceną najlepsze dopasowanie zarówno według statystyk AIC, jak i BIC zapewnia rozkład gamma. Z wyjątkiem rozkładu log-normalnego wszystkie modele zapewniły dobre dopasowanie do danych z badania, uzyskując wynik AIC w granicach czterech punktów od najlepszego dopasowania i wynik BIC w granicach sześciu punktów od najlepszego dopasowania.

Do określenia względnych efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią, pembrolizumabem z chemioterapią oraz niwolumabem + ipilimumabem z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące zmiennego w czasie ilorazu ryzyka (HR) dla PFS. Wyniki z metaanalizy sieciowej przedstawiono w [REDACTED]. Aby pomóc w określeniu najlepiej dopasowanego modelu we wszystkich ramionach badania zsumowano wyniki kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach (Tab. 6). We wszystkich ramionach najlepiej dopasowane modele to log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Ryc. 2. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.



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

Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	322,71	324,82	3
Weibulla	321,05	325,28	2
Gompertza	323,64	327,86	6
Log-normalny	325,65	329,87	7
Log-logistyczny	322,91	327,14	4
<b>Gamma</b>	<b>320,46</b>	<b>324,69</b>	<b>1</b>
Uogólniony gamma	323,41	331,74	5

Tab. 6. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach.

Model	Łączne AIC z badań	Ocena modelu NMA
Weibulla	4 010,43	Nie brany pod uwagę
Log-logistyczny	<b>3 978,24</b>	Uwzględniany (najniższy AIC)
Gompertza	4 034,53	Nie brany pod uwagę
Log-normalny	<b>3 990,11</b>	Uwzględniany (trzeci najniższy AIC)
Gamma	4 000,68	Nie brany pod uwagę
Uogólniony gamma	<b>3 983,26</b>	Uwzględniany (drugi najniższy AIC)
Wykładniczy	4 036,30	Wykluczony

W ramach walidacji autorzy modelu przeprowadzili również oszacowania dwuletniego PFS we wszystkich ramionach leczenia dla każdego modelu i ocenili rozkłady pod kątem dokładności predykcyjnej. Model wykładniczy i model Gompertza w największym stopniu odpowiadały estymacji dwuletniego PFS z badania EMPOWER-Lung 3.

Biorąc pod uwagę kryteria techniczne i kliniczne, w tym wyniki dopasowania, ocenę wizualną przeżycia i hazardów oraz ocenę dokładności predykcyjnej modeli, ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem będzie rozkład **uogólniony gamma**, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowany będzie rozkład Gompertza. Na [ ] oraz [ ] przedstawiono odpowiednio ekstrapolację za pomocą modelu uogólnionego gamma i modelu Gompertza.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.7.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Na Ryc. 5 zaprezentowano testowane modele parametryczne dopasowane do krzywej OS ramienia kontrolnego (chemioterapii) z badania EMPOWER-Lung 3 (data odcięcia: czerwiec 2022 r.) oraz przebiegi zmian hazardu w czasie. Ocena wizualna wskazuje, że wszystkie rozkłady są w stanie zapewnić dobre dopasowanie do krzywej z badania. Ocena przebiegu hazardu w czasie dla ramienia chemioterapii z badania wskazuje na stały poziom, a najlepiej w to wpisują się rozkłady wykładniczy, gamma i Weibulla.

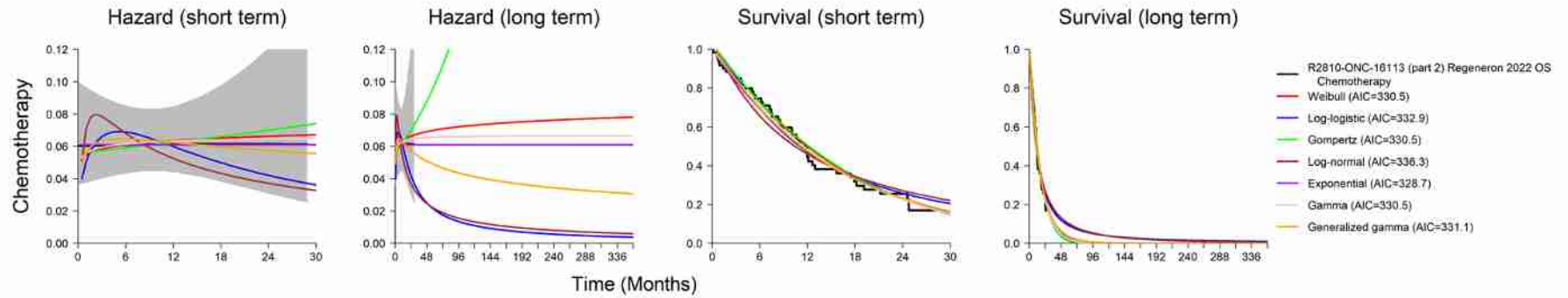
Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 7. Zgodnie z oceną najlepsze dopasowanie zarówno według statystyk AIC, jak i BIC zapewnia rozkład wykładniczy. Z wyjątkiem rozkładów log-normalnego i log-logistycznego wszystkie modele zapewniły dobre dopasowanie do danych z badania, uzyskując wynik AIC w granicach czterech punktów od najlepszego dopasowania i wynik BIC w granicach sześciu punktów od najlepszego dopasowania.

Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	328,66	330,77	1
Weibulla	330,45	334,68	2
Gompertza	330,46	334,69	3
Log-normalny	336,31	340,53	7
Log-logistyczny	332,91	337,13	6
Gamma	330,50	334,72	4
Uogólniony gamma	331,11	339,44	5

Do określenia względnych efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią, pembrolizumabem z chemioterapią oraz niwolumabem + ipilimumabem z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią wykorzystane wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące zmiennego w czasie ilorazu ryzyka (HR) dla OS. Wyniki z metaanalizy sieciowej przedstawiono w [REDACTED]. Aby pomóc w określeniu najlepiej dopasowanego modelu we wszystkich ramionach badania zsumowano wyniki kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach (Tab. 9). We wszystkich ramionach najlepiej dopasowane modele to Weibulla, gamma i uogólniony gamma.

Ryc. 5. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.



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



Tab. 9. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach.

Model	Łączne AIC z badań	Ocena modelu NMA
Wykładniczy	3 797,30	Nie brany pod uwagę
Weibulla	<b>3 795,74</b>	Uwzględniany (trzeci najniższy AIC)
Log-logistyczny	3 797,55	Nie brany pod uwagę
Gompertza	3 799,56	Wykluczony - przecięcie modelowanych krzywych
Log-normalny	3 824,05	Nie brany pod uwagę
Gamma	<b>3 794,95</b>	Uwzględniany (najniższy AIC)
Uogólniony gamma	<b>3 795,45</b>	Uwzględniany (drugi najniższy AIC)

W ramach walidacji autorzy modelu przeprowadzili również oszacowania pięcioletniego OS we wszystkich ramionach leczenia dla każdego modelu i ocenili rozkłady pod kątem dokładności predykcyjnej. Model log-normalny i log-logistyczny w największym stopniu odpowiadały estymacji pięcioletniego OS z badania EMPOWER-Lung 3.

Biorąc pod uwagę kryteria techniczne i kliniczne, w tym wyniki dopasowania, ocenę wizualną przeżycia i hazardów oraz ocenę dokładności predykcyjnej modeli, ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem będzie **rozkład gamma**, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowany będzie rozkład wykładniczy. Na [REDACTED] oraz [REDACTED] przedstawiono odpowiednio ekstrapolację za pomocą modelu gamma i modelu wykładniczego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

## 2.7.3 Modelowanie w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$

### 2.7.3.1 Przeżycie bez progresji (PFS)

Na Ryc. 8 zaprezentowano testowane modele parametryczne dopasowane do krzywej PFS (subpopulacja z PD-L1  $\geq 50\%$ ) ramienia kontrolnego (chemioterapii) z badania EMPOWER-Lung 3 (data odcięcia: czerwiec 2022 r.) oraz przebiegi zmian hazardu w czasie. Ocena wizualna wskazuje, że wszystkie rozkłady są w stanie zapewnić dobre dopasowanie do krzywej z badania. Ocena przebiegu hazardu w czasie dla ramienia chemioterapii z badania wskazuje, że najlepiej dopasowane do tego kształtu przebiegu będą rozkłady log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

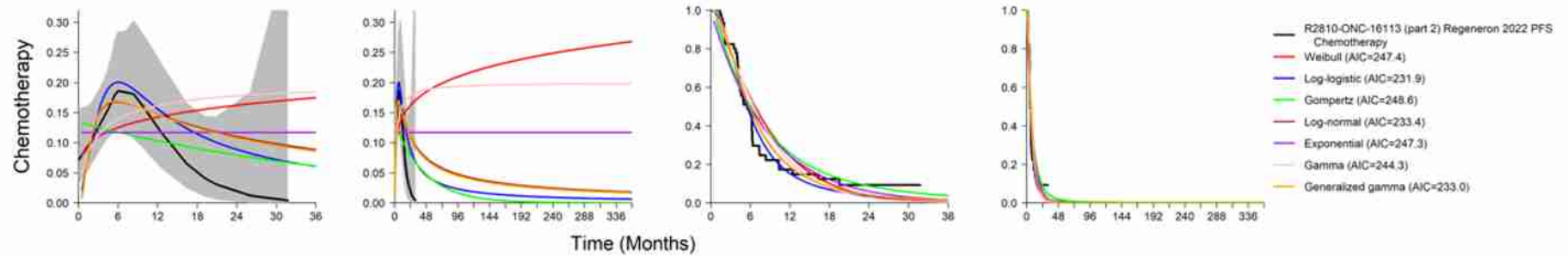
Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 10. Zgodnie z oceną najlepsze dopasowanie zarówno według statystyk AIC jak i BIC zapewnia rozkład log-logistyczny. Tylko trzy modele (log-logistyczny, uogólniony gamma, log-normalny) zapewniły dobre dopasowanie do danych z badania, uzyskując wynik AIC w granicach czterech punktów od najlepszego dopasowania i wynik BIC w granicach sześciu punktów od najlepszego dopasowania.

Do określenia względnych efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią oraz monoterapii (pembrolizumabem, atezolizumabem, cemiplimabem) w porównaniu z samą chemioterapią wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące zmiennego w czasie ilorazu ryzyka (HR) dla PFS. Wyniki z metaanalizy sieciowej przedstawiono w [REDACTED]. Aby pomóc w określeniu najlepiej dopasowanego modelu we wszystkich ramionach badania zsumowano wyniki kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach (Tab. 12). We wszystkich ramionach najlepiej dopasowane modele to log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Tab. 10. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	247,30	249,19	5
Weibulla	247,40	251,18	6
Gompertza	248,61	252,39	7
Gamma	244,33	248,11	4
Log-normalny	233,44	237,22	3
<b>Log-logistyczny</b>	<b>231,94</b>	<b>235,73</b>	<b>1</b>
Uogólniony gamma	233,02	236,81	2

Ryc. 8. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .



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

Tab. 12. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach.

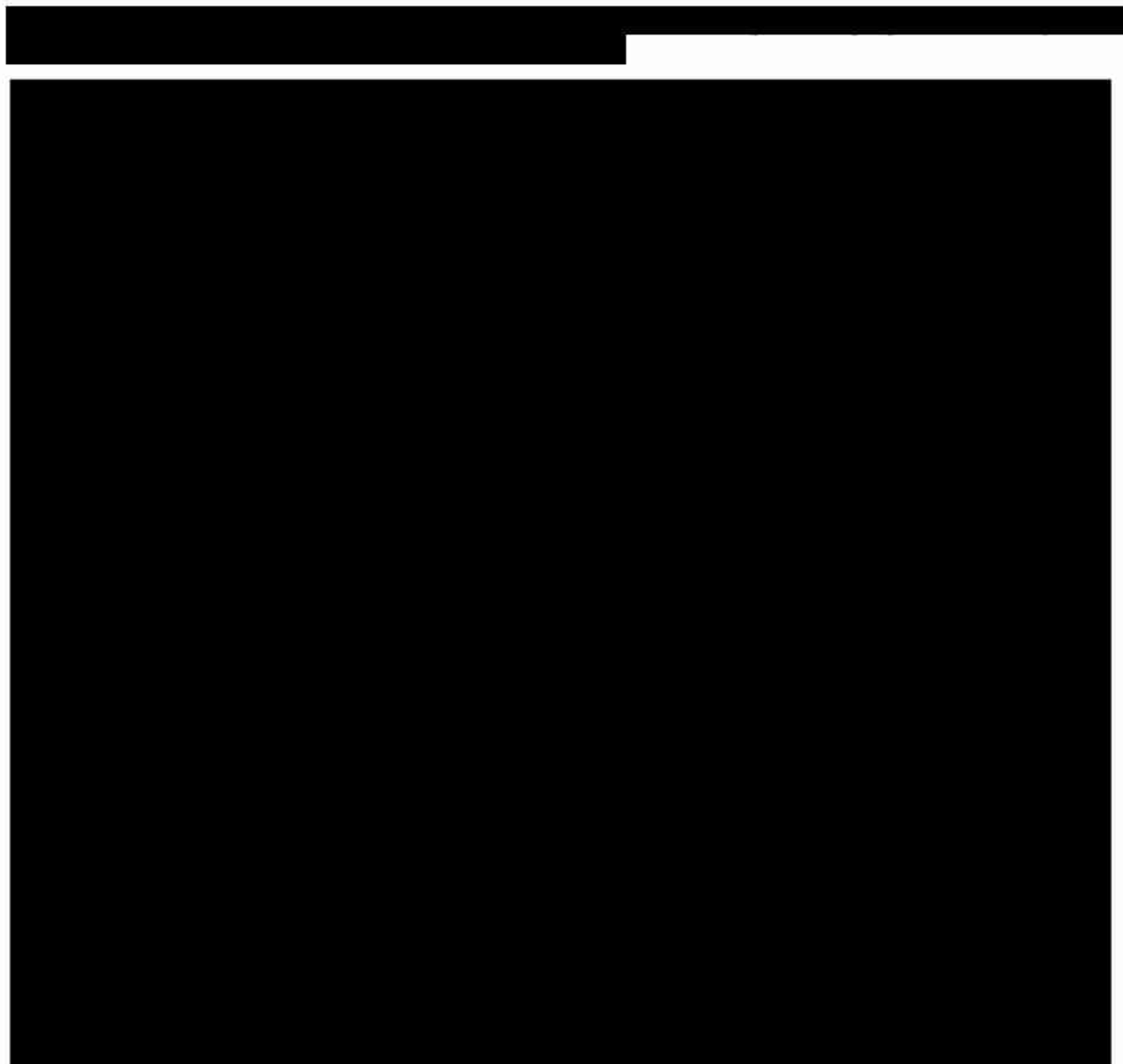
Model	Łączne AIC z badań	Ocena modelu NMA
Wykładniczy	13 481,79	Wykluczony
Weibulla	13 355,00	Nie brany pod uwagę
Gompertza	13 291,93	Nie brany pod uwagę
Log-normalny	<b>13 130,61</b>	Uwzględniany (drugi najniższy AIC)
Log-logistyczny	<b>13 085,74</b>	Uwzględniany (najniższy AIC)
Gamma	13 359,83	Nie brany pod uwagę
Uogólniony gamma	<b>13 133,77</b>	Uwzględniany (trzeci najniższy AIC)

W ramach walidacji autorzy modelu przeprowadzili również oszacowania dwuletniego PFS we wszystkich ramionach leczenia dla każdego modelu i ocenili rozkłady pod kątem dokładności predykcyjnej. Model log-logistyczny i model log-normalny w największym stopniu odpowiadały estymacji dwuletniego PFS z badania EMPOWER-Lung 3.

