

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. 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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
Polska

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Metody	11
2.1 Strategia i technika analityczna	11
2.2 Perspektywa analizy	12
2.3 Horyzont czasowy	12
2.4 Populacja	12
2.5 Model.....	13
2.6 Komparator	15
2.7 Parametry kliniczne	15
2.7.1 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu	15
2.7.1.1 Oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami	15
2.7.1.2 Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść na podstawie oszacowanego ryzyka	17
2.7.1.3 Wybór funkcji parametrycznych	19
2.7.2 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu miejscowej wznowy do przerzutów odległych i zgonu	25
2.7.2.1 Wstępna estymacja przejścia od LR/P do DM i do zgonu przy użyciu danych rejestrowych	26
2.7.2.2 Kalibracja przejść LR/P do DM, LR/P do zgonu i DM do zgonu w celu lepszego dopasowania do krzywej OS z badania	26
2.7.3 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu	28
2.7.3.1 Oszacowanie średniego przeżycia w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	28
2.7.3.2 Oszacowanie współczynnika ryzyka zgonu z powodu przerzutów odległych	30
2.7.4 Zdarzenia niepożądane	32
2.8 Koszty	35
2.8.1 Koszty leków.....	35
2.8.1.1 Koszty Keytruda®.....	35
2.8.1.2 Koszty chemioterapii	38
2.8.2 Koszty podania	41
2.8.2.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową	41
2.8.2.2 Koszty podania chemioterapii neoadjuwantowej	41
2.8.3 Koszty operacji	42
2.8.4 Koszty radioterapii	42
2.8.5 Koszty monitorowania leczenia.....	43
2.8.5.1 Diagnostyka i monitorowania w PL	43

2.8.5.2	Monitorowanie leczenia chemioterapią neoadjuwantową	44
2.8.5.3	Monitorowanie po progresji	45
2.8.6	Koszty kolejnych linii leczenia.....	46
2.8.6.1	Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu	46
2.8.6.1.1	Koszty chemioterapii.....	46
2.8.6.1.2	Koszty radioterapii	47
2.8.6.1.3	Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowej wznowy choroby	49
2.8.6.2	Koszty leczenia w stanach przerzutów odległych	49
2.8.7	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	52
2.8.8	Koszty opieki terminalnej	53
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	54
2.9.1	Użyteczności stanów zdrowia	54
2.9.2	Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku.....	56
2.9.3	Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.....	56
2.10	Zestawienie parametrów modelu	57
2.11	Analiza progowa	58
2.12	Analiza wrażliwości	58
2.13	Analiza probabilistyczna.....	59
2.14	Dyskontowanie	59
2.15	Walidacja	60
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	60
2.15.2	Walidacja konwergencji	60
2.15.3	Walidacja zewnętrzna	60
3	Wyniki	62
3.1	Scenariusz podstawowy	62
3.2	Analiza wrażliwości	65
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	65
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	74
4	Ograniczenia	76
5	Dyskusja.....	77
6	Wnioski	79
7	Aneks	80
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	80
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	85
7.3	Tablice trwania życia	88
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	89
Spis rycin		92
Spis tabel		93

Bibliografia 96

Wykaz skrótów i akronimów

AK	Analiza Kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>acute lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Wskaźnik zmiany cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>)
EGFR	Receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IA2	Druga analiza pośrednia (ang. <i>second interim analysis</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MPR	Główna odpowiedź patologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
MSE	Błąd średniokwadratowy (ang. <i>mean squared error</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</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>)
ROS1	protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego terapię pembrolizumabem porównano z zastosowaniem wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej.

Metody

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

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano czterostanowy, kohortowy model Markova (stan bez zdarzeń (EF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników badania KEYNOTE-671 oraz dodatkowych źródeł danych, w tym rejestru SEER-Medicare. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty operacji, radioterapii i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii. Wyniki analizy przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywoć. Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-671, wynosił 63,1 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 36,9 lat. 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. Proponowana terapia ma być stosowana z zamiarem radykalnego leczenia, dlatego założono, że horyzont dożywoć będzie odpowiedni, by uwzględnić spodziewane efekty kliniczne tej terapii. Ponadto zastosowanie horyzontu dożywoć jest spójne z innymi horyzontami w ocenianych przez Agencję AOTMiT wnioskach o refundację leków w leczeniu wczesnego raka płuca (ozymertynib, 37 lat, AOTMiT 18/2022). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości jednego tygodnia oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

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 zastosowanie wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej. Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania KEYNOTE-671.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*, kwalifikowani do radykalnego leczenia okołoperacyjnego. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-671.

Badanie KEYNOTE-671 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (chemioterapia neoadjuwantowa) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią neoadjuwantową w ramach leczenia przedoperacyjnego, a następnie, w fazie adjuwantowej samego pembrolizumabu w porównaniu z placebo (do maksymalnej liczby 17 cykli). Badanie KEYNOTE-671 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń. Z uwagi na zakończenie obserwacji kontrolnej, zgodnie z protokołem badania, po wykryciu pierwszej wznowy lub choroby przerzutowej nie było możliwości prawidłowej oceny prawdopodobieństw przejść poczynając od stanów lokalnej wznowy i przerzutów odległych. W związku z tym do oszacowania tego prawdopodobieństwa wykorzystano dodatkowe źródło danych w postaci rejestru SEER-Medicare oraz zaimplementowano współczynniki kalibracji, dzięki którym zaimplementowano w modelu ekonomicznym wpływ leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego na trwałe korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. W analizie wykorzystano również dane o częstości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w badaniu KEYNOTE-671 z częstością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem miałoby być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty leczenia w kolejnych liniach oszacowano biorąc pod uwagę opinie ekspertów dotyczące odsetków pacjentów korzystających z poszczególnego rodzaju leczenia. Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia okołooperacyjnego otrzymali pembrolizumab, w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii. Niepewności związane z oceną kosztów zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-671. W scenariuszu podstawowym analizy dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu KEYNOTE-671, a także wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniach KEYNOTE-189/407, które dotyczyły oceny jakości życia mierzonej w grupie chorych z przerzutowym rakiem płuca, oraz dodatkowych danych z literatury. Dodatkowo w modelu zaimplementowano korektę użyteczności w oparciu o wiek populacji, a także zastosowano zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających założone kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca. Odnaleziono jedną publikację (Tian 2023), w której oceniano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym NDRP. W wynikach tej analizy terapia pembrolizumabem wiązała się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wyższych wydatków płatnika w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. Oceniono, że terapia pembrolizumabem jest efektywna kosztowo względem przyjętego, lokalnego proggu efektywności kosztowej. Wyniki te są spójne z wynikami niniejszej analizy.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołooperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance

nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*

[Redacted text block]

Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*

[Redacted text block]

Do niedawna opcje neoadjuwantowego/adjuwantowego leczenia były ograniczone w przypadku resekcyjnej postaci NDRP w stadium II, IIIA lub IIIB. U wielu pacjentów ostatecznie dochodziło do nawrotu choroby po leczeniu samą chemioterapią neoadjuwantową, a następnie zabiegiem chirurgicznym (stanowiącym konwencjonalny standard opieki w tym wskazaniu). Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni zatem chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu okołoperacyjnego NDRP w Polsce.

W wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej pembrolizumab stanowiłby skuteczniejszą alternatywę dla chemioterapii neoadjuwantowej w leczeniu okołoperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez mutacji aktywujących. Pembrolizumab jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który w leczeniu okołoperacyjnym wykazał istotny statystycznie i klinicznie wpływ na przeżycie całkowite. Celem leczenia wczesnego etapu raka płuca jest wyleczenie choroby lub zapewnienie długoterminowej remisji, a pembrolizumab, realizując te cele terapeutyczne, staje się nowym standardem terapii, ocenionym w skali ESMO-MCBS na najwyższą notę „A” dla terapii z intencją wyleczenia, rekomendowanym w najnowszych międzynarodowych wytycznych klinicznych z najwyższym poziomem rekomendacji.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *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 pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL, aktualną na dzień 11. czerwca 2024 r.) w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*. Szczegółowe informacje dotyczące pembrolizumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego pembrolizumabu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda®. 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. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci chemioterapii neoadjuwantowej przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2024).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markova dostarczonego przez Wnioskodawcę. Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów zdrowia (stan bez zdarzeń (EF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon) zostały określone na podstawie wyników badania KEYNOTE-671 oraz dodatkowych źródeł danych, w tym rejestru SEER-Medicare. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty operacji, radioterapii i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym, płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez ekspresji genu <i>EGFR</i> i rearanżacji w genach <i>AKL</i> i <i>ROS1</i>

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

Interwencja	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową przed operacją, a następnie po operacji pembrolizumab w monoterapii
Komparator	Chemioterapia neoadjuwantowa z placebo przed operacją, a następnie po operacji placebo
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (chemioterapia neoadjuwantowa) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią neoadjuwantową w ramach leczenia przedoperacyjnego, a następnie, w fazie adjuwantowej samego pembrolizumabu w porównaniu z placebo (do maksymalnej liczby 17 cykli) zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-671. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1* (KEYNOTE-671, AK 2024).

W badaniu KEYNOTE-671 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*, EFS) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Przeżycie wolne od zdarzenia definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu choroby zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach twardych, w ocenie badacza lub śmierć z dowolnej przyczyny. OS definiowany jest jako czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: główna odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), którą zdefiniowano jako $\leq 10\%$ resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych oraz całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), zdefiniowana jako brak resztkowego raka inwazyjnego w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych. Ponadto w ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono także profil bezpieczeństwa. Skuteczność leczenia okołoperacyjnego oceniano w populacji z zamiarem leczenia (N=797), która obejmowała wszystkich uczestników badania, którzy przeszli randomizację (ang. *intention-to-treat*, ITT). Bezpieczeństwo w badaniu KEYNOTE-671 oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia („*as treated*”), do którego zostali przypisani (N=797, w tym n=397 w grupie otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i n=400 w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią) (KEYNOTE-671, AK 2024).

Jak wskazują wyniki kliniczne badania KEYNOTE-671 (wg II analizy pośredniej (IA2), data odcięcia: 10 lipca 2023, mediana obserwacji: 36,6 miesięcy), leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związki platyny (chemioterapia neoadjuwantowa) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią neoadjuwantową w ramach leczenia przedoperacyjnego, a następnie, w fazie adjuwantowej samego pembrolizumabu w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z NDRP w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, wiąże się z istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka zgonu o 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,56-0,93; 0,00517) oraz istotnie statystycznym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia o 41% (HR=0,59; 95%CI: 0,48-0,72; p<0,001). Główna odpowiedź patomorfologiczna (MPR) wystąpiła u 120 pacjentów w grupie przyjmującej pembrolizumab i u 44 pacjentów w grupie stosującej placebo (MD=19,2%; 95% CI: 13,9; 24,7; p<0,0001; próg, p=0,0001). Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) wystąpiła u 72 pacjentów w grupie

stosującej pembrolizumab i u 16 pacjentów w grupie przyjmującej placebo (MD=14,2%; 95% CI: 10,1; 18,7; $p < 0,0001$; próg, $p = 0,0001$) (KEYNOTE-671, AK 2024).

Do czasu 36,6 miesiąca, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia występowały u 45,2% pacjentów w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz u 37,8% pacjentów w grupie placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w obu grupach badawczych były nudności, zmniejszenie liczby neutrofilii i niedokrwistość. Najczęstszymi zdarzeniami związanymi z leczeniem o 3. lub 4. stopniu nasilenia było zmniejszenie liczby neutrofilii, niedokrwistość, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby płytek krwi (KEYNOTE-671, 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 horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywności. Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-671, wynosił 63,1 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 36,9 lat. Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywności, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Proponowana terapia ma być stosowana z zamiarem radykalnego leczenia, dlatego założono, że horyzont dożywności będzie odpowiedni, by uwzględnić spodziewane efekty kliniczne tej terapii. Ponadto zastosowanie horyzontu dożywności jest spójne z innymi horyzontami w ocenianych przez Agencję AOTMiT wnioskach o refundację leków w leczeniu wczesnego raka płuca (ozymertynib, 37 lat, AOTMiT 18/2022). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości jednego tygodnia oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1

w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia okołooperacyjnego.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-671. W ramach charakterystyki populacji określono proporcje kobiet, średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA). Dodatkowo uwzględniono również proporcje pacjentów z rakiem płasko- i niepłaskonabłonkowym, które wykorzystane zostały w oszacowaniach użyteczności stanów zdrowia związanych z przerzutami odległymi (KEYNOTE-671: dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Na potrzeby oszacowania kosztów leczenia w kolejnych liniach w ramach charakterystyki populacji założono również średni współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) uzyskany z wcześniejszego wniosku dla leku pemetreksed złożonego do agencji NICE (NICE TA181).

Parametry charakterystyki populacji wykorzystane w modelu ekonomicznym są spójne z wynikami badania KEYNOTE-671 dla populacji ogólnej (ITT, N=797). Zestawienie parametrów zamieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.

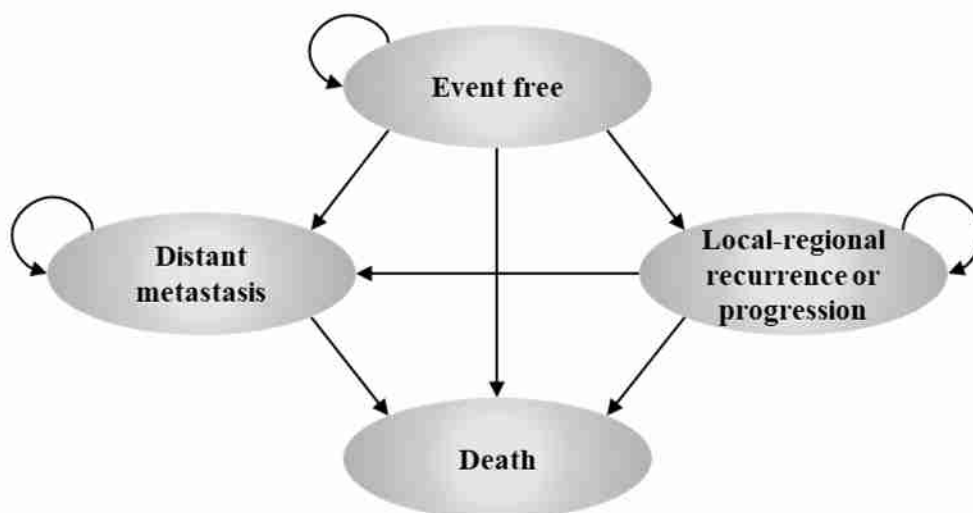
Charakterystyka	Wartość	Referencja
Wiek początkowy (lata), średnia	63,1 lat	KEYNOTE-671
Odsetek kobiet (%)	29,4%	
Udział raka płaskonabłonkowego (%)	43,2%	
Udział raka niepłaskonabłonkowego (%)	56,8%	
BSA (m ²), średnia	1,9	
BSA (m ²), błąd standardowy	0,01	
Masa ciała (kg), średnia	73,7	
Masa ciała (kg), błąd standardowy	0,6	
GFR (ml/min/1,73m ²)	75,0	NICE TA181