Biorąc pod uwagę kryteria techniczne i kliniczne, w tym wyniki dopasowania, ocenę wizualną przeżycia i hazardów oraz ocenę dokładności predykcyjnej modeli, ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem będzie rozkład **log-logistyczny**, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowany będzie rozkład uogólniony gamma. Na [ ] oraz [ ] przedstawiono odpowiednio ekstrapolację za pomocą modelu log-logistycznego i modelu uogólnionego gamma.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



### 2.7.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

Na Ryc. 11 zaprezentowano testowane modele parametryczne dopasowane do krzywej OS (subpopulacja z PD-L1  $\geq 50\%$ ) ramienia kontrolnego (chemioterapii) z badania EMPOWER-Lung 3 (data odcięcia: czerwiec 2022 r.) oraz przebiegi zmian hazardu w czasie. Ocena wizualna wskazuje, że wszystkie rozkłady są w stanie zapewnić dobre dopasowanie do krzywej z badania. Ocena przebiegu hazardu w czasie dla ramienia chemioterapii z badania wskazuje na trend rosnący, a najlepiej w to wpisuje się rozkład Gompertza.

Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 13. Zgodnie z oceną najlepsze dopasowanie zarówno według statystyk AIC, jak i BIC zapewnia rozkład log-normalny. Z wyjątkiem rozkładów wykładniczego i Gompertza wszystkie modele zapewniły dobre dopasowanie do danych z badania, uzyskując wynik AIC w granicach czterech punktów od najlepszego dopasowania i wynik BIC w granicach sześciu punktów od najlepszego dopasowania.

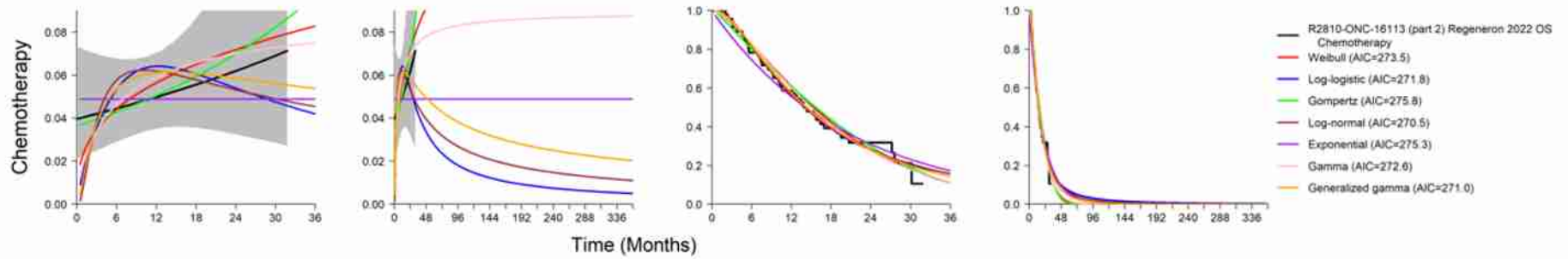
Tab. 13. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .

Model	AIC	BIC	AIC/BIC ranking
Wykładniczy	275,30	277,19	6
Weibulla	273,49	277,27	5
Gompertza	275,81	279,59	7
Gamma	272,59	276,38	4
<b>Log-normalny</b>	<b>270,55</b>	<b>274,33</b>	<b>1</b>
Log-logistyczny	271,85	275,63	3
Uogólniony gamma	271,03	274,81	2

Do określenia względnych efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego cemiplimabem z chemioterapią oraz monoterapii (pembrolizumabem, atezolizumabem, cemiplimabem) w porównaniu z samą chemioterapią wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dotyczące zmiennego w czasie ilorazu ryzyka (HR) dla OS. Wyniki z metaanalizy sieciowej przedstawiono w [REDACTED]. Aby pomóc w określeniu najlepiej dopasowanego modelu we wszystkich ramionach badania zsumowano wyniki kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach (Tab. 15). We wszystkich ramionach najlepiej dopasowane modele to model log-logistyczny, uogólniony gamma i log-normalny.



Ryc. 11. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .



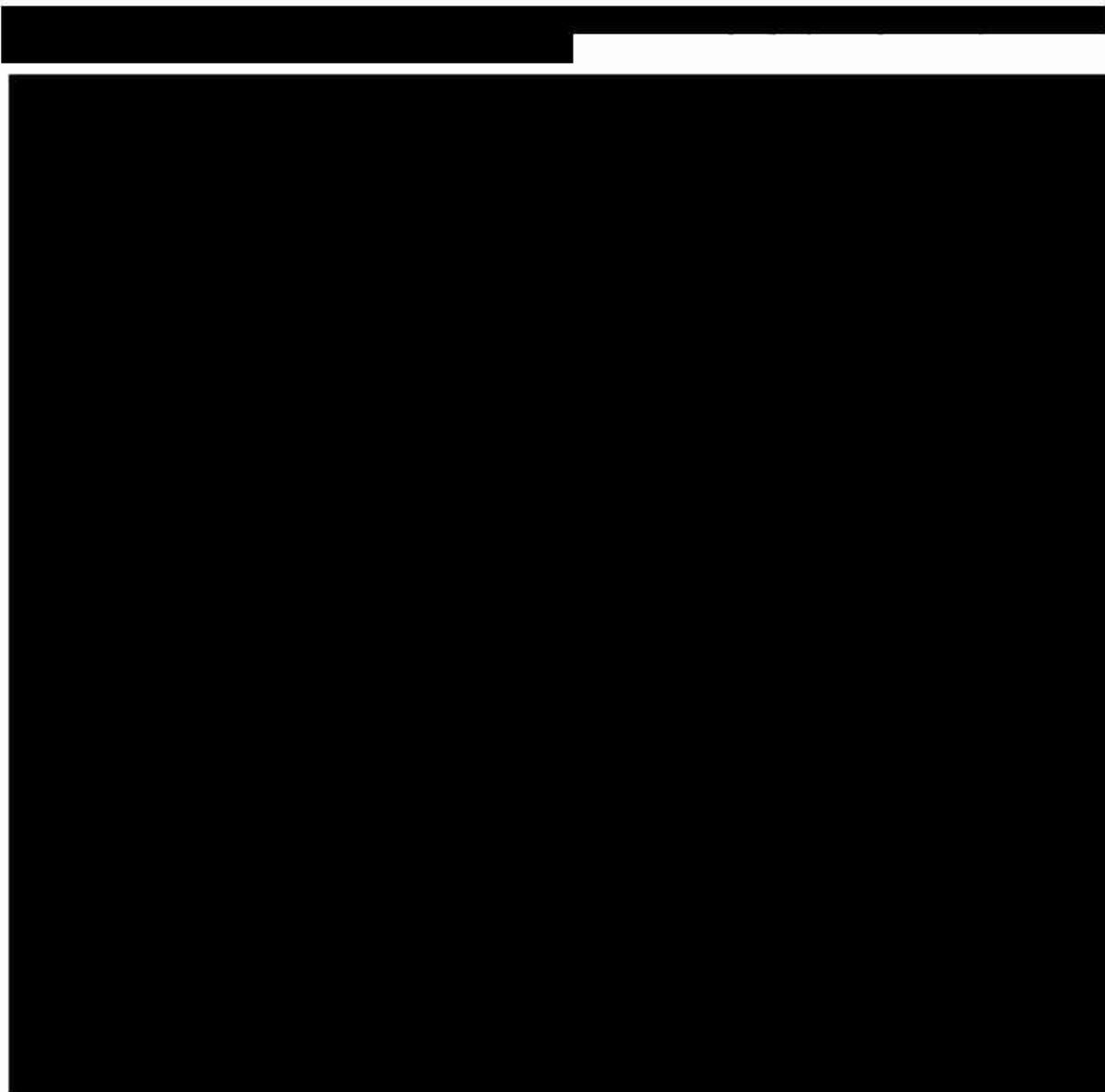
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

Tab. 15. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach.

Model	Łączne AIC z badań	Ocena modelu NMA
Wykładniczy	13 619,06	Wykluczony
Weibulla	13 588,87	Nie brany pod uwagę
Gompertza	13 545,11	Wykluczony - przecięcie modelowanych krzywych
Log-normalny	<b>13 525,17</b>	Uwzględniany (trzeci najniższy AIC)
Log-logistyczny	<b>13 508,09</b>	Uwzględniany (najniższy AIC)
Gamma	13 599,61	Nie brany pod uwagę
Uogólniony gamma	<b>13 515,45</b>	Uwzględniany (drugi najniższy AIC)

W ramach walidacji autorzy modelu przeprowadzili również oszacowania pięcioletniego OS we wszystkich ramionach leczenia dla każdego modelu i ocenili rozkłady pod kątem dokładności predykcyjnej. Model log-normalny, log-logistyczny i wykładniczy w największym stopniu odpowiadały estymacji pięcioletniego OS z badania EMPOWER-Lung 3.

Biorąc pod uwagę kryteria techniczne i kliniczne, w tym wyniki dopasowania, ocenę wizualną przeżycia i hazardów oraz ocenę dokładności predykcyjnej modeli, ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem będzie **rozkład log-logistyczny**, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowany będzie rozkład uogólniony gamma. Na Ryc. 12 oraz Ryc. 13 przedstawiono odpowiednio ekstrapolację za pomocą modelu gamma i modelu wykładniczego.

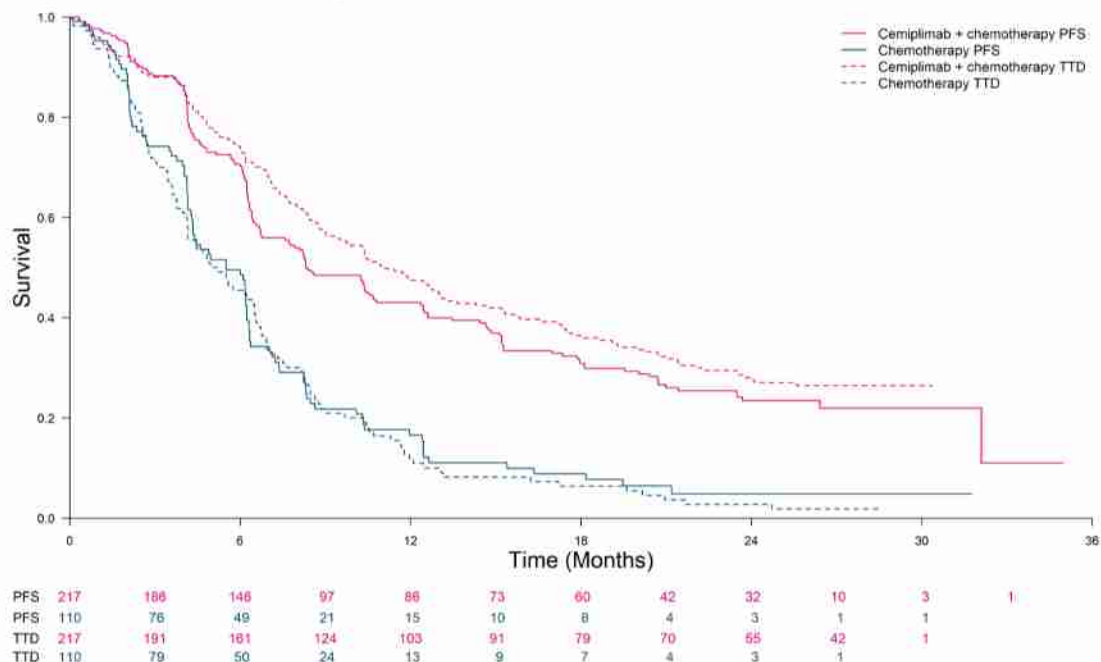




## 2.7.4 Czas do zakończenia leczenia

W modelu założono, że przebieg czasu do zakończenia leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) będzie tożsamy z przebiegiem krzywej PFS, z uwagi na podobieństwo obu przebiegów w badaniu EMPOWER-Lung 3, zarówno dla ramienia cemiplimabu z chemioterapią, jak i dla ramienia samej chemioterapii (Ryc. 14).

Ryc. 14. Porównanie przebiegów krzywych PFS i TTD dla ramienia cemiplimabu z chemioterapią oraz ramienia samej chemioterapii w badaniu EMPOWER-Lung 3 (subpopulacja z PD-L1  $\geq 1\%$ , data odcięcia: czerwiec 2022 r.).



W modelu ekonomicznym zaimplementowano również opcję, w której użytkownik może wprowadzić odpowiednie HR do przebiegów PFS, tym samym modelując oddzielne TTD. Oprócz powyższych metod, użytkownik może również wprowadzić w modelu maksymalny czas trwania leczenia dla każdej interwencji.

## 2.7.5 Zdarzenia niepożądane

W analizie ekonomicznej zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które występowały u  $\geq 5\%$  pacjentów w dowolnej grupie leczenia w ramach badań uwzględnionych w ocenie parametrów klinicznych. Częstości zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 1\%$  i dowolnej histologii zestawiono w Tab. 16.

## 2.7.6 Ryzyko zgonu

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Aneksie 7.3.

Tab. 16. Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Zdarzenia niepożądane	Cemiplimab + chemioterapia*	Chemioterapia*	Pembrolizumab + chemioterapia**	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia***	Cemiplimab (Sezer 2021)	Pembrolizumab (De Castro 2022)	Atezolizumab (Jassem 2021)
Anemia	<b>10,90%</b>	<b>6,54%</b>	<b>17,65%</b>	<b>5,87%</b>	3,38%	0,63%	1,75%
Zmęczenie	2,88%	0,65%	<b>6,38%</b>	2,51%	1,13%	0,47%	1,05%
Neutropenia	<b>6,41%</b>	<b>5,88%</b>	<b>19,46%</b>	<b>6,98%</b>	0,56%	0,16%	0,70%
Trombocyto-penia	3,21%	1,31%	<b>8,48%</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,35%

Pogrubione częstości co najmniej 5%. \*Badanie EMPOWER-Lung 3 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym); \*\*KEYNOTE-189, KEYNOTE-407; \*\*\*CM9LA.

## 2.8 Koszty

### 2.8.1 Koszty leków

#### 2.8.1.1 Koszty Libtayo®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR, i rearanzacji w genach ALK lub ROS1, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Treść proponowanego zapisu do programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2024).

Cemiplimab na dzień 1. kwietnia 2024 r. jest refundowany w ramach grupy limitowej „1231.0, Cemiplimab” w programach lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.88. „Leczenie pacjentów chorych na raka podstawnokomórkowego skóry (ICD-10: C44)”,
- B.125. „Leczenie pacjentów chorych na kolczystokomórkowego raka skóry (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92)”.

W związku z powyższym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej cemiplimabu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Libtayo®:

- 1 fiolka 7 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg.

Wnioskowana cena zbytu netto cemiplimabu (Libtayo®) wynosi 17 170,00 PLN (Tab. 17).



Tab. 17. Koszty cemiplimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
<b>Bez RSS</b>							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 350 mg	17 170,00	18 200,20	19 656,22	19 656,22	bezpłatny	350	56,16
<b>Z RSS</b>							
koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 350 mg			■		■	■	■



Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka produktu leczniczego Libtayo® u osób dorosłych to 350 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Libtayo®).

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Libtayo® do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Libtayo®). W scenariuszu podstawowym przyjęto, że czas trwania leczenia (TTD) będzie odpowiadał czasowi do progresji choroby (PFS) (por. Rozdz. 2.7.4). Założenie to oparto na podobieństwie prawdopodobieństw przeżycia (TTD i PFS) w czasie w badaniu EMPOWER-Lung 3 zarówno w przypadku cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią, jak i samej chemioterapii. Przebiegi te zaprezentowano na Ryc. 14 w Rozdz. 2.7.4).

### 2.8.1.2 Koszty chemioterapii w leczeniu skojarzonym

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie cemiplimabu (Libtayo®) stosowanego w leczeniu skojarzonym z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny. W badaniu klinicznym EMPOWER-Lung 3 pacjenci stosowali cztery cykle chemioterapii oraz pemetrekseid w ramach leczenia podtrzymującego (do wystąpienia progresji choroby). Rozkład poszczególnych rodzajów stosowanej chemioterapii i dawkowanie w modelu ekonomicznym oparto o rozkład i dawkowanie chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3. Szczegółowo opisano to w Tab. 18.

Średnie koszty za mg poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie komunikatu NFZ o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r (DGL 2024). Koszty oszacowano biorąc pod uwagę dane z okresu ostatnich 12 miesięcy (por. Tab. 19).

Do oszacowania odpowiedniej dawki chemioterapii wykorzystano dane o średniej masie ciała oraz średniej powierzchni ciała zaobserwowane w badaniu EMPOWER-Lung 3 dla odpowiedniej subpopulacji pacjentów (w zależności od poziomu ekspresji PD-L1).

### 2.8.1.3 Koszty komparatorów

Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto:

- dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%:
  - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekseidem i pochodną platyny,
  - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
  - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ :
  - monoterapię pembrolizumabem,
  - monoterapię atezolizumabem,
  - monoterapię cemiplimabem.

Tab. 18. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3.

	Cemi + Pem + Cis	Cemi + Pem + Carbo	Cemi + Pak + Cis	Cemi + Pak + Carbo
EMPOWER-Lung 3 w populacji z PD-L1 $\geq$ 1%, niezależnie od histologii raka	8%	37%	18%	37%

Carbo: karboplatyna, Cemi: cemiplimab, Cis: cisplatyna, Pak: paklitaksel, Pem: pemetreksed

Tab. 19. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	do progresji	0,4091	DGL 2024
paklitaksel	200 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,3460	DGL 2024
cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,4810	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,2089	DGL 2024

### 2.8.1.3.1 Koszty monoterapii (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) - w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania monoterapii pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Zgodnie z ChPL Keytruda® zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych z NDRP to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Keytruda®). W modelu ekonomicznym przyjęto dawkowanie 200 mg co 3 tyg., aby zachować spójność z okresem dawkowania cemiplimabu (co 3 tygodnie). Zgodnie z ChPL Tecentriq® zalecana dawka atezolizumabu u osób dorosłych z NDRP to albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie (ChPL Tecentriq®). W modelu ekonomicznym przyjęto dawkowanie 1200 mg co 3 tyg., aby również zachować spójność z okresem dawkowania cemiplimabu (co 3 tygodnie). Dawkowanie cemiplimabu w monoterapii jest takie jak w leczeniu skojarzonym, tj. 350 mg co 3 tygodnie, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut (ChPL Libtayo®).

Wszystkie leki z opisanych monoterapii powinno się podawać do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Keytruda®, ChPL Tecentriq®, ChPL Libtayo®). W modelu ekonomicznym założono, że pacjenci stosujący monoterapie będą je stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTD (czasu do zakończenia leczenia) odpowiadającej przebiegowi krzywej PFS z ramienia chemioterapii w badaniu EMPOWER-Lung 3. Przebieg ten zaprezentowano na Ryc. 14.

Średni koszty za mg pembrolizumabu i atezolizumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za okres IV kwartału 2023 r. oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2023 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2023).

Do oszacowania liczby rozliczonych mg pembrolizumabu wykorzystano dane z siedmiu PL, w których jest on refundowany (Tab. 20).

Średni koszt NFZ za mg pembrolizumabu oszacowano w Tab. 21. Do oszacowania liczby rozliczonych mg atezolizumabu wykorzystano dane z dwóch PL, w których jest on refundowany (Tab. 22). Średni koszt NFZ za mg atezolizumabu oszacowano w Tab. 23. Koszt za mg cemiplimabu w monoterapii przyjęto jako tożsamy koszt z kosztem wnioskowanej interwencji.

Tab. 20. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	120 953
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	5 482 568
B.09.	Leczenie chorych na raka piersi	626 090
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	27 094

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.52.	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	408 163
B.58.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka	54 095
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	1 309 777
SUMA		8 028 741

Tab. 21. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2023 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
8 028 741	556 902 519,73	69,36

Tab. 22. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.05.	Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego	1 917 167
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	12 816 770
SUMA		6 388 134

Tab. 23. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
14 733 937	122 689 282,26	8,33

### 2.8.1.3.2 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny - w raku niepłaskonabłonkowym, z ekspresją PD-L1 <50%

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <50% w raku niepłaskonabłonkowym w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny. Dawkowanie pembrolizumabu jak i chemioterapii zostało opisane w poprzednich rozdziałach (por. 2.8.1.2 i 2.8.1.3.1). Założono w modelu ekonomicznym, że udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii będzie odpowiadał udziałowi schematów chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w terapii skojarzonej z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 (por. Tab. 18). Ponieważ wyniki niniejszej analizy przedstawiono dla populacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i niezależnie od histologii raka udział poszczególnych terapii skojarzonych pembrolizumabu (w zależności histologii raka) prezentował się jak w Tab. 24.

### 2.8.1.3.3 Koszty pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną - w raku płaskonabłonkowym lub NOS, z ekspresją PD-L1 <50%

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <50% w raku płaskonabłonkowym lub NOS w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną. Dawkowanie pembrolizumabu jak i chemioterapii zostało opisane w poprzednich rozdziałach (por. 2.8.1.2 i 2.8.1.3.1). Założono w modelu ekonomicznym, że udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii będzie odpowiadał udziałowi schematów chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w terapii skojarzonej z chemioterapią w badaniu EMPOWER-Lung 3 (por. Tab. 18). Ponieważ wyniki niniejszej analizy przedstawiono dla populacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i niezależnie od histologii raka udział poszczególnych terapii skojarzonych pembrolizumabu (w zależności histologii raka) prezentował się jak w Tab. 24.

Tab. 24. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramach komparatora pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną.

	Pembro + Pem + Cis	Pembro + Pem + Carbo	Pembro + Pak + Carbo
Założenie w modelu na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3	8,0%	37,2%	54,8%

Carbo: karboplatyna, Cis: cisplatyna, Pak: paklitaksel, Pembro: pembrolizumab, Pem: pemetreksed

### 2.8.1.3.4 Koszty niwolumabu, ipilimumabu i chemioterapii

Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 <50% w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w I linii leczenia program lekowy B.06. przewiduje możliwość zastosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny. Zgodnie z ChPL niwolumabu zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut co 6 tygodni oraz chemioterapią opartą na pochodnych platyny podawaną co 3 tygodnie. Po zakończeniu 2 cykli chemioterapii leczenie należy kontynuować, podając 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z 1 mg/kg mc. ipilimumabu co 6 tygodni (ChPL Opdivo®).

Zgodnie z ChPL Opdivo® niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią powinno się podawać do momentu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 24 miesięcy u pacjentów, u których nie stwierdzono progresji choroby. Takie ograniczenia zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym. Wobec braku innych danych założono w modelu ekonomicznym, że rozkład poszczególnych rodzajów stosowanej chemioterapii i dawkowanie będą spójne z rozkładem i dawkowaniem chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3. Szczegółowo opisano to w Tab. 25.

Tab. 25. Udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem i chemioterapią.

	Niwo + Ipi + Pem + Cis	Niwo + Ipi + Pem + Carbo	Cemi + Pak + Carbo
Założenie tożsame z rozkładem chemioterapii w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3	8%	37%	55%

Średni koszty niwolumabu i ipilimumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za okres IV kwartału 2023 r. oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2023 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2023). Do oszacowania liczby rozliczonych mg niwolumabu wykorzystano dane z ośmiu PL, w których jest on refundowany (Tab. 26). Średni koszt NFZ za mg niwolumabu oszacowano w Tab. 27. Do oszacowania liczby rozliczonych mg ipilimumabu wykorzystano dane z pięciu PL, w których jest on refundowany (Tab. 28). Średni koszt NFZ za mg ipilimumabu oszacowano w Tab. 29.

Tab. 26. Oszacowanie liczby rozliczonych mg niwolumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	86 938
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 442 915
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	3 204 620
B.52.	Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	439 332
B.58.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka przetyku i żołądka	180 723
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	4 489 696
B.77.	Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina	193 963
B.141	Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym	160
SUMA		4 897 885

Tab. 27. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji niwolumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
12 038 187	460 554 261,86	38,26

Tab. 28. Oszacowanie liczby rozliczonych mg ipilimumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.04.	Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	12 955
B.06.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	121 364
B.10.	Leczenie pacjentów z rakiem nerki	90 640
B.58.	Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka	418
B.59.	Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	303 600

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
	SUMA	528 978

Tab. 29. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji ipilimumabu (DGL 2023).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2023 [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
528 978	65 056 891,08	122,99

## 2.8.2 Koszty podania

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku Libtayo® w ramach programu lekowego, jako koszty jego podania wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii w pierwszym dniu cyklu leczenia (21 dni) uwzględniono koszty rozliczane w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. W Tab. 30 oszacowano koszty świadczenia (Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.).

Z uwagi na fakt, że komparatory uwzględnione w analizie ekonomicznej są refundowane w PL B.06, koszty podania dla tych schematów leczenia również rozliczane będą jako świadczenie „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (Tab. 30).