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano czterostanowy, kohortowy model Markova (stan bez zdarzeń, stan miejscowej wznowy, stan przerzutów odległych, zgon). W przeciwieństwie do modeli wykorzystujących bezpośrednio krzywe przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), które to modele są często używane do analizowania zaawansowanych nowotworów, modele Markowa charakteryzują się wyraźnym powiązaniem strukturalnym między pośrednimi stanami zdrowia a śmiercią, ułatwiając tym samym wykorzystanie zewnętrznych źródeł danych do oszacowania prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowia, gdy dane z badań są niedojrzałe. Modele Markowa były powszechnie używane do oceny neoadjuwantowego i adjuwantowego leczenia wskazań nowotworowych we wczesnym stadium, dla których OS lub inne istotne kliniczne punkty końcowe takie jak przeżycie bez przerzutów odległych nie mogły być bezpośrednio modelowane z dostępnych danych klinicznych. Chociaż dane kliniczne dotyczące OS z badania KEYNOTE-671 są dojrzałe w porównaniu z innymi

badaniami nowotworów we wczesnym stadium i leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem wykazało statystycznie istotną korzyść kliniczną związaną z OS w porównaniu z chemioterapią neoadjuwantową, stąd możliwe byłoby bezpośrednie dopasowanie modeli parametrycznych do obserwowanych krzywych OS w badaniu. Jednak w badaniu KEYNOTE-671 rutynowo obserwowano i zbierano dane tylko o początkowych zdarzeniach progresji, natomiast nie odnotowywano progresji do przerzutów odległych ze stanów wznowy miejscowej. W związku z brakiem kompletnych danych nie było możliwości implementacji danych klinicznych do odrębnego stanu zdrowia związanego z przerzutami odległymi. Stąd struktura modelu w postaci kohorty Markova została uznana za bardziej odpowiednią do tej oceny efektywności kosztowej. Warto nadmienić, że dla dwóch innych leków ocenianych przez Agencję AOTMiT w leczeniu wczesnego raka płuca (ozymertynib, atezolizumab) również wykorzystywano struktury modeli Markova (AOTMiT 18/2022, AOTMiT 4/2023). Ogólną charakterystykę modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



Pacjenci wchodzą do modelu w stanie bez zdarzeń po rozpoczęciu terapii neoadjuwantowej. Rodzaj terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej ma wpływ na prawdopodobieństwo przejścia pacjentów bezpośrednio do stanu lokalnej wznowy (LR/P), przerzutów odległych (DM) lub zgonu. Pacjenci, którzy wchodzą w stan LR/P, mogą otrzymać radioterapię, operację ratunkową, chemioradioterapię lub samą chemioterapię i są narażeni na ryzyko przejścia z LR/P do DM lub zgonu. Po DM zakłada się, że pacjenci otrzymują leczenie w pierwszej linii przerzutowego NDRP i po ewentualnej progresji mogą również otrzymywać leczenie w drugiej linii. Zakłada się, że ryzyko przejścia z DM do zgonu zależy od skuteczności konkretnego leczenia w pierwszej linii otrzymanego w stanie DM. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia jest następnie wykorzystywany, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, w celu oszacowania lat życia (ang. *life years*, LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii.

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 zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej.

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

2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Podstawą oszacowania prawdopodobieństw są dane z badania KEYNOTE-671 dla pojedynczych pacjentów zamieszczone w modelu ekonomicznym. W kolejnych podrozdziałach opisano poszczególne podejścia do szacowania prawdopodobieństwa przejść dla wyszczególnionych stanów zdrowia w modelu Markova.

2.7.1 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu

Prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez zdarzeń (ang. *event-free state*, EFS) oszacowano na podstawie analizy przeżycia z danych pojedynczych pacjentów z badania KEYNOTE-671, zgodnie z podejściem parametrycznego modelowania wielostanowego opisanym w Williams 2017a i Williams 2017b. Modele parametryczne wykorzystano do oszacowania ryzyka specyficznego dla każdego z modelowanych przejść między stanami w czasie (tj. bez zdarzeń -> wznowa lokalna (LR/P), bez zdarzeń -> przerzuty odległe (DM), bez zdarzeń -> zgon), w zależności od rodzaju interwencji/komparatora. W każdym tygodniowym cyklu modelu prawdopodobieństwa każdego z trzech przejść między stanami (jak również złożone prawdopodobieństwo dowolnego zdarzenia prowadzącego do progresji) obliczono jako funkcje wszystkich trzech krzywych ryzyka.

2.7.1.1 Oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami

Oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową oraz w ramieniu samej chemioterapii neoadjuwantowej przeprowadzono na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych interwencji i grupy kontrolnej ramion badania KEYNOTE-671. W celu dopasowania modeli parametrycznych do każdej z trzech indywidualnych zmian stanu zdrowia, zastosowano standardowe metody analizy przeżycia z jedną modyfikacją, aby uwzględnić ryzyka konkurujące (podczas analizy czasu do wystąpienia określonego typu zdarzenia progresji, dwa pozostałe typy zdarzeń traktowano jako zdarzenia cenzorujące) (NICE 2017, Putter 2007). Przykładowo, aby modelować przejście od stanu bez zdarzeń do stanu przerzutów odległych, pacjenci, u których wystąpił nawrót/progresja miejscowa lub zgon przed

przerzutami odległymi, zostali ocenzeni i w związku z tym traktowani jako utraceni z obserwacji w momencie wystąpienia wcześniejszego zdarzenia konkurującego. Po zastosowaniu tych dodatkowych kryteriów cenzurowania do danych pojedynczych pacjentów dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia progresji, przeprowadzono dopasowanie krzywych parametrycznych przy użyciu pakietu *flexsurvreg* w oprogramowaniu języka R® (R Core Team).

Przetestowano trzy następujące podejścia do modelowania parametrycznego podczas wyboru podejścia podstawowego i badania niepewności w oszacowaniu prawdopodobieństwa przejścia, zaczynając od stanu bez zdarzeń:

1. Modele parametryczne dopasowane oddzielnie do każdego ramienia leczenia: W tym podejściu prawdopodobieństwa przejścia oszacowano na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych indywidualnie do każdego ramienia leczenia z badania KEYNOTE-671. Rozważono siedem różnych funkcji parametrycznych, aby modelować każde przejście ze stanu braku zdarzeń (tj. $EF \rightarrow LR/P$, $EF \rightarrow DM$ i $EF \rightarrow zgon$) w każdym ramieniu leczenia, w tym rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniony gamma.
2. Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze stałym w czasie efektem leczenia: W tym podejściu prawdopodobieństwa przejścia w ramionach pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową oraz samej chemioterapii neoadjuwantowej oszacowano na podstawie wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych uwzględniających proporcje ryzyka (i stały w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową oraz 0 w ramieniu samej chemioterapii neoadjuwantowej). Modele przyjmują zatem stały w czasie współczynnik ryzyka (HR).
3. Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze zmiennym w czasie efektem leczenia (przed i po 1. roku): W tym podejściu prawdopodobieństwa przejścia w ramionach pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową oraz samej chemioterapii neoadjuwantowej oszacowano na podstawie wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych uwzględniających proporcje ryzyka, które wykorzystywały zmienny w czasie współczynnik ryzyka (ściślej modele parametryczne w ramach tego podejścia uwzględniały stały w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową oraz 0 w ramieniu samej chemioterapii neoadjuwantowej oraz zmienny w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową w trakcie części obserwacji po 1. roku i 0 w pozostałych okresach). Modele te pozwoliły na to, aby efekt leczenia różnił się w trakcie i po pierwszym roku od rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej. Dopuszczenie zróżnicowanego efektu leczenia w trakcie pierwszego roku i w kolejnych latach opiera się na hipotetycznych podstawach, w oparciu o przybliżony koniec leczenia adjuwantowego pembrolizumabem od momentu rozpoczęcia terapii neoadjuwantowej, jednak rzeczywisty czas wszelkich zmian w funkcjonalnym dopasowaniu HR może być różny.

Oszacowania parametrów powiązane ze wszystkimi modelami parametrycznymi w ramach podejść nr 1., 2. i 3. są raportowane w modelu ekonomicznym w programie Excel®.

Jak opisano poniżej, dla każdego z dwóch ramion w modelu (interwencja i komparator) prawdopodobieństwa każdego przejścia ze stanu bez zdarzeń obliczono biorąc pod uwagę wszystkie trzy funkcje ryzyka. Dlatego też, aby wybrać podstawowe funkcje parametryczne rozważano wszystkie możliwe kombinacje funkcji parametrycznych dla $EF \rightarrow LR/P$, $EF \rightarrow DM$ i $EF \rightarrow$ zgon (Tab. 3). Kryteria wyboru podstawowych funkcji parametrycznych opisano w Rozdz. 2.7.1.3.