Tab. 30. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72

## 2.8.3 Koszty diagnostyki i monitorowania w PL

Zarówno terapia lekiem Libtayo® w skojarzeniu z chemioterapią, jak i pozostałymi komparatorami będzie refundowana w ramach tego samego programu lekowego B.06. Biorąc to pod uwagę, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL będą określone ryczałtem rocznym za diagnostykę w PL B.06. (Tab. 31). W sc. analizie wrażliwości przetestowano różniące się wyceny kosztów w zakresie +/- 10% wartości w sc. podstawowym.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń PL B.06 nie uwzględnia się kwalifikacji do PL i weryfikacji jego skuteczności, również dla szacowania kosztów terapii lekiem Libtayo® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Tab. 31. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.06. (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00

## 2.8.4 Koszty kolejnej linii leczenia

Po progresji w leczeniu pierwszej linii (cemiplimabem w terapii skojarzonej lub komparatorami) zaimplementowano w modelu koszty leczenia w kolejnej linii terapii. O rodzaju terapii zdecydowano biorąc pod uwagę zapisy PL B.06., wytyczne kliniczne (w tym PTOK 2022) oraz dane kliniczne zamieszczone w modelu ekonomicznym, przygotowane na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 (Obwieszczenie MZ, PTOK 2022, APD 2024, EMPOWER-Lung 3).

Leczenie zaawansowanego NDRP w kolejnej linii leczenia ma charakter paliatywny. Z uwagi na zastosowane w pierwszej linii schematy lub monoterapie w postaci immunoterapii nie brano pod uwagę możliwości zastosowania niwolumabu lub atezolizumabu, zgodnie z zapisami PL B.06. Zdecydowano się natomiast uwzględnić chemioterapie w postaci monoterapii, których częstość stosowania została określona na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 u pacjentów po wystąpieniu progresji i przerwaniu leczenia aktywnego, w populacji niezależnie od poziomu PD-L1 i histologii raka. Dla wszystkich analizowanych komparatorów założono, że struktura kolejnej linii leczenia będzie tożsama ze strukturą po leczeniu skojarzonym z cemiplimabem (wg EMPOWER-Lung 3). Opis kolejnej linii zestawiono w Tab. 33.

W ramach kosztów leczenia kolejnej linii zostały również uwzględnione koszty podania leków. Jako koszt podania chemioterapii uwzględniono świadczenie Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków” (Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.). Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 32.

Tab. 32. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00



Tab. 33. Rodzaje chemioterapii w kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 w populacji niezależnej od poziomu PD-L1 i histologii raka.

Chemioterapie	Cemiplimab + chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia	Niwolumab + ipilimumab + chemioterapia	Cemiplimab	Pembrolizumab	Atezolizumab
docetaksel	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%	4,5%
karboplatyna	5,4%	5,4%	5,4%	5,4%	5,4%	5,4%
cisplatyna	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%
gemcytabina	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%	3,5%
paklitaksel	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%	3,2%
pemetreksed	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%	1,9%

Tab. 34. Koszty substancji czynnych w ramach chemioterapii w kolejnej linii leczenia.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,8079	DGL 2024
karboplatyna	750 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,2089	DGL 2024
cisplatyna	75 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,4810	DGL 2024
gemcytabina	1250 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,0465	DGL 2024
paklitaksel	200 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	4	0,3460	DGL 2024
pemetreksed	500 mg/m <sup>2</sup>	dożylnie	1 x na 3 tyg.	do progresji	0,4091	DGL 2024

## 2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu ekonomicznym zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły w badaniach klinicznych uwzględnionych w metaanalizie sieciowej z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion. Z uwagi na fakt, że tylko w badaniu EMPOWER-Lung 3 odnotowano zdarzenia niepożądane w zależności od poziomu PD-L1 zdecydowano się przyjąć założenie, że zarówno dla ramienia z cemiplimabem, jak i dla pozostałych komparatorów częstości zdarzeń niepożądanych będą pochodziły z populacji niezależnej od poziomu PD-L1 oraz niezależnie od histologii raka.

W przypadku terapii skojarzonej z cemiplimabem i samej chemioterapii częstości zdarzeń niepożądanych pochodziły z raportu badania klinicznego EMPOWER-Lung 3 (EMPOWER Lung 3). Dla komparatorów częstości zdarzeń niepożądanych zostały oszacowane na podstawie wyników badań KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 (pembrolizumab + chemioterapia) oraz CM9LA (niwolumab + ipilimumab + chemioterapia) (KEYNOTE-189, KEYNOTE-407, CM9LA). W Tab. 16 przedstawiono częstości zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych ramion analizy.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2022) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 35). Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany jest jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

Tab. 35. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji	0,00 zł
Neutropenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł
Trombocytopenia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł

## 2.8.6 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 36) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2020 roku (Hospicjum 2020). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominięto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz taryfikacji świadczeń wg AOTMiT (Tab. 37).

Tab. 36. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2020	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2020 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	59 567	818	73	89%	4 101,87
Opieka stacjonarna	7 455	257	29	11%	9 940,04
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					4 751,26

\* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 37. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 41/2024/DSOZ ujedn.).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	6,10 zł	342,76
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,00 zł	56,19

## 2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W modelu ekonomicznym zostały zaimplementowane użyteczności dla stanu zdrowia przed progresją oraz stanu po progresji. W scenariuszu podstawowym użyteczności pochodziły z wyniku mapowania rezultatów kwestionariusza EORTC QLQ-C30, uzyskanych z badania EMPOWER-Lung 3, do wyniku według kwestionariusza EQ-5D-3L, przy użyciu algorytmu mapowania opisanego w Longworth 2014 oraz z zastosowaniem taryfy dla Wielkiej Brytanii (Longworth 2014, Dolan 1997).

W modelu ekonomicznym założono tzw. modelowanie średnich (Tab. 38).

W modelowaniu uwzględniono również podejście prostej średniej zamiast średniej modelowanej (sc. wrażliwości).

W badaniu EMPOWER-Lung 3 zbierano dane o ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C330 oraz EORTC QLQLC13, przy czym pierwszy z nich został opracowany dla pacjentów z rakiem, drugi zaś dla pacjentów z rakiem płuca. Aby oszacować użyteczności w stanie przed progresją i po progresji należało zmapować wyniki uzyskane z kwestionariuszy użytych w badaniu do wyników kwestionariusza EQ-5D i uwzględnić normy dla populacji. Autorzy modelu przeprowadzili wyszukiwanie

najkorzystniejszego algorytmu mapowania, i na tej podstawie został wybrany algorytm opisany w Longworth 2014, uznany jako ten generujący najmniejsze błędy predykcyjne.

W modelu ekonomicznym zbadano dwa podejścia do szacowania użyteczności: 1) liniowe modele efektów mieszanych, i 2) proste średnie. Chociaż oba podejścia zostały zaimplementowane w modelu, modele liniowe z efektami mieszanymi są lepiej przygotowane pod kątem powtarzanych pomiarów (tj. umożliwiają włączenie wszystkich zebranych danych) i dlatego zostały wybrane w sc. podstawowym. Aby wykorzystać wszystkie zebrane dane w badaniu brano pod uwagę wyniki oceny jakości życia w populacji ITT badania, tj. niezależnie od poziomu PD-L1 i histologii raka. Pozwoliło to zwiększyć próbę badaną, w szczególności do lepszego oszacowania wyników w stanie zdrowia po progresji, gdzie obserwacje były ograniczone.

Dla użyteczności w stanach zdrowia przed i po progresji zaimplementowano dodatkowo w modelu ekonomicznym korektę użyteczności w oparciu o wiek w horyzoncie czasowym modelowania, aby użyteczność wyjściowa była zmienna nie zaburzając tym samym przyrostowych wyników QALY. Zastosowano zatem model korygujący, w którym wykorzystano użyteczności w populacji generalnej Polski (Golicki 2021).

Model ekonomiczny uwzględnia również zmniejszenie użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych (Tab. 39). Autorzy modelu w wyniku przeglądu literatury odnaleźli dekrementy użyteczności specyficzne dla wystąpienia uwzględnianych w analizie zdarzeń niepożądanych. Założono przy tym, że zdarzenie będzie trwało 30 dni, a zmniejszenie QALY nastąpi jednorazowo w pierwszym cyklu analizy.

Tab. 38. Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji.

Stan zdrowia		
Przed progresją		
Po progresji		

SD odchylenie standardowe

Tab. 39. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Oszacowane zmniejszenie QALY	Referencja
Anemia	-0,0900	-0,007	Beusterien 2010
Zmęczenie	-0,0735	-0,006	Nafees 2008
Neutropenia	-0,0897	-0,007	Nafees 2008
Trombocytopenia	-0,0897	-0,007	Nafees 2008, założono jak dla neutropenii

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano użyteczności dla wnioskowanej populacji docelowej, dla stanów zdrowia przed i po progresji, aby móc je zaimplementować w modelu. W ramach przeglądu odnaleziono 4 publikacje, w których odnotowano wyniki użyteczności dla poszukiwanych stanów. Odnalezione zestawy użyteczności przytoczono w Tab. 40. Ponieważ część zestawów odnosiła się wyłącznie do populacji z histologią odpowiednio płasko lub niepłaskonabłonkową, zdecydowano się przetestować w

ramach scenariuszy analizy wrażliwości jedynie użyteczności zaczerpnięte z publikacji Bertranou 2018.

Tab. 40. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego zestawu użyteczności.

Publikacje	Przed progresją	Po progresji
Rui 2022*	0,75	0,59
Chen 2022**	0,804	0,321
Bertranou 2018	0,805	0,715

\*dotyczy populacji niepłatkonabłonkowej; \*\*dotyczy populacji płatkonabłonkowej

## 2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 41).

Tab. 41. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr	Założenie/Wartość	
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa	NFZ	
Horyzont analizy	30 lat (utożsamiany z horyzontem dożywotnim)	
Długość cyklu w modelu	1 miesiąc	
Subpopulacja z PD-L1 w przedziale 1-49%		
██████████	██████	
██████████	██████	
██████████	██████	
██████████	██████	
Subpopulacja z PD-L1 $\geq 50\%$		
██████████	██████	
██████████	██████	
██████████	██████	
██████████	██████	
Parametry kliniczne		
Subpopulacja z PD-L1 w przedziale 1-49%		
Przeżycie wolne od progresji	Model uogólniony gamma + wyniki NMA dot. HR	
Przeżycie całkowite	Model gamma + wyniki NMA dot. HR	
Subpopulacja z PD-L1 $\geq 50\%$		
Przeżycie wolne od progresji	Model log-logistyczny + wyniki NMA dot. HR	
Przeżycie całkowite	Model log-logistyczny + wyniki NMA dot. HR	
Czas do zakończenia leczenia	Odpowiadający PFS	
Zdarzenia niepożądane	Tab. 16	

Parametr	Założenie/Wartość	
Ryzyko zgonu	Tablice trwania życia (GUS 2022)	
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Libtayo® (za opak,)	■	■
	Bez RSS	19 656,22 zł
Koszty za mg chemioterapii	Tab. 19	
Koszty pembrolizumabu, atezolizumabu	Tab. 21, Tab. 23	
Koszty niwolumabu, ipilimumabu	Tab. 27, Tab. 29	
Koszt podania	486,72 zł (Tab. 30)	
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL	3 927,00 zł (Tab. 31)	
Koszt podania w kolejnej linii leczenia	390,00 zł (Tab. 32)	
Koszty chemioterapii w kolejnej linii leczenia	Tab. 33, Tab. 34	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 35	
Koszty opieki terminalnej	Tab. 36	
Użyteczności		
Stan zdrowia przed progresją	■	
Stan zdrowia po progresji	■	
Dekrementy użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 39	

## 2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13. Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 63 460 zł (GUS 2023). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 190 380 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

## 2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tab. 42).

Tab. 42. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Modelowanie krzywych przeżycia	Oszacowane efekty leczenia na podstawie wyników dwuetapowej NMA	Implementacja stałego ilorazu ryzyka	Sprawdzenie innego sposobu implementacji efektów leczenia (Rozdz. 2.7.1)
Ekstrapolacja krzywych	Uwzględnienie najlepiej dopasowanego modelu dla PFS i OS	Uwzględnienie drugiego najlepiej dopasowanego modelu dla PFS i OS	Przetestowanie innego rozkładu do modelowania przebiegów krzywych przeżycia
Modelowanie użyteczności	Modelowanie średnich	Prosta średnia	Sprawdzenie różnych sposobów modelowania użyteczności
Inny wariant użyteczności	Użyteczności na podstawie wyników z badania EMPOER-Lung 3	Użyteczności odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego.	Przetestowanie alternatywnego zestawu użyteczności.

## 2.13 Analiza probabilistyczna

Przeprowadzono analizę probabilistyczną dla 300 powtórzeń, podczas której parametry wejściowe (skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności oraz koszty) uznane są za wartości losowe i powiązane z rozkładem prawdopodobieństwa wystąpienia konkretnej wartości średniej. Górne i dolne zakresy wartości parametrów wejściowych przyjęto z ograniczeniem do +/- 10% wartości średniej lub w zakresie oszacowanego dla danego rozkładu przedziału ufności. Ogólny opis przypisanych rozkładów do parametrów wejściowych zestawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS)	Wielowymiarowy normalny, normalny
Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych	Beta
Użyteczności stanów zdrowia	Beta
Koszty (PL, monitorowanie, działania niepożądane, opieka terminalna)	Gamma

## 2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## 2.15 Walidacja

### 2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### 2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono dwie publikacje oceniające efektywność kosztową zastosowania cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 44, a podsumowanie wyników w Tab. 45.



Tab. 44. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Lu 2023	Chiny	Natural Science Foundation of Fujian Province of China, Social Development Project of Fuzhou Science and Technology Department, Startup Fund for scientific research, Fujian Medical University, Mindong Hospital Science Fund	Model Markova	Chemioterapia (ramię kontrolne w badaniu EM-POWER-Lung 3)	6 lat	5%
Liang 2023	USA	National Natural Science Foundation of China	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia (ramię kontrolne w badaniu EM-POWER-Lung 3)	10 lat	3% (da kosztów i efektów zdrowotnych)

W badaniu Lu 2023 oceniano efektywność kosztową zastosowania cemiplimabu z chemioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii w pierwszej linii zaawansowanego NDRP. W wyniku analizy terapia cemiplimabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,31 QALY) oraz wyższych wydatków płatnika (\$ 79 667/QALY) w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. Wartość ICUR wyniosła \$ 253 148 /QALY, co nie pozwoliło uzyskać efektywności kosztowej względem obowiązującego progu.

W badaniu Liang 2023 oceniano efektywność kosztową zastosowania cemiplimabu z chemioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii w pierwszej linii zaawansowanego NDRP. W wyniku analizy terapia cemiplimabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,237 QALY) oraz wyższych wydatków płatnika (\$ 50 796/QALY) w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. Wartość ICUR wyniosła \$ 214 256 /QALY, co nie pozwoliło uzyskać efektywności kosztowej względem obowiązującego progu.

Opisanych powyżej badań nie można w sposób bezpośredni porównać z wynikami niniejszej analizy, ponieważ w tej analizie chemioterapia była jedynie komparatorem pośrednim. Nie odnaleziono innych publikacji porównujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami właściwymi dla niniejszej analizy (por. Wu 2023).

Tab. 45. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
Lu 2023	Płatnika	\$ 253 148 /QALY (997 201 zł/QALY)
Liang 2023	Płatnika	\$ 214 256 /QALY (843 997 zł/QALY)
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 3,9392 zł) w dniu 10.03.2024 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego <a href="https://nbp.pl/">https://nbp.pl/</a> ;		

### 2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne (por. Rozdz. 2.7).

## 3 Wyniki

### 3.1 Wyniki w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%

#### 3.1.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulewkową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, [REDACTED]

[REDACTED]

W porównaniu z zastosowaniem pembrolizumabu z chemioterapią [REDACTED]

[REDACTED]

Dla porównania z pembrolizumabem i chemioterapią [REDACTED]

[REDACTED]

W wariantcie bez RSS [REDACTED]

[REDACTED]

Wartość ICUR wyniosła 337 938 zł/QALY.

Dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem z chemioterapią, [REDACTED]

[REDACTED]

W wariantcie bez RSS [REDACTED]

[REDACTED]

Wartość ICUR wyniosła 782 032 zł/QALY.

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy progowej, przedstawione w Tab. 48 i Tab. 49 wskazują [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 46. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.

	Libtayo® + chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia	Niwolumab + ipili- mumab + chemio- terapia	Różnica vs. pembrolizumab + chemioterapia	Różnica vs. niwolumab + ipilimumab + che- mioterapia
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 47. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.

	Libtayo® + chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia	Niwolumab + ipili- mumab + chemio- terapia	Różnica vs. pembrolizumab + chemioterapia	Różnica vs. niwolumab + ipilimumab + che- mioteraia
ICUR [zł/QALY]				337 938	782 032

Tab. 48. Wyniki analizy progowej dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■

Tab. 49. Wyniki analizy progowej dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem z chemioterapią: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■

## 3.1.2 Analiza wrażliwości

### 3.1.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości (Tab. 50, Tab. 51, Tab. 52, Tab. 53) wskazują, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 54 dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią oraz w Tab. 55 dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem i chemioterapią.

Tab. 50. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z pembrolizumabem + chemioterapią.

Wariant	Cena			Wzrost			Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Wariant 1	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 2	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 3	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 4	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 5	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 6	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 7	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost

Tab. 51. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z pembrolizumabem + chemioterapią.

Wariant	Cena			Wzrost			Wzrost	Wzrost
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Wariant 1	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 2	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 3	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 4	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 5	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 6	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
Wariant 7	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost



Tab. 52. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem + chemioterapią.

Wariant	Wariant z RSS			Wariant bez RSS			Wariant z RSS	Wariant bez RSS
	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS		
Wariant 1	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 2	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 3	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 4	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 5	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 6	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Wariant 7	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant z RSS	Wariant bez RSS

Tab. 53. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem + chemioterapią.

Wariant	Wariant bez RSS			Wariant bez RSS			Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS		
Wariant 1	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 2	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 3	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 4	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 5	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 6	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS
Wariant 7	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS	Wariant bez RSS

Tab. 54. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią.

Scenariusz	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Scenariusz 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 2	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 3	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 4	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 5	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 6	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 7	1000000	1000000	1000000	1000000

Tab. 55. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem i z chemioterapią.

Scenariusz	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Scenariusz 1	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 2	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 3	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 4	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 5	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 6	1000000	1000000	1000000	1000000
Scenariusz 7	1000000	1000000	1000000	1000000

### 3.1.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 56, Tab. 57) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono odpowiednio na Ryc. 15 oraz Ryc. 16.

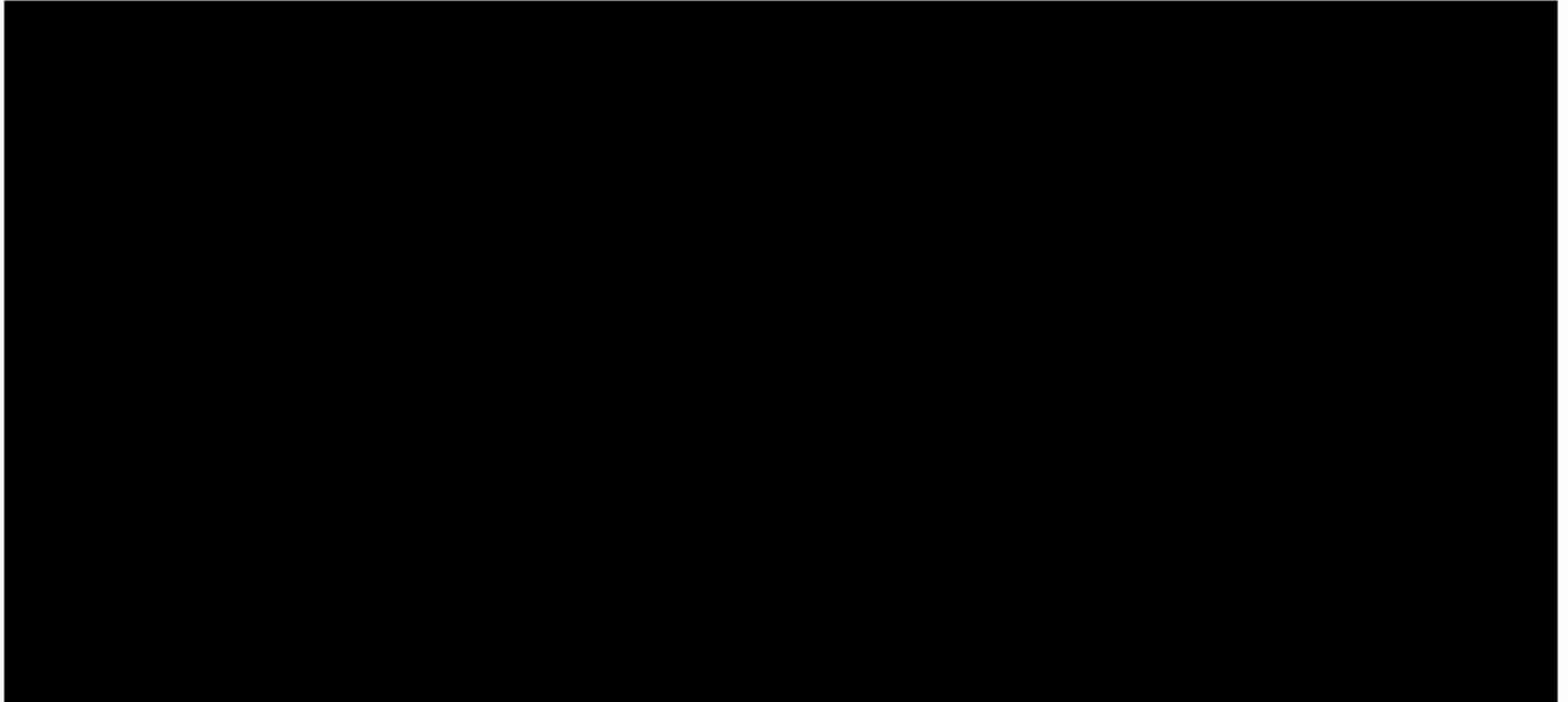
Tab. 56. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią.

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

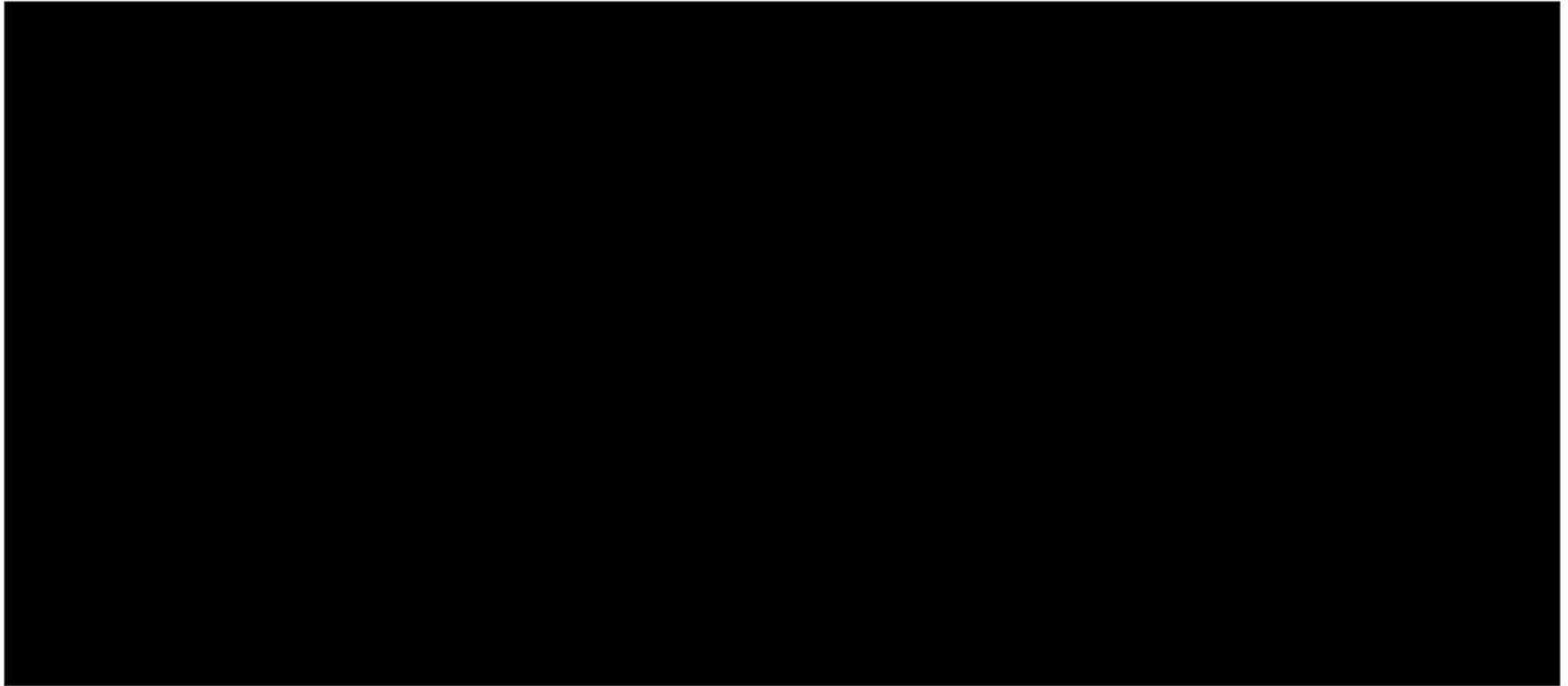
Tab. 57. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem z chemioterapią.

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

Ryc. 15. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.



Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.



## 3.2 Wyniki w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$

### 3.2.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, [REDACTED]

[REDACTED]

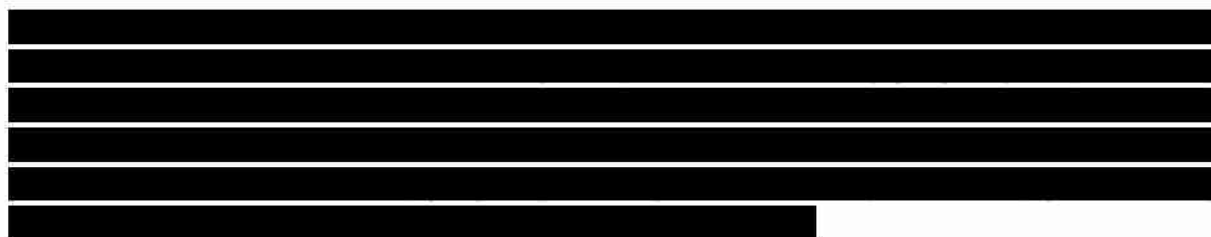
[REDACTED]

Dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] W wariantcie bez RSS [REDACTED]  
[REDACTED] (Tab. 59). Wartość ICUR wyniosła 3 509 783 zł/QALY.

Dla porównania z atezolizumabem w monoterapii [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] W wariantcie bez RSS [REDACTED]  
[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła 1 506 910 zł/QALY.

[REDACTED]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.



Tab. 58. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS w subpopulacji z PD-L1 ≥50%.

I							





Tab. 60. Wyniki analizy progowej dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■

Tab. 61. Wyniki analizy progowej dla porównania z atezolizumabem w monoterapii: scenariusz podstawowy.

Zawartość opakowania	Koszt NFZ za mg [zł]	Dawka cemiplimabu w opakowaniu [mg]	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiolka	■	■	■	■	■	■

## 3.2.2 Analiza wrażliwości

### 3.2.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości (Tab. 62 - Tab. 67) wskazują, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 68 dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii oraz w Tab. 69 dla porównania z atezolizumabem w monoterapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 62. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.

Wariant	Scenariusz 1			Scenariusz 2			Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant		
Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1
Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2
Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3
Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4
Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5
Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6
Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7

Tab. 63. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.