Tab. 3. Kombinacje modeli parametrycznych rozważane przy oszacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EF).

Podejścia do modelowania	Funkcje parametryczne dopasowane do oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami		
	$EF \rightarrow LR/P$	$EF \rightarrow DM$	$EF \rightarrow$ zgon
Modele parametryczne dopasowane oddzielnie do każdego ramienia leczenia	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma
Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze stałym w czasie efektem leczenia	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza
Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze zmiennym w czasie efektem leczenia (przed i po 1. roku)	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza

2.7.1.2 Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść na podstawie oszacowanego ryzyka

Prawdopodobieństwo każdego przejścia ze stanu bez zdarzeń w każdym tygodniowym cyklu modelu zostało obliczone jako funkcja oszacowanego ryzyka. Wykonano następujące kroki obliczeniowe:

1. Dla każdego wystąpienia progresji k (miejscowa wznowa, przerzuty odległe, zgon) średnie ryzyko wystąpienia w cyklu od tygodnia $(t-1)$ do t obliczono w następujący sposób:

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t-1)$$

gdzie, H_k to skumulowane ryzyko specyficzne dla przyczyny k (na podstawie funkcji parametrycznej wybranej do modelowania przyczyny k).

2. Średnie ryzyko wystąpienia progresji (ang. *EFs failure*) w cyklu od tygodnia $(t-1)$ do t , nazwane $\bar{h}_{EFS}(t)$, obliczono jako sumę średniego ryzyka specyficznego dla

przyczyny dla wszystkich trzech przyczyn k w tym cyklu. Ryzyko to przekształcono w prawdopodobieństwo przy użyciu wzoru:

$$1 - e^{-\bar{h}_{EFS}(t)}$$

3. W każdym cyklu względny udział każdej przyczyny k w ogólnym ryzyku wystąpienia progresji (*EFS failure*) wyprowadzono w następujący sposób:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{EFS}(t)}$$

Przedstawia to prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (*EFS failure*) typu k , zakładając że progresja ta wystąpiła w cyklu (Hinchliffe 2013). Następnie względny udział przyczyny k pomnożono przez prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek progresji w cyklu, aby uzyskać prawdopodobieństwo przejścia odpowiadające przyczynie k .

W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu bez zdarzeń (EF) do zgonu zostało ustalone na poziomie maksymalnego prawdopodobieństwa szacowanego na podstawie modelowania parametrycznego i śmiertelności populacyjnej, biorąc pod uwagę rozkład płci i wieku populacji w danym cyklu. Współczynniki zgonu z dowolnej przyczyny według wieku dla kobiet i mężczyzn w Polsce uzyskano na podstawie Tablic Trwania Życia z danych Głównego Urzędu Statystycznego (por. Aneks 7.3, GUS 2022).

W scenariuszu podstawowym w modelu przyjęto założenie o możliwości wyleczenia wśród pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowe przeżycie bez wystąpienia progresji (ang. *event-free survival*, EFS). Zgodnie z założeniem wyleczenia ryzyko wystąpienia lokalnej wznowy lub przerzutów odległych na cykl ze stanu bez zdarzeń (oszacowane w scenariuszu bez założenia wyleczenia) zostało zmniejszone o 95% dla pacjentów, którzy osiągnęli EFS przez co najmniej 10 lat od wejścia do modelu. Przyjęto w modelu, że procentowa redukcja ryzyka nawrotu będzie wzrastać liniowo od 0% po 7 latach do 95% po 10 latach. Tę samą procentową redukcję ryzyka zastosowano do ryzyka przejść ze stanu bez zdarzeń do zgonu, z zastrzeżeniem ograniczenia, że ryzyko to musi być zawsze co najmniej tak wysokie, jak śmiertelność w populacji w każdym cyklu. Opisane powyżej założenie wyleczenia zostało poparte 20-letnimi danymi z badania kohortowego *International Early Lung Cancer Action Program* (I-ELCAP), które nie wykazało zgonów związanych z rakiem płuc powyżej 10 lat u pacjentów z wyciętym rakiem płuc (co sugeruje fazę *plateau* w przeżywalności u pacjentów z rakiem płuc od 10 lat w górę) (I-ELCAP). Ponieważ zgony z powodu raka płuc są w dużej mierze zdarzeniem następczym wynikającym z nawrotu choroby, brak zgonów związanych z rakiem płuc powyżej 10 lat w badaniu I-ELCAP sugeruje również brak nawrotu choroby powyżej 10 lat. Przyjęcie założenia wyleczenia w scenariuszu podstawowym jest również spójne z poprzednimi ocenami HTA, a także zakłada bardziej konserwatywne warunki (na przykład w ocenie NICE TA876 zastosowano założenie wyleczenia między latami 5-7 ze wskaźnik redukcji ryzyka zgonu równym 95% (NICE TA876), a w ocenie NICE TA823 zastosowano założenie wyleczenia między latami 3-6 ze wskaźnik redukcji ryzyka zgonu równym 91,5% (NICE TA823). W ramach scenariusza analizy wrażliwości przetestowano wyniki bez przyjmowania założenia o wyleczeniu.

2.7.1.3 Wybór funkcji parametrycznych

Ocena dopasowania modelu w kontekście modeli wielostanowych jest trudniejsza niż w tzn. modelach przeżycia (ang. *partitioned survival model*), ponieważ oszacowanie docelowego prawdopodobieństwa przejścia jako złożonego punktu końcowego jest określana przez kombinację modeli przeżycia, a nie przez pojedynczy model (por. Rozdz. 2.7.1.2). Stąd też, aby wybrać funkcje parametryczne w sc. podstawowym wzięto pod uwagę wszystkie możliwe kombinacje dopasowania, opisane w powyższych rozdziałach. Zgodnie z zaleceniami NICE, funkcje parametryczne wybrano w taki sposób, aby taki sam kształt funkcji odpowiadał tym samym przejściom pomiędzy stanami zdrowia w ramieniu interwencji jak i komparatora (NICE DSU).