Wariant	Scenariusz 1			Scenariusz 2			Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant		
Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1	Wariant 1
Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2	Wariant 2
Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3	Wariant 3
Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4	Wariant 4
Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5	Wariant 5
Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6	Wariant 6
Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7	Wariant 7

Tab. 64. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z atezolizumabem w monoterapii.

Wariant	Scenariusz 1			Scenariusz 2			Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant		
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Tab. 65. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z atezolizumabem w monoterapii.

Wariant	Scenariusz 1			Scenariusz 2			Wariant	Wariant
	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant		
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Tab. 66. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z cemiplimabem w monoterapii.

Wariant	Cena			Wolumen			Wzrost	Zmiana
	Wzrost	Zmiana	Wolumen	Wzrost	Zmiana	Wolumen		
Wariant bazowy	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
Wzrost ceny	110%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-10%
Zmiana ceny	90%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	10%
Wzrost wolumenu	100%	100%	110%	110%	100%	100%	100%	10%
Zmiana wolumenu	100%	100%	90%	90%	100%	100%	100%	-10%
Wzrost wzrostu	100%	100%	100%	100%	100%	110%	110%	10%
Zmiana wzrostu	100%	100%	100%	100%	100%	90%	90%	-10%
Wzrost zmiany	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	10%
Zmiana zmiany	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-10%

Tab. 67. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z cemiplimabem w monoterapii.

Wariant	Cena			Wolumen			Wzrost	Zmiana
	Wzrost	Zmiana	Wolumen	Wzrost	Zmiana	Wolumen		
Wariant bazowy	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%
Wzrost ceny	110%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-10%
Zmiana ceny	90%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	10%
Wzrost wolumenu	100%	100%	110%	110%	100%	100%	100%	10%
Zmiana wolumenu	100%	100%	90%	90%	100%	100%	100%	-10%
Wzrost wzrostu	100%	100%	100%	100%	100%	110%	110%	10%
Zmiana wzrostu	100%	100%	100%	100%	100%	90%	90%	-10%
Wzrost zmiany	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	10%
Zmiana zmiany	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	-10%

Tab. 68. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.

Scenariusz	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Scenariusz 1	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 2	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 3	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 4	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 5	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 6	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 7	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000

Tab. 69. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z atezolizumabem w monoterapii.

Scenariusz	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4
Scenariusz 1	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 2	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 3	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 4	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 5	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 6	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000
Scenariusz 7	1000000000	1000000000	1000000000	1000000000

### 3.2.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (Tab. 70, Tab. 71, Tab. 72) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono odpowiednio na Ryc. 17 oraz Ryc. 18.

Tab. 70. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.

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

Tab. 71. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z atezolizumabem w monoterapii.

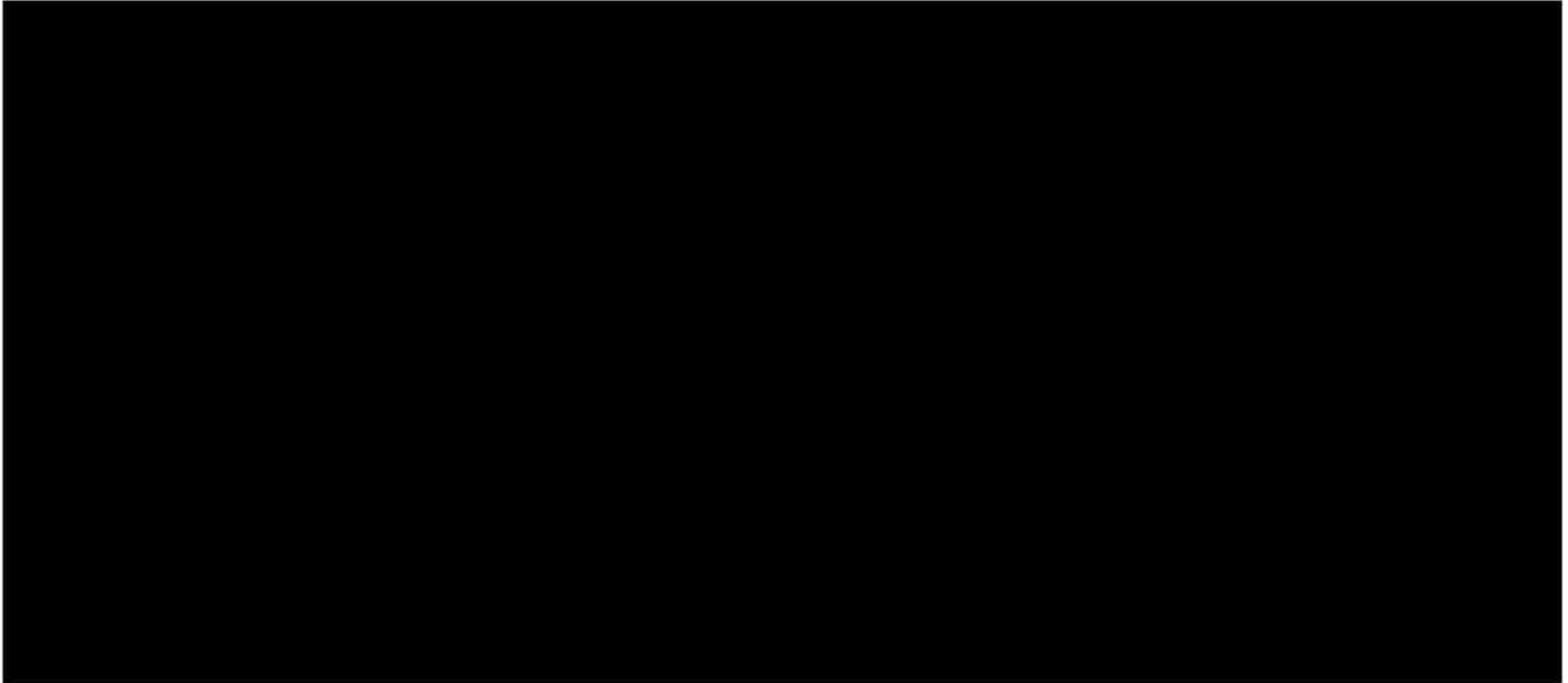
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Tab. 72. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z cemiplimabem w monoterapii.

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



Ryc. 17. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .



**Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS dla subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ .**



## 4 Ograniczenia

Jednym z niewątpliwych ograniczeń analizy jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami wskazywanymi w niniejszej analizie. Wobec powyższego autorzy modelu przeprowadzili porównanie pośrednie w postaci metaanalizy sieciowej, gdzie komparatorem pośrednim było ramie kontrolne badania głównego EMPOWER-Lung 3 w postaci zastosowania chemioterapii. Względne efekty leczenia wybranymi w niniejszej analizie komparatorami właściwymi zostały następnie zakotwiczone wobec komparatora pośredniego.

Z uwagi na wydłużony horyzont analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia (PFS, OS) dla komparatora pośredniego (chemioterapii). Ekstrapolacji dokonano z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC, BIC), wizualną oceną dopasowania oraz z przeprowadzeniem walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. W ramach scenariuszy analizy wrażliwości przetestowano alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Innym ograniczeniem analizy może być implementacja rozkładu chemioterapii w kolejnej linii leczenia. Z uwagi na fakt braku tak precyzyjnych danych w ramach polskiej praktyki klinicznej, zdecydowano się uwzględnić te pochodzące z badania EMPOWER-Lung 3, biorąc pod uwagę, że są one zgodne ze wskazaniami wytycznych klinicznych oraz uwzględniając fakt, że leczenie zaawansowanego NDRP w kolejnej linii leczenia ma charakter paliatywny i dotyczy małego odsetka pacjentów leczonych w pierwszej linii, a zatem wpływ tego parametru na końcowe wyniki analizy ekonomicznej będzie nieznaczny.

## 5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) z danych klinicznych i obliczeń pola pod krzywą przeżycia (AUC). W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia i działań niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć (z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej [z PD-L1  $\geq 1\%$ , zgodnie z głównym badaniem EMPOWER-Lung 3], wynosił 62 lata). Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywoć, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci.

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny, pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny (dla ekspresji PD-L1 w zakresie 1-49%), monoterapię pembrolizumabem, monoterapię atezolizumabem, monoterapię cemiplimabem (dla ekspresji PD-L1  $\geq 50\%$ ). Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach I linii leczenia NDRP przy braku mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1 w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Efektywność kliniczną komparatorów zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników udostępnionej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej, której wyniki opisane zostały w odpowiednim rozdziale analizy klinicznej.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia. Parametry modelu związane z charakterystyką populacji zaczerpnięto z badania EMPOWER-Lung 3. Do oszacowania wyników brano pod uwagę zarówno subpopulację z PD-L1 w zakresie 1-49%, jak i subpopulację z PD-L1  $\geq 50\%$  (i odpowiednio ich charakterystyki).

Badanie EMPOWER-Lung 3 to randomizowane badanie III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania cemiplimabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny, do grupy kontrolnej, w której pacjenci stosowali samą chemioterapię. W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania w postaci przebiegów krzywych przeżycia PFS i OS dla ramienia chemioterapii (komparator pośredni) oraz wyniki dla komparatorów analizy obliczone względem ramienia chemioterapii w ramach przeprowadzonej przez autorów modelu metaanalizy sieciowej. Ekstrapolację krzywych PFS i OS przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Czas leczenia

odzwierciedlał (w większości przypadku) krzywą PFS. Modelowanie przebiegów przeprowadzono osobno w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49% i osobno w subpopulacji z PD-L1  $\geq$ 50%.

Parametry kosztowe w modelu zostały zaimplementowane na podstawie Obwieszczenia MZ, komunikatów DGL oraz uchwał NFZ, wedle których oszacowano koszty leków, a także na podstawie aktualnych zarządzeń NFZ. Z uwagi na fakt, że terapia skojarzona cemiplimabem z chemioterapią będzie dołożona do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty w kolejnej linii leczenia oszacowano biorąc pod uwagę częstość zastosowania u pacjentów chemioterapii w kolejnej linii w badaniu klinicznym EMPOWER-Lung 3.

Użyteczność w modelu ekonomicznym odnosiła się do stanu zdrowia przed i po progresji. Oszacowanie użyteczności przeprowadzono na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem z badania EMPOWER-Lung 3 i zastosowanych algorytmów mapowania, by uzyskać wyniki w postaci EQ-5D-5L. Dodatkowo w modelu zaimplementowano korektę użyteczności w oparciu o wiek i użyteczności z populacji generalnej Polski. Ponadto w modelu ekonomicznym zastosowano także zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono 3 publikacji spełniających kryteria włączenia. Jeden z zestawów użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq$ 1%, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1. Odnaleziono 2 publikacje (Lu 2023, Liang 2023). Wyników odnalezionych analiz nie da się jednak bezpośrednio porównać z wynikami niniejszej analizy z uwagi na fakt, iż komparatorem w odnalezionych analizach była wyłącznie chemioterapia, która w niniejszej analizie pełni funkcję komparatora pośredniego. Nie odnaleziono innych publikacji porównujących cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami właściwymi dla niniejszej analizy.

## 6 Wnioski

Zastosowanie cemiplimabu (Libtayo®) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w IIIB/C i IV stopniu zaawansowania klinicznego z ekspresją PD-L1  $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%, [REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Libtayo® w tej subpopulacji zapewni chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc.

W subpopulacji z PD-L1  $\geq 50\%$ , [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności.

## 7 Aneks

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w populacji docelowej:

- MEDLINE (PubMed): do 16.11.2023;
- EMBASE: do 16.11.2023.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 73 i Tab. 74). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy Ryc. 19.

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 publikacje zawierające analizy ekonomiczne cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (Tab. 76). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 75.

Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 16.11.2023.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	72 039
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 679
3.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	9

5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[Text Word]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 103
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	72 209
8.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	2 940
9.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	78 904
10.	"NSCLC"[Text Word]	62 218
11.	"carcinoma, non small cell lung"[Text Word]	72 209
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	103 135
13.	"cemiplimab"[Supplementary Concept]	125
14.	"cemiplimab"[Text Word]	396
15.	"REGN2810"[Text Word]	6
16.	"Libtayo" [Text Word]	12
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	399
18.	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 113
19.	„Quality of Life”[Mesh]	276 294
20.	„Value of Life”[Mesh]	5 816
21.	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	15 926
22.	„Models, Economic”[Mesh]	16 243
23.	„Markov Chains”[Mesh]	16 036
24.	„Monte Carlo Method”[Mesh]	32 479
25.	„Decision Trees”[Mesh]	12 514
26.	economic* [tw]	806 547
27.	cost* [tw]	911 089
28.	costing* [tw]	6 749
29.	costly [tw]	46 726
30.	costed [tw]	515
31.	price* [tw]	50 265
32.	pricing* [tw]	7 590
33.	pharmacoeconomic* [tw]	5 030
34.	„quality of life” [tw]	444 892
35.	qol* [tw]	54 329
36.	hrqol* [tw]	24 631
37.	“Quality adjusted life year*” [tw]	24 590
38.	qaly* [tw]	14 827
39.	cba [tw]	28 063
40.	cea [tw]	27 489
41.	cua [tw]	1 734
42.	utilit* [tw]	274 197
43.	markov* [tw]	37 124



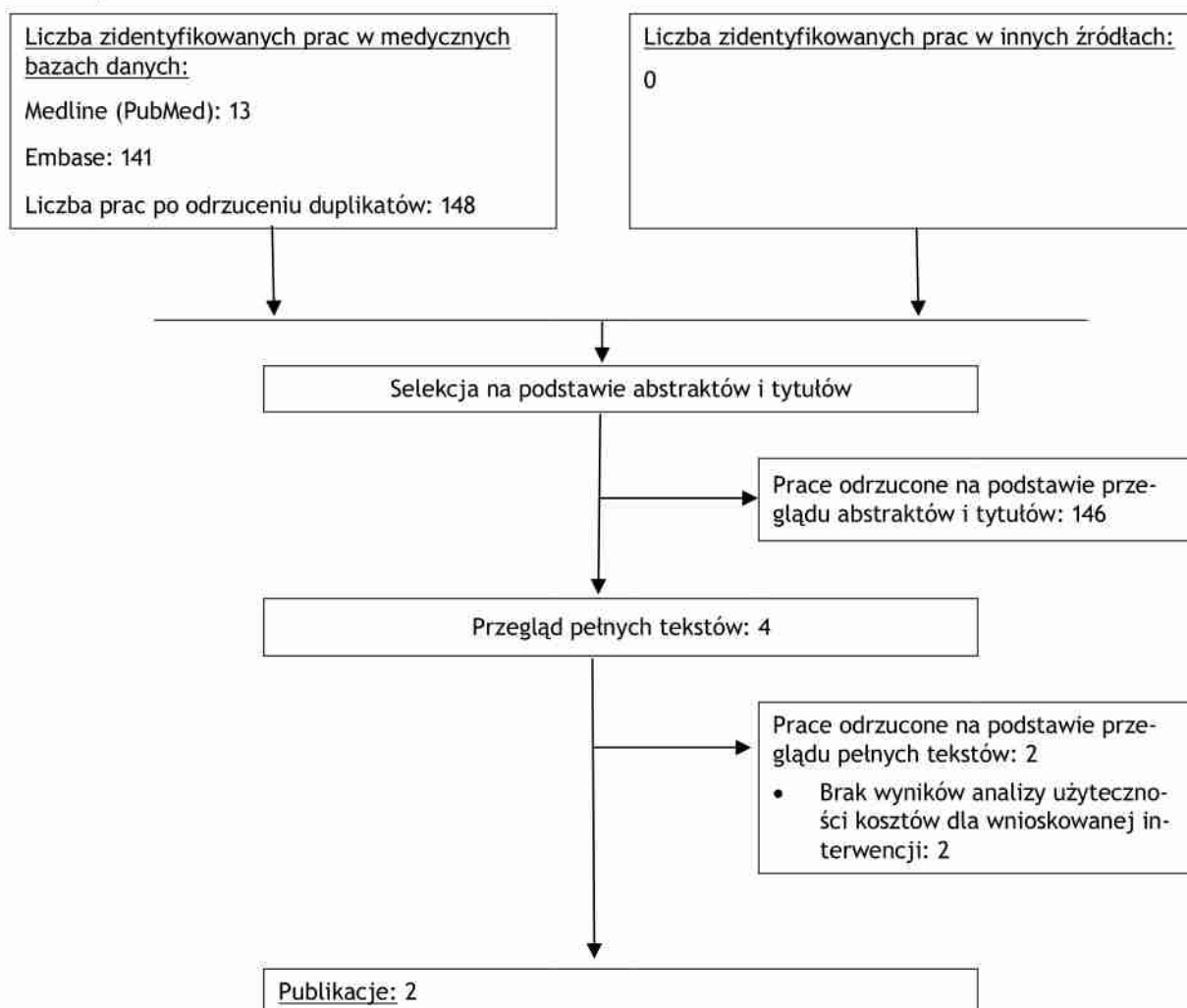
44.	„monte carlo” [tw]	69 895
45.	„decision tree” [tw]	13 168
46.	„decision model” [tw]	2 302
47.	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #45 or #46	2 213 952
48.	#12 AND #17 AND #47	13

Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 16.11.2023.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	217 734
2.	'nslcl'	113 893
3.	'non-small cell lung carcinoma'	8 325
4.	'non-small cell lung cancer'	180 725
5.	'non-small-cell lung carcinomas'	1 531
6.	'nonsmall cell lung cancer'	6 112
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	236 135
8.	'cemiplimab'	2 035
9.	regn2810	58
10.	libtayo	128
11.	'cemiplimab'/exp	1 954
12.	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2 047
13.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	821 056
14.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	705 304
15.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	309
16.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	33 897
17.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	21 628
18.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	341 488
19.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	837 968
20.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	56 385
21.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	8 883
22.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	73 944
23.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 512
24.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	497 672
25.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	34 900
26.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	35 027
27.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	24 857
28.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	12 758
29.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	36 851
30.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 490
31.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	321 804
32.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	29 646
33.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	42 085

34.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	201 852
35.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	93 118
36.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	8 594
37.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	2 684 198
38.	#7 AND #12 AND #37	141

Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 75. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Kuznik A, Smare C, Chen CI, Venkatachalam M, Keeping S, Atsou K, Xu Y, Wilson F, Guyot P, Chan K, Glowienka E, Konidaris G. Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell	Niewłaściwa interwencja (cemiplimab w monoterapii)

Referencja	Powód odrzucenia
Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression $\geq 50$ . Value Health. 2022 Feb;25(2):203-214.	
Wang L, Peng Y, Zeng X, Peng L, Li S, Qin S, Wan X, Tan C. Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50. Adv Ther. 2021 Aug;38(8):4354-4365.	Niewłaściwa interwencja (cemiplimab w monoterapii)
Zhang M, Liu X, Wen F, Wu Q, Zhou K, Bai L, Li Q. First-line Cemiplimab versus Standard Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with at Least 50% Programmed Cell Death Receptor Ligand-1 Positivity: Analysis of Cost-effectiveness. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2022 Mar;34(3):e123-e129.	Niewłaściwa interwencja (cemiplimab w monoterapii)
Makharadze T, Quek RGW, Melkadze T, Gogishvili M, Ivanescu C, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Pas-salacqua R, Konidaris G, Rietschel P, Gullo G. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. Cancer. 2023 Jul 15;129(14):2256-2265.	Wyłącznie wyniki oceny jakości życia z badania EMPOWER-Lung 3
Liu Q, Zhou Z, Luo X, Yi L, Peng L, Wan X, Tan C, Zeng X. First-Line ICI Monotherapies for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients With PD-L1 of at Least 50%: A Cost-Effectiveness Analysis. Front Pharmacol. 2021 Dec 21;12:788569.	Niewłaściwa interwencja (cemiplimab w monoterapii)
Li Y, Liang X, Yang T, Guo S, Chen X. Pembrolizumab vs cemiplimab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 expression levels of at least 50%: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Front Oncol. 2022 Sep 26;12:878054.	Niewłaściwa interwencja (cemiplimab w monoterapii)
Roque K, Ruiz R, Mas L, Pozza DH, Vancini M, Silva Júnior JA, de Mello RA. Update in Immunotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Optimizing Treatment Sequencing and Identifying the Best Choices. Cancers. 2023; 15(18):4547.	Brak wyników efektywności kosztowej
Wu C, Li W, Tao H, Zhang X, Xin Y, Song R, Wang K, Zuo L, Cai Y, Wu H, Hui W. Cost-effectiveness of first-line immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels: A comprehensive overview. Crit Rev Oncol Hematol. 2023 Nov 4;193:104195.	Przegląd badań efektywności kosztowej. Nie odnotowano w nim badań dla cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Tab. 76. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Lu 2023	Lu T, Huang Y, Cai Z, Lin W, Chen X, Chen R, Hu Y. The cost-effectiveness of cemiplimab plus chemotherapy as the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. Front Pharmacol. 2023 Jul 26;14:1171302.
Liang 2023	Liang X, Chen X, Li H, Li Y. Cost-effectiveness of cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2023 Apr 26;13:1113374.

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 24.11.2023;

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (■■■■). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 77). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 20).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ , bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

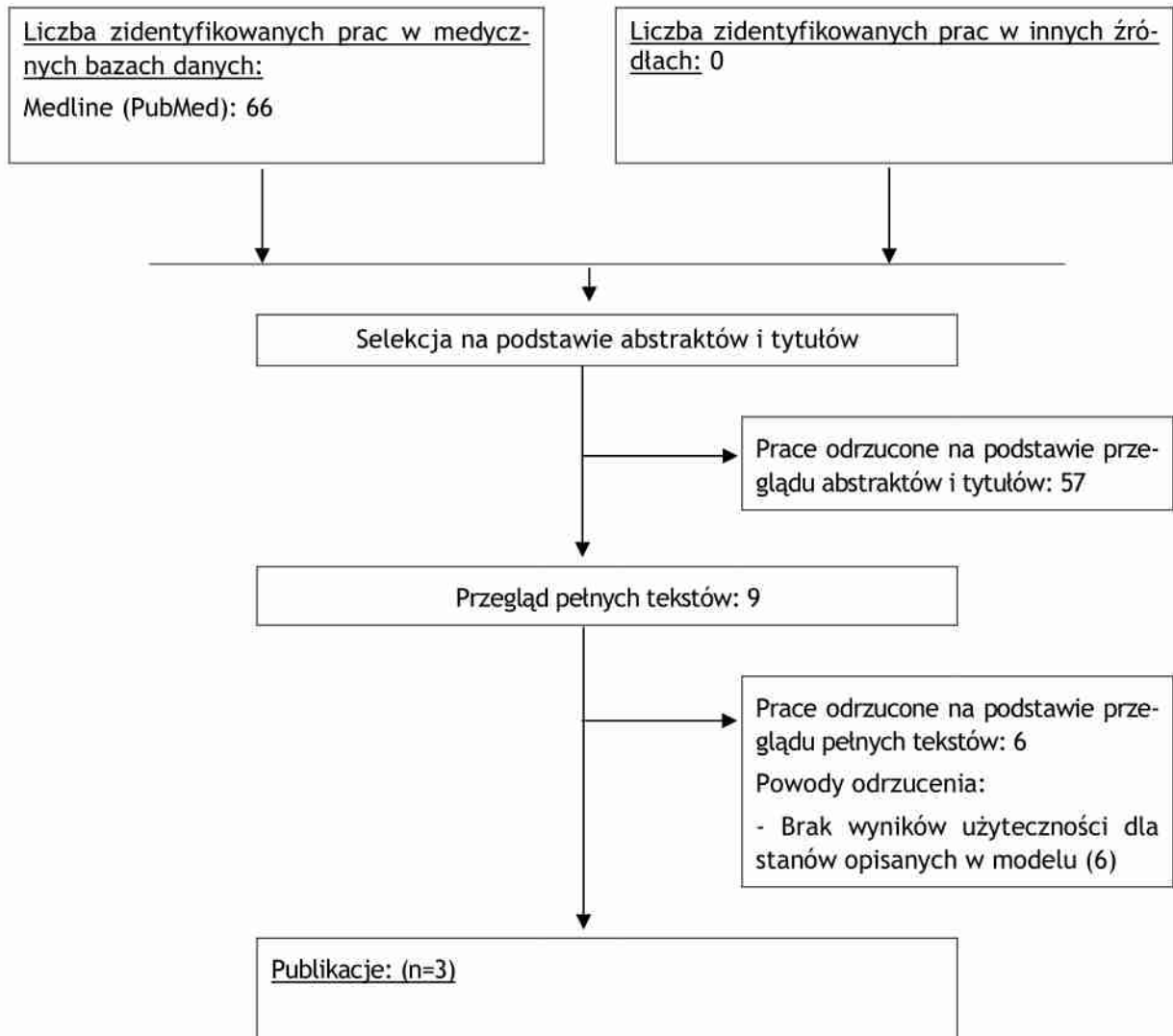
W wyniku przeglądu odnaleziono trzy publikacje spełniających podane kryteria włączenia (Tab. 79). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 78.

Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.11.2023.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	72 125
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 681
3.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
4.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
5.	"Lung Carcinomas, Non-Small-Cell"[Text Word]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 103

7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	72 295
8.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	2 943
9.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	79 005
10.	"NSCLC"[Text Word]	62 307
11.	"carcinoma, non small cell lung"[Text Word]	72 295
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	103 262
13.	EQ 5D [tw]	12 947
14.	EQ5D [tw]	9 573
15.	EuroQoL [tw]	8 464
16.	EQ-5D-3L [tw]	1 748
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	17 248
18.	#12 AND #17	106
19.	(#12 AND #17) Filters: from 2018 - 2023	66

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 78. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, Sangha R, Ahmed S, Raimbourg J, Feeney K, Corre R, Franke FA, Richardet E, Penrod JR, Yuan Y, Nathan FE, Bhagavatheeswaran P, DeRosa M, Taylor F, Lawrance R, Brahmer J. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2019 Jul;116:137-147.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna 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. <i>Eur J Cancer</i> . 2023 Apr;183:174-187.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Reck M, Ciuleanu TE, Lee JS, Schenker M, Audigier-Valette C, Zurawski B, Linardou H, Otterson GA, Salman P, Nishio M, de la Mora Jimenez E, Lesniewski-Kmak K, Albert I, Ahmed S, Syrigos K, Penrod JR, Yuan Y, Blum SI, Nathan FE, Sun X, Moreno-Koehler A, Taylor F, O'Byrne KJ. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1. <i>J Thorac Oncol</i> . 2021 Apr;16(4):665-676.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Lin SM, Yang SC, Wu TI, Wang JD, Liu LF. Estimation of disability free life expectancy in non small cell lung cancer based on real world data. <i>Sci Rep</i> . 2023 Aug 16;13(1):13318.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Gregory J, Dyer M, Hoyle C, Mann H, Hatswell AJ. The validation of published utility mapping algorithms: an example of EORTC QLQ-C30 and EQ-5D in non-small cell lung cancer. <i>Health Econ Rev</i> . 2020 Apr 21;10(1):10.	Brak wyników z rozróżnieniem przed i po progresji.
Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020 Nov;38(11):1187-1200.	Nie zestawiono wyników dla stanów zdrowia przed i po progresji.

Tab. 79. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności.

Kod badania	Referencja
Rui 2022	Rui M, Fei Z, Wang Y, Zhang X, Ma A, Sun H, Li H. Cost-effectiveness analysis of sintilimab + chemotherapy versus camrelizumab + chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China. <i>J Med Econ</i> . 2022 Jan-Dec;25(1):618-629.