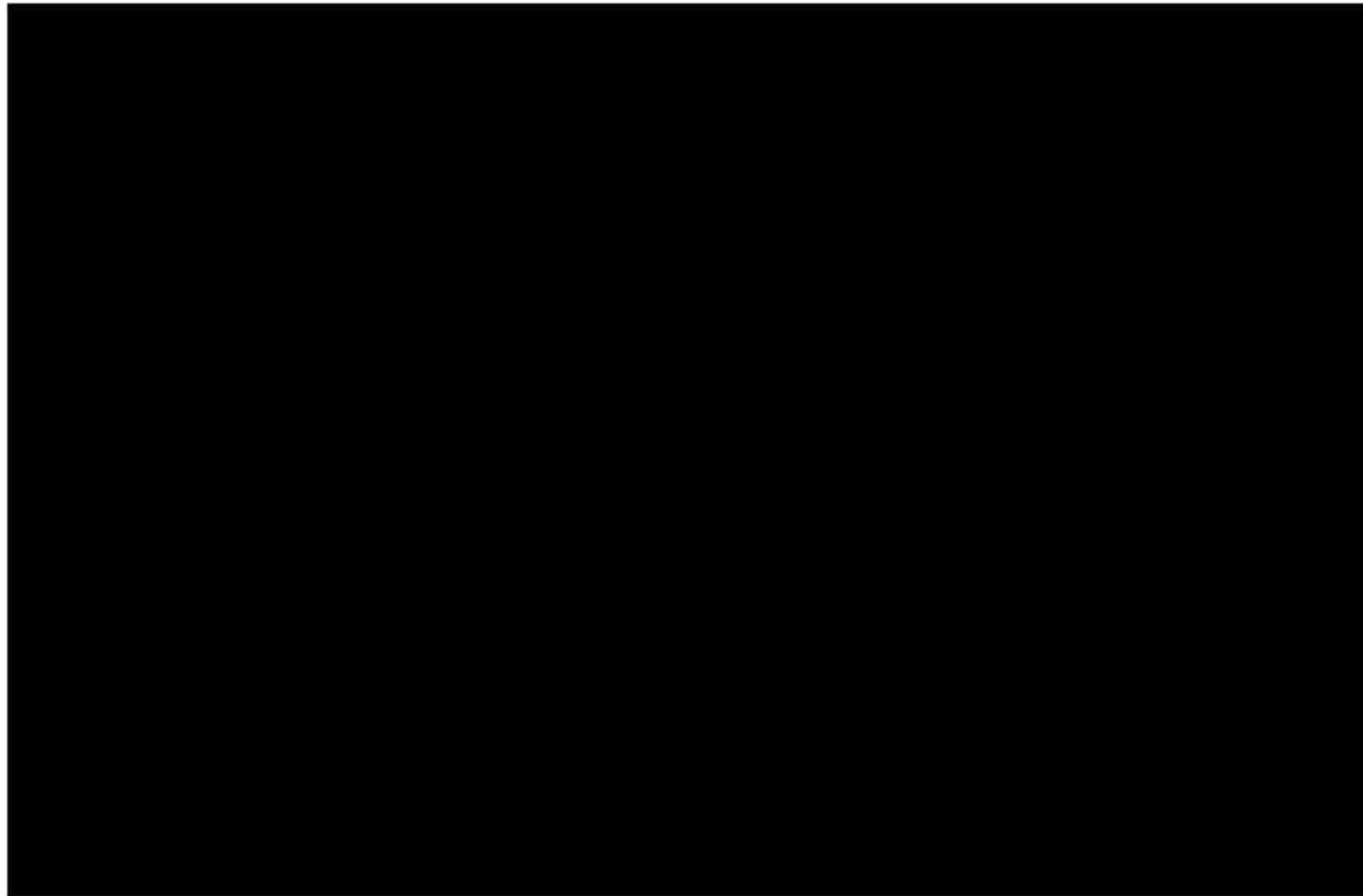
Wyboru funkcji parametrycznych dokonano w oparciu o następujące kryteria:

1. Wizualna ocena dopasowania funkcji w porównaniu z krzywą EFS z badania KEYNOTE-671 dla każdego z ramion badania (■■■■ - ■■■■).
2. Dopasowanie na podstawie wyniku średniego błędu kwadratowego (ang. *mean squared error*) w porównaniu z krzywą EFS z badania KEYNOTE-671.
3. Walidacja zewnętrzna/ocena wiarygodności ekstrapolacji w kontekście długoterminowych wyników klinicznych (walidację dla chemioterapii neoadjuwantowej przeprowadzono w oparciu o dane kliniczne z rejestru pacjentów z USA z resekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadiach II, IIIA lub IIIB (N=221) z bazy SEER-Medicare (2007-2019). Pomimo że nie było dostępnych danych klinicznych dla przeprowadzenia oceny walidacji zewnętrznej dla ramienia z pembrolizumabem, prawdopodobieństwo oszacowanej korzyści z tej strategii leczenia oceniono na podstawie wyników krzywych OS z badania KEYNOTE-671.

Przy zastosowaniu powyższych kryteriów w scenariuszu podstawowym zostało wybrane podejście do modelowania nr 1 (tj. oddzielne dopasowane modele dla ramion leczenia) (■■■■, ■■■■)

- dla przejścia EF -> LR/P: uogólniona funkcja gamma,
- dla przejścia EF -> DM: uogólniona funkcja gamma,
- dla przejścia EF -> zgon: funkcja log-normalna.

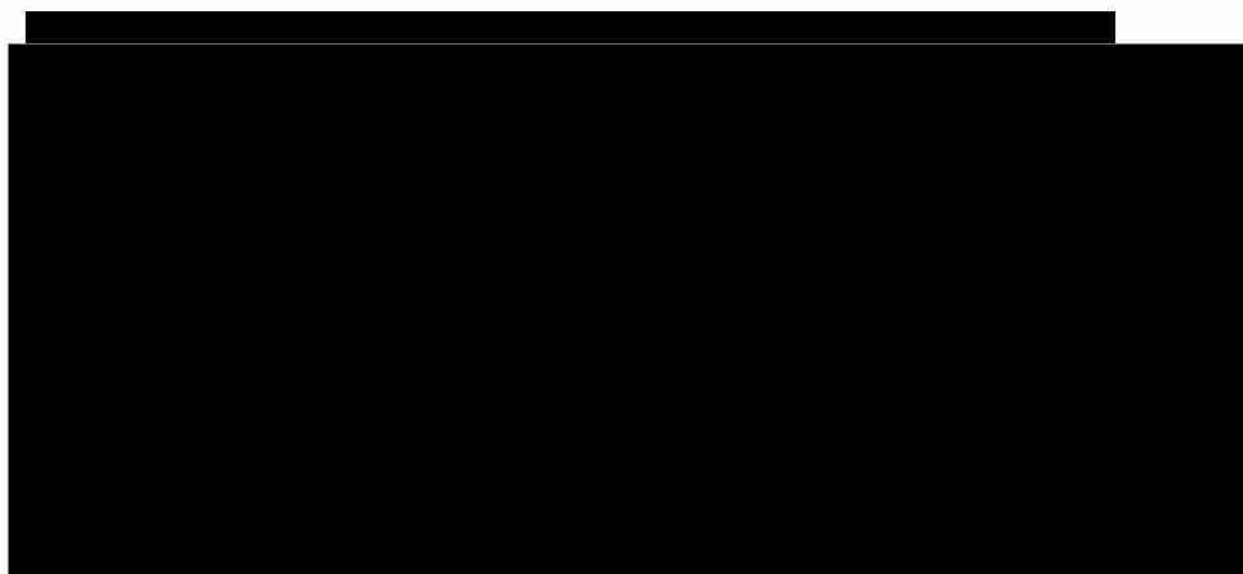












Na powyższych rycinach wykazano, że zgodnie z oceną walidacji wizualnej wybrano rozkłady najlepiej dopasowane do danych z badania KEYNOTE-671.

2.7.2 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu miejscowej wznowy do przerzutów odległych i zgonu

W badaniu KEYNOTE-671 dane z monitorowania choroby w postaci danych obrazowych nie były rutynowo rejestrowane po wystąpieniu u pacjentów pierwszego zdarzenia nawrotu. W rezultacie zatem bezpośrednio dane z przejścia pomiędzy LR/P do DM lub zgonu nie były dostępne w badaniu. W związku z powyższym w pierwszym kroku zdecydowano się zaaplikować modele wykładnicze dopasowane dla przejść pomiędzy stanami LR/P a DM i zgonem, szacowane na podstawie rzeczywistych danych klinicznych z amerykańskiej bazy SEER-Medicare. Rozkłady wykładnicze są powszechnie stosowane przy szacowaniu prawdopodobieństwa przejścia dla pośrednich stanów zdrowia w modelu Markowa, ponieważ współczynnik ryzyka w rozkładzie wykładniczym nie zależy od czasu mierzonego od wejścia w dany stan zdrowia i jest zatem zgodny z właściwością modeli Markowa o braku pamięci. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy bazowe współczynniki dla przejść od LR/P do DM, do zgonu i od DM do zgonu zostały jednocześnie skalibrowane w celu zoptymalizowania dopasowania do obserwowanego przebiegu OS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-671.

Scenariusze analizy wrażliwości zostały przeprowadzone bez zastosowania kalibracji oraz przy użyciu danych rzeczywistych lub też przy użyciu alternatywnego podejścia do kalibracji. We wszystkich rozważanych podejściach prawdopodobieństwo przejścia z LR/P do zgonu było ograniczone do co najmniej tak wysokiego ryzyka jak śmiertelność w populacji w każdym cyklu.

2.7.2.1 Wstępna estymacja przejścia od LR/P do DM i do zgonu przy użyciu danych rejestrowych

W analizie wykorzystano dane z połączonej bazy SEER-Medicare (2007-2019). Dane te pochodzą z rejestrów nowotworów SEER, które gromadzą informacje kliniczne, demograficzne i dotyczące przyczyn zgonu osób chorych na raka, oraz dane Medicare dotyczące objętych ubezpieczeniem usług opieki zdrowotnej od momentu uzyskania przez osobę kwalifikowalności do Medicare do momentu jej zgonu.

Łącznie 221 pacjentów spełniło kryteria związane z diagnozą niedrobnokomórkowego raka płuc, w stanie zaawansowania II-IIIIB, przyjmujących wcześniej leczenie neoadjuwantowe. Spośród tych pacjentów 43 zostało następnie zidentyfikowanych jako osoby z miejscową wznową/progresją i uwzględnionych w szacowaniu prawdopodobieństwa przejścia dla LR/P → DM i LR/P → zgonu. Nawroty zidentyfikowano na podstawie dodatkowych metod leczenia NDRP (w tym dodatkowego zabiegu chirurgicznego, radioterapii, chemioradioterapii i terapii systemowej) lub diagnozy choroby przerzutowej. Oszacowane ryzyka progresji przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Prawdopodobieństwo przejścia od stanu lokalnej wznowy (zastosowane do wszystkich ramion w modelu).

LR/P -> DM		LR/P -> zgon	
Tygodniowy współczynnik rozkładu wykładniczego	SE	Tygodniowy współczynnik rozkładu wykładniczego	SE
0,00736	(0,00161)	0,00210	(0,00086)

2.7.2.2 Kalibracja przejść LR/P do DM, LR/P do zgonu i DM do zgonu w celu lepszego dopasowania do krzywej OS z badania

Istotnym ograniczeniem opisanego powyżej źródła danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (SEER-Medicare) jest to, że aby bezpośrednio wykorzystać szacunki obliczone w Tab. 4 konieczne jest przyjęcie założenia, że oba ramiona modelu mają takie same prawdopodobieństwa przejść od stanu LR/P. Nie było możliwości oszacowania różnych wskaźników LR/P -> DM i LR/P -> zgonu dla każdego ramienia w modelu przy użyciu danych z SEER-Medicare, ponieważ terapia okołoperacyjna pembrolizumabem nie była jeszcze zatwierdzoną strategią leczenia NDRP w latach 2007-2019. Ograniczenie to mogło przyczynić się do suboptymalnego dopasowania, przed dalszą kalibracją, inkrementalnej korzyści dla neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią w odniesieniu do tych danych obserwowanych w badaniu KEYNOTE-671. Większe przeszacowanie OS w ramieniu neoadjuwantowej chemioterapii niż w ramieniu neoadjuwantowej terapii pembrolizumabem, pomimo dobrego dopasowania między przewidywanym a obserwowanym EFS w obu ramionach, oznacza, że co najmniej jedna kolejna zmiana stanu zdrowia powinna być doszacowana w obu ramionach (ale w większym stopniu w ramieniu neoadjuwantowej chemioterapii).

W ramach scenariusza podstawowego wykonano zatem kalibrację wskaźników LR/P -> DM, LR/P -> zgonu, DM -> zgonu w celu zoptymalizowania statystycznego dopasowania pomiędzy

przewidywanym a obserwowanym OS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-671. Kalibrację wykonano w ten sposób, że przeskalowano obliczone wcześniej wskaźniki za pomocą tego samego mnożnika, identyfikując jednocześnie wartość tego mnożnika, przy którym wartość błędu średniokwadratowego (ang. *mean squared error*, MSE) jest najmniejsza (MSE pomiędzy przewidywanym a obserwowanym OS w każdym ramieniu). W przypadku każdego ramienia proces kalibracji testował wszystkie wartości tego mnożnika od 0,5 do 2 w przyrostach co 0,01. MSE obliczono jako średnią ważoną błędów kwadratowych między przewidywanym a obserwowanym OS w każdym tygodniowym cyklu, ważoną liczbą pacjentów „at risk” w każdym tygodniowym punkcie czasowym wzdłuż krzywej Kaplana-Meiera OS. Opcja ta uwzględnia potencjalne zróżnicowanie wskaźników LR/P -> DM, LR/P -> zgon i DM -> zgon między ramionami modelu.

W Tab. 5 przedstawiono oszacowania wskaźników LR/P -> DM i LR/P -> zgon dla każdego ramienia (oszacowanie DM -> zgon przedstawiono w kolejnym rozdziale). Na [REDACTED] i [REDACTED] pokazano różnicę w wizualnym dopasowaniu przebiegów pomiędzy obserwowanym a przewidywanym OS w obu ramionach badania po zastosowaniu podejścia z kalibracją.

Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejścia LR/P -> DM i LR/P -> zgon w sc. podstawowym przy zastosowaniu kalibracji.

Ramie w modelu	LR/P -> DM		LR/P -> zgon	
	Tygodniowy współczynnik rozkładu wykładniczego	SE	Tygodniowy współczynnik rozkładu wykładniczego	SE
Neoadjuwantowa terapia z pembrolizumabem	0,00655	(0,00131)	0,00187	(0,00037)
Neoadjuwantowa chemioterapia	0,00758	(0,00152)	0,00217	(0,00043)

2.7.3 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu

Dla każdego ramienia leczenia w modelu założono, że prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu zależy od udziałów poszczególnych schematów leczenia w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych. W modelu zaimplementowano opcje leczenia z odpowiednimi danymi wejściowymi dotyczącymi PFS i OS, a udziały poszczególnych schematów oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski. W modelu uwzględniano również koszt terapii w drugiej linii leczenia przerzutów odległych, choć dane kliniczne związane z analizą przeżycia w drugiej linii zależały bezpośrednio od udziałów poszczególnych schematów stosowanych w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych.

2.7.3.1 Oszacowanie średniego przeżycia w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP

Dla każdego z ramion leczenia szacowano wykładnicze modele OS i PFS na podstawie uzyskanych z badań danych klinicznych. Oszacowania parametrów modeli wykładniczych dla poszczególnych rodzajów leczenia zestawiono w Tab. 6.

Podobnie jak w przypadku przejść rozpoczynających się od stanu LR/P, przejście z DM do zgonu modelowano za pomocą rozkładów wykładniczych i stałych czasowo współczynników HR, ponieważ brak pamięci modeli Markowa uniemożliwia wykorzystanie prawdopodobieństw przejścia zależnych od czasu spędzonego w przejściowym stanie zdrowia.

Tab. 6. Modele wykładnicze OS i PFS dla schematów leczenia w pierwszej linii przerzutów odległych NDRP.

Schemat leczenia	Wykładniczy model OS		Wykładniczy model PFS		Referencja
	Współczynnik tygodniowy	SE	Współczynnik tygodniowy	SE	
Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	0,0073	(0,0004)	0,0176	(0,0011)	KEYNOTE-189 (data odcięcia: 08 marzec 2022)
Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel	0,0093	(0,0008)	0,0198	(0,0017)	KEYNOTE-407 (data odcięcia: 23 luty 2022)
Niwolumab + ipilimumab	0,0093	(0,0007)	0,0313	(0,0035)	Paz-Ares 2022 [CheckMate-227]
Pembrolizumab	0,0097	(0,0008)	0,0285	(0,0029)	KEYNOTE-042 (data odcięcia: 28 luty 2021), de Castro 2023
Atezolizumab	0,0079	(0,0009)	0,0197	(0,0023)	Herbst 2020 [IMpower110]
Cemiplimab	0,0061	(0,0006)	0,0197	(0,0019)	Ozguroglu 2023 [EMPOWER-Lung 1]
Brak aktywnego leczenia	0,0531	(0,0056)	0,1293	(0,0135)	Wong 2016 (mediana OS dla pacjentów bez aktywnego leczenia); współczynnik PFS:OS założono jako równy aktywnemu ramieniu z badania KEYNOTE-189

2.7.3.2 Oszacowanie współczynnika ryzyka zgonu z powodu przerzutów odległych

Dla każdego ramienia leczenia przyjęto, że wykładniczy współczynnik ryzyka dla przejścia od DM do zgonu zależy od:

- udziałów poszczególnych schematów leczenia w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych, oraz
- oczekiwanego przeżycia związanego z każdym schematem leczenia przerzutowego.

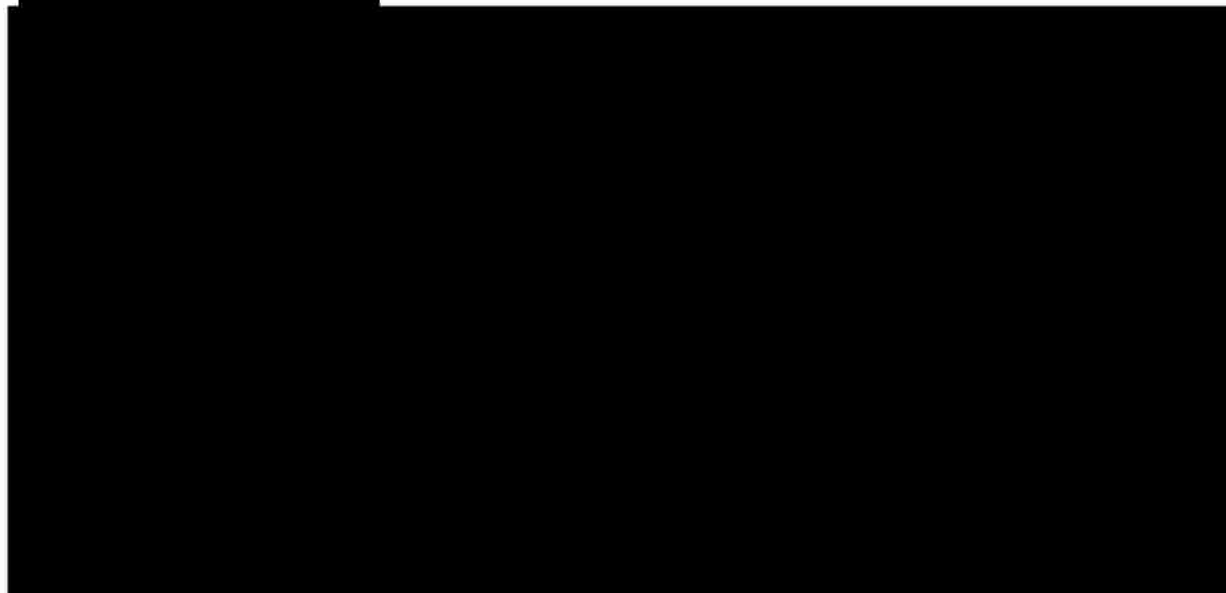
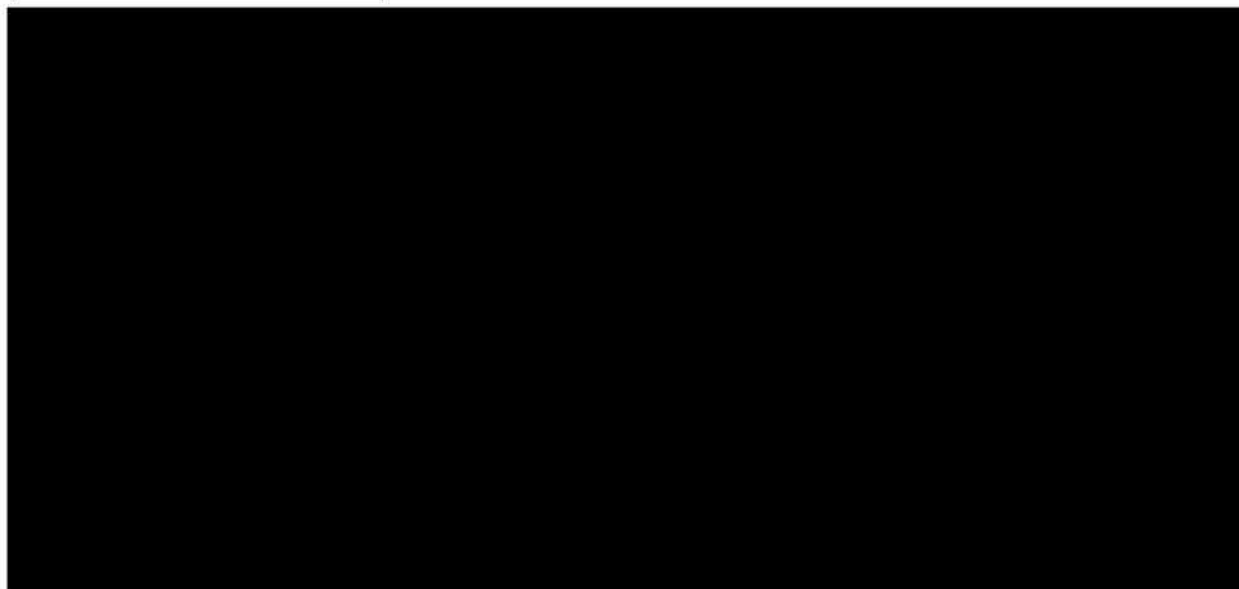
Zatem średni OS (od momentu leczenia przerzutów odległych) obliczono w każdym ramieniu leczenia jako średnią ważoną OS związanych z poszczególnymi schematami i udziałami procentowymi tych schematów. Średni OS w każdym ramieniu został następnie przeliczony na tygodniowy współczynnik ryzyka dla przejścia DM -> zgon. Średnie PFS zostało obliczone w analogiczny sposób. Dodatkowo uwzględniono stosunek średniego PFS do średniego OS w każdym ramieniu, który następnie został wykorzystany do obliczeń użyteczności i kosztów monitorowania choroby w stanie DM (uwzględniając proporcję czasu spędzonego przez progresją w porównaniu do czasu spędzonego po progresji w tym stanie).

Jak opisano w rozdz. 2.7.2 do obliczonego tygodniowego współczynnika ryzyka zgonu ze stanu DM zastosowano mnożnikowy współczynnik kalibracji w celu zoptymalizowania dopasowania do obserwowanego OS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-671. Współczynnik kalibracji i ostateczne wyniki współczynników ryzyka przejścia z DM do zgonu zestawiono w Tab. 7. Na [REDACTED] - [REDACTED] zilustrowano poprawę dopasowania do obserwowanego OS w każdym ramieniu leczenia po zastosowaniu kalibracji.

Tab. 7. Ryzyko zgonu z powodu przerzutów odległych w zależności od ramienia leczenia na podstawie rodzaju leczenia otrzymanego w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych.

Ramię leczenia	Oczekiwane przeżycie w stanie DM (tygodniowe): średnia ważona na podstawie udziałów w rynku			Współczynnik ryzyka DM -> zgonu (na podstawie oczekiwanego OS)	Współczynnik kalibracji
	OS	PFS	Proporcja PFS:OS		
Pembrolizumab + chemioterapia neoadjuwantowa	78	26	0,34	0,0128	0,8900
Chemioterapia neoadjuwantowa	96	34	0,36	0,0105	1,0300





2.7.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane występujące wyłącznie w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej; zdarzenia niepożądane związane z kolejnymi liniami leczenia w ramach terapii nawrotów nie były brane pod uwagę ze względu na ich niewielki oczekiwany wpływ na końcowe wyniki analizy efektywności kosztowej. W modelu oceniano zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które występowały z częstością co najmniej 5% w dowolnym z ramion leczenia.

Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu uzyskano na podstawie wyników badania KEYNOTE-671, opierając się na proporcji pacjentów ze wszystkimi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-5 w populacji leczonej („*as treated*”). Dane te zamieszczono w Tab. 8.

Średni czas trwania leczenia zdarzenia niepożądanego i średnia liczba epizodów wystąpienia zdarzenia na pacjenta zostały oszacowane na podstawie KEYNOTE-671 i wykorzystane w modelu do oszacowania czasu trwania wpływu zdarzenia na zmniejszenie użyteczności. Przyjęto założenie, że wszystkie zdarzenia co najmniej 3. stopnia uwzględnione w modelu będą się wiązały z hospitalizacją.

Tab. 8. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (KEYNOTE-671, data odcięcia: 10 lipiec 2023).

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		Średnia liczba epizodów zdarzenia na pacjenta	Średni czas trwania epizodu zdarzenia (tygodnie)
	Pembrolizumab + chemioterapii neoadjuwantowa	Neoadjuwantowa chemioterapia		
Anemia	9,8%	7,0%	1,0	46,7
Zmniejszona liczba neutrofilii	21,7%	19,8%	1,4	5,4
Zmniejszona liczba płytek krwi	5,3%	6,0%	1,3	11,0
Zmniejszona liczba białych krwinek	5,8%	5,5%	1,1	10,6

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *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 programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2024).

Pembrolizumab na dzień 25 czerwca 2024 r. (Obwieszczenie MZ) jest refundowany w ramach grupy limitowej „1143.0, Pembrolizumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58. „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.159. „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”.

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

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

- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml.

Wnioskowana cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®) wynosi [REDACTED] (Tab. 9).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 9. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka pembrolizumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml							
Z RSS							
Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka 4 ml							

Z art. 36a ustęp 2. Ustawy o Refundacji wynika, iż postępowanie refundacyjne niezakończony w terminie jednego roku od daty złożenia wniosku zostaje umorzone, co oznacza konieczność wydania decyzji w ciągu roku. [REDACTED]

Zgodnie z ChPL Keytruda®, w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać:

- w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią - 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności,
- w leczeniu adjuwantowym produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (ChPL Keytruda®).

W modelu ekonomicznym przyjęto wariant dawkowania 200 mg co 3 tygodnie. Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%.

W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący Keytruda® będą ją stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej ToT (czasu leczenia) z badania KEYNOTE-671. Żaden pacjent nie pozostał na leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym w KEYNOTE-671 ponad datę odcięcia danych, dlatego obserwowane proporcje pacjentów, którzy otrzymali każdy cykl leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, można było wykorzystać bezpośrednio, bez potrzeby ekstrapolacji poza obserwowany okres badania [REDACTED]

[REDACTED] Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu zestawiono w Tab. 10 i w Tab. 11.

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

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

2.8.1.2 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda[®]) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową. Zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-671 w skład chemioterapii dwulekowej wchodzi połączenia cisplatyny, gemcytabiny oraz pemetreksedu. Udziały poszczególnych schematów oszacowano na podstawie wyników badania KEYNOTE-671 (Tab. 13). Nie różniły się one w zależności od terapii interwencją czy komparatorem. Koszty NFZ za mg powyższych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 13.

Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii neoadjuwantowej są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Cisplatynę stosowano w dawce 75 mg/m² w pierwszym dniu 21-dniowego cyklu leczenia, zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-671 u wszystkich pacjentów poddanych chemioterapii neoadjuwantowej (KEYNOTE-671). U niespełna 44% chorych do cisplatyny dołączano gemcytabinę w dawce 1000 mg/m² (w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia), zaś u 56% chorych do cisplatyny dołączano pemetreksed w dawce 500 mg/m² (w 1. dniu 21-dniowego cyklu leczenia) (KEYNOTE-671). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędna do oszacowania potrzebnej dawki podania leków, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania KEYNOTE-671, opisanym w Rozdz.2.4.

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi dla lutego 2024 r. (DGL 2024).

W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawki na poziomie 100%. Średnią intensywność dawki określono jako stosunek liczby rzeczywistych cykli leczenia do liczby spodziewanych cykli w badaniu KEYNOTE-671.

Czas leczenia poszczególnymi schematami oparto na przebiegach krzywych czasu leczenia (ToT) z badania Keynote-671 (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu w ramach chemioterapii neoadjuwantowej z pembrolizumabem oraz samej chemioterapii neoadjuwantowej przedstawiono odpowiednio w Tab. 12 i [REDACTED].

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

Tab. 13. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Maksymalna liczba cykli leczenia	Udział w schematach leczenia [%]*	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	100%	0,4904 zł	DGL 2024
gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	w 1. i 8. dniu cyklu leczenia (co 3 tyg.)	100%	4 cykle do czasu operacji	43,9%	0,0480 zł	
pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	56,1%	0,4177 zł	

*KEYNOTE-671

[Redacted content]

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

2.8.2 Koszty podania

2.8.2.1 Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową

Podanie leku Keytruda® wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii będzie odbywać się w 1. dniu cyklu leczenia (21 dni) i rozliczane będzie w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 15.

Założenie, że wszystkie podania pembrolizumabu będą rozliczane w trybie hospitalizacji jest konserwatywne, ponieważ pembrolizumab można również podawać jako infuzję w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (ze względu na jej krótki czas trwania: infuzja 30 minut) (ChPL Keytruda®).

Tab. 15. 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

2.8.2.2 Koszty podania chemioterapii neoadjuwantowej

W ramach oszacowania kosztu podania chemioterapii neoadjuwantowej nie związanej z leczeniem w PL zdecydowano się uwzględnić „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład branych pod uwagę schematów chemioterapii są umieszczone w części A katalogu leków (Zarządzenie 35/2024/DGL ujedn). Zgodnie z opisanym dawkowaniem podanie każdego schematu chemioterapii odbywa się w ciągu jednego dnia. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 16.

Przyjęty w oszacowaniach koszt podania chemioterapii neoadjuwantowej w ramach hospitalizacji jednego dnia wynika m.in. z faktu, że podaż niektórych leków wymaga nawodnienia infuzją dożylną przez długi czas, w związku z czym podanie to nie może odbywać się w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS). Przykładem jest cisplatyna, której podaż wymaga nawodnienia przed leczeniem - „infuzja dożylna 100 do 200 ml/godz. przez okres 6 do 12 godzin, całkowita objętość infuzji to co najmniej 1 litr. Nawodnienie po

zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna kolejnych 2 litrów z szybkością infuzji 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12 godzin” (ChPL Cisplatin Kabi).

Tab. 16. 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

2.8.3 Koszty operacji

Po leczeniu neoadjuwantowym pacjenci, zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-671, przystępowali do radykalnej operacji. [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowanie średniego kosztu radykalnej operacji przeprowadzono w oparciu o dane ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów dla 2022 r. biorąc pod uwagę grupy, w których raportowano zabieg lobektomii, tj. grupę D01: „Złożone zabiegi klatki piersiowej” oraz grupę D02: „Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej”. Aby obliczyć średni koszt operacji oszacowano średnią wartość hospitalizacji w tych grupach ważoną liczbą hospitalizacji (NFZ 2022). Oszacowanie zestawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
D01	4 028	37%	39 075,99 zł
D02	6 733	63%	30 596,36 zł
Łączny koszt			33 770,41 zł

2.8.4 Koszty radioterapii

U części pacjentów po leczeniu operacyjnym zaimplementowano koszty radioterapii adjuwantowej. Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-671 u 8,8% pacjentów po leczeniu pembrolizumabem i chemioterapią neoadjuwantową oraz u 13,0% pacjentów po leczeniu wyłącznie chemioterapią neoadjuwantową zastosowano radioterapię. Założono, że po radykalnej, doszczętnej resekcji płuca z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych (R0) chorzy (zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi) nie będą wymagali radioterapii, jednak biorąc pod uwagę, że w modelu ekonomicznym uwzględniamy wyniki kliniczne pacjentów z badania KEYNOTE-671, u których zastosowano radioterapię (różnica wynika z faktu, że kryteria włączenia do programu lekowego są bardziej restrykcyjne niż kryteria włączenia do badania), to przyjmując podejście konserwatywne w ramach analizy ekonomicznej uwzględniono również koszty zastosowania tej radioterapii u niewielkiego odsetka pacjentów. Oszacowanie

kosztu radioterapii przeprowadzono w oparciu o wycenę świadczenia