Kod badania	Referencja
Chen 2022	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. <i>Front Public Health</i> . 2022 Aug 9;10:956792.
Bertranou 2018	Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. <i>J Med Econ</i> . 2018 Feb;21(2):113-121.

## 7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2022 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2022). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 80.

Tab. 80. Tablice trwania życia (GUS 2022).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327	51	0,00713	0,00262
1	0,00032	0,00031	52	0,00783	0,00289
2	0,00024	0,00021	53	0,00858	0,00321
3	0,00019	0,00016	54	0,00940	0,00355
4	0,00015	0,00013	55	0,01029	0,00392
5	0,00012	0,00011	56	0,01125	0,00433
6	0,00011	0,00010	57	0,01229	0,00479
7	0,00010	0,00010	58	0,01342	0,00530
8	0,00009	0,00009	59	0,01467	0,00588
9	0,00009	0,00010	60	0,01604	0,00654
10	0,00010	0,00010	61	0,01754	0,00727
11	0,00012	0,00011	62	0,01920	0,00807
12	0,00014	0,00013	63	0,02100	0,00891
13	0,00017	0,00015	64	0,02294	0,00981
14	0,00021	0,00017	65	0,02498	0,01076
15	0,00027	0,00020	66	0,02708	0,01177
16	0,00034	0,00022	67	0,02923	0,01286
17	0,00042	0,00025	68	0,03140	0,01407
18	0,00052	0,00027	69	0,03362	0,01542
19	0,00061	0,00028	70	0,03592	0,01693
20	0,00071	0,00029	71	0,03836	0,01862
21	0,00079	0,00030	72	0,04102	0,02053
22	0,00085	0,00030	73	0,04393	0,02266
23	0,00091	0,00030	74	0,04715	0,02503
24	0,00095	0,00031	75	0,05076	0,02768



Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
25	0,00100	0,00031	76	0,05480	0,03067
26	0,00105	0,00032	77	0,05929	0,03403
27	0,00111	0,00034	78	0,06436	0,03786
28	0,00119	0,00036	79	0,07010	0,04230
29	0,00128	0,00038	80	0,07661	0,04750
30	0,00138	0,00041	81	0,08399	0,05358
31	0,00149	0,00044	82	0,09243	0,06073
32	0,00161	0,00048	83	0,10199	0,06910
33	0,00174	0,00051	84	0,11259	0,07870
34	0,00187	0,00056	85	0,12415	0,08950
35	0,00200	0,00060	86	0,13651	0,10149
36	0,00213	0,00065	87	0,14945	0,11447
37	0,00226	0,00071	88	0,16273	0,12828
38	0,00240	0,00077	89	0,17634	0,14288
39	0,00254	0,00083	90	0,19026	0,15827
40	0,00269	0,00091	91	0,20452	0,17441
41	0,00288	0,00098	92	0,21914	0,19130
42	0,00309	0,00107	93	0,23416	0,20894
43	0,00335	0,00118	94	0,24953	0,22721
44	0,00366	0,00130	95	0,26515	0,24598
45	0,00402	0,00143	96	0,28096	0,26508
46	0,00443	0,00158	97	0,29686	0,28434
47	0,00488	0,00175	98	0,31275	0,30358
48	0,00537	0,00193	99	0,32856	0,32264
49	0,00591	0,00214	100	0,34419	0,34134
50	0,00649	0,00236	-		

## 7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 81. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2023, DGL 2024) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r. (Obwieszczenie MZ).





Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę podstawową;</li> </ul>	Rozdział 3.1, 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• analizę wrażliwości;</li> </ul>	Rozdziały: 2.12, 3.1.2, 3.2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).</li> </ul>	Aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);</li> </ul>	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;</li> </ul>	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).</li> </ul>	Dołączono
<b>§ 5.3</b> W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b> Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust, 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust, 2 pkt 4.	Nie dotyczy
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.14
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 7.2
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użycia oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości,
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3
<p>§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
<p>§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	14
Ryc. 2. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.....	19
.....	21
.....	21
Ryc. 5. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%. ....	23
.....	24
.....	25
Ryc. 8. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	27
.....	29
.....	30
Ryc. 11. Dopasowane modele parametryczne i przebiegi hazardu dla krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 dla subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ .....	32
.....	34
.....	35
Ryc. 14. Porównanie przebiegów krzywych PFS i TTD dla ramienia cemiplimabu z chemioterapią oraz ramienia samej chemioterapii w badaniu EMPOWER-Lung 3 (subpopulacja z PD-L1 $\geq 1\%$ , data odcięcia: czerwiec 2022 r.). ....	36
Ryc. 15. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.....	67
Ryc. 16. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS dla subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%. ....	68
Ryc. 17. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS dla subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	80
Ryc. 18. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS dla subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	81
Ryc. 19. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). ....	89
Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA). ....	93

## Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO. ....	10
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie EMPOWER-Lung 3, z podziałem na subpopulacje w zależności od poziomu PD-L1 i podtypu raka). ....	13
Tab. 3. Zestawienie wybranych komparatorów (APD 2024).....	16
 .....	19
Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%. ....	20
Tab. 6. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach. ....	20
Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%. ....	22
 .....	23
Tab. 9. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach. ....	24
Tab. 10. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	26
 .....	27
Tab. 12. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach. ....	28
Tab. 13. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS ramienia chemioterapii z badania EMPOWER-Lung 3 w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ . ....	31
 .....	32
Tab. 15. Wyniki dopasowania wg łącznego kryterium AIC ze wszystkich ramion w badaniach. ....	33
Tab. 16. Częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym. ....	37
Tab. 17. Koszty cemiplimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	39
Tab. 18. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramieniu cemiplimabu w badaniu EMPOWER-Lung 3. ....	41
Tab. 19. Koszty za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii. ....	41
Tab. 20. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ). ....	42

Tab. 21. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2023).....	43
Tab. 22. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ). ....	43
Tab. 23. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2023). ....	43
Tab. 24. Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia w ramach komparatora pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną. ....	44
Tab. 25. Udział procentowy poszczególnych schematów chemioterapii w ramach leczenia skojarzonego niwolumabem, ipilimumabem i chemioterapią. ....	45
Tab. 26. Oszacowanie liczby rozliczonych mg niwolumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ). ....	45
Tab. 27. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji niwolumabu (DGL 2023). ...	45
Tab. 28. Oszacowanie liczby rozliczonych mg ipilimumabu refundowanego w ramach programów lekowych w IV kwartale 2023 r. (Uchwała Rady NFZ). ....	45
Tab. 29. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji ipilimumabu (DGL 2023). ...	46
Tab. 30. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn. ....	46
Tab. 31. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.06. (Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.). ....	46
Tab. 32. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn. ....	47
Tab. 33. Rodzaje chemioterapii w kolejnej linii leczenia na podstawie wyników badania EMPOWER-Lung 3 w populacji niezależnej od poziomu PD-L1 i histologii raka. ....	48
Tab. 34. Koszty substancji czynnych w ramach chemioterapii w kolejnej linii leczenia. ...	48
Tab. 35. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022). ....	49
Tab. 36. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020). ....	50
Tab. 37. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 41/2024/DSOZ ujedn.). ..	50
Tab. 38. Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji. ....	51
Tab. 39. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych. ....	51
Tab. 40. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego zestawu użyteczności. ....	52
Tab. 41. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego. ....	52
Tab. 42. Scenariusze analizy wrażliwości. ....	54
Tab. 43. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej. ....	55
Tab. 44. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	56
Tab. 45. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	57
Tab. 46. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%. ....	59

Tab. 47. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariacie bez RSS w subpopulacji z PD-L1 w zakresie 1-49%.....	60
Tab. 48. Wyniki analizy progowej dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią: scenariusz podstawowy. ....	61
Tab. 49. Wyniki analizy progowej dla porównania z niwolumabem i ipilimumabem z chemioterapią: scenariusz podstawowy. ....	61
Tab. 50. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z pembrolizumabem + chemioterapią. ....	63
Tab. 51. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z pembrolizumabem + chemioterapią. ....	63
Tab. 52. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem + chemioterapią. ....	64
Tab. 53. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem + chemioterapią. ....	64
Tab. 54. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią. ....	65
Tab. 55. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem i z chemioterapią. ....	65
Tab. 56. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z pembrolizumabem z chemioterapią.....	66
Tab. 57. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z niwolumabem, ipilimumabem z chemioterapią.....	66
Tab. 58. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariacie z RSS w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ .....	71
Tab. 59. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariacie bez RSS w subpopulacji z PD-L1 $\geq 50\%$ .....	72
Tab. 60. Wyniki analizy progowej dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii: scenariusz podstawowy. ....	73
Tab. 61. Wyniki analizy progowej dla porównania z atezolizumabem w monoterapii: scenariusz podstawowy. ....	73
Tab. 62. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.....	75
Tab. 63. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.....	75
Tab. 64. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z atezolizumabem w monoterapii. ....	76
Tab. 65. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z atezolizumabem w monoterapii. ....	76
Tab. 66. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z cemiplimabem w monoterapii. ....	77
Tab. 67. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z cemiplimabem w monoterapii. ....	77
Tab. 68. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.....	78

Tab. 69. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z atezolizumabem w monoterapii. ....	78
Tab. 70. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z pembrolizumabem w monoterapii.....	79
Tab. 71. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z atezolizumabem w monoterapii.....	79
Tab. 72. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z cemiplimabem w monoterapii.....	79
Tab. 73. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 16.11.2023. ....	86
Tab. 74. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 16.11.2023. ....	88
Tab. 75. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	89
Tab. 76. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych. ....	90
Tab. 77. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 24.11.2023.....	91
Tab. 78. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia. ....	94
Tab. 79. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie użyteczności. ....	94
Tab. 80. Tablice trwania życia (GUS 2022). ....	95
Tab. 81. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). ....	96



## Bibliografia

- AK 2024 ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza Kliniczna. Warszawa 2024.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0, 2016.
- APD 2024 ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
- ASCO 2023 Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline J Clin Oncol 40:3323-3343 2022 by American Society of Clinical Oncology.
- Beusterien 2010 Beusterien KM, Davies J Fau - Leach M, Leach M Fau - Meiklejohn D, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. 2010;(1477-7525).
- BIA 2024 ██████████ Cemiplimab (Libtayo®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza Wpływu na Budżet. Warszawa 2024.
- ChPL Keytruda® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.02.2024].
- ChPL Libtayo® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Libtayo. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 15.02.2024].
- ChPL Opdivo® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.02.2024].
- ChPL Tecentriq® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tecentriq. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 28.02.2024].
- CM9LA Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. 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. *The Lancet Oncology*. February 2021;22(2):198-211.
- De Castro 2022 Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10274):592-604.
- DGL 2023 NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html> [dostęp: 27.05.2024].
- DGL 2024 NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8599.html> [dostęp: 27.05.2024].

<b>Dolan 1997</b>	Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. <i>Med Care</i> . 1997 Nov;35(11):1095-108.
<b>ESMO 2023</b>	Hendricks L, Kerr K, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2023 vol. 34 issue 4.
<b>Gogishvili 2022</b>	Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. <i>Nat Med</i> . 2022 Nov;28(11):2374-2380.
<b>Golicki 2019</b>	Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe, <i>Pharmacoeconomics</i> , 2019 Sep;37(9):1165-1176.
<b>Golicki 2021</b>	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med</i> . 2021 May 25;131(5):484-486.
<b>GUS 2022</b>	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2022 roku. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku.2.17.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku.2.17.html</a> [dostęp: 26.02.2024].
<b>GUS 2023</b>	<a href="https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3.281.10.html">https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3.281.10.html</a> [dostęp: 15.02.2024].
<b>Hospicjum 2020</b>	Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. <a href="http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf">http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf</a> [dostęp: 26.02.2024].
<b>Jassem 2021</b>	Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: Atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> . 2021;16(11):1872-1882.
<b>KEYNOTE-189</b>	Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2023;JCO. 22.01989.
<b>KEYNOTE-407</b>	Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;(JCO2201990):1-8.
<b>Longworth 2014</b>	Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. <i>Health Technology Assessment</i> . 2014.
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2008;6(1):1-15.
<b>NCCN 2023</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 3, 2023 National Comprehensive Cancer Network.
<b>NFZ 2022</b>	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a">https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a</a> [dostęp: 15.02.2024].
<b>NICE 2023</b>	Lung Cancer: diagnosis and management, National Institute for Health and Care Excellence.
<b>NICE DSU</b>	NICE Decision Support Unit. Technical Support Document 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Healthcare, a Critical Review.

	<p><a href="https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf">https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf</a> [dostęp: 15.02.2024].</p>
<b>Obwieszczenie MZ</b>	<p>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych</a> [dostęp: 27.05.2024].</p>
<b>PTOK 2022</b>	<p>Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18.</p>
<b>Rozporządzenie MZ</b>	<p>Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.</p>
<b>Sezer 2021</b>	<p>Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. <i>The Lancet.</i> 2021;397(10274):592-604.</p>
<b>Uchwała Rady NFZ</b>	<p>Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html</a> [dostęp: 27.05.2024].</p>
<b>Wu 2023</b>	<p>Wu C, Li W, Tao H, Zhang X, Xin Y, Song R, Wang K, Zuo L, Cai Y, Wu H, Hui W. Cost-effectiveness of first-line immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer with different PD-L1 expression levels: A comprehensive overview. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2023 Nov 4;193:104195.</p>
<b>Zarządzenie nr 41/2024/DSOZ ujedn.</b>	<p>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43231/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43231/</a> [dostęp: 27.05.2024].</p>
<b>Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn.</b>	<p>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/</a> [dostęp: 27.05.2024].</p>
<b>Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.</b>	<p>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/</a> [dostęp: 27.05.2024].</p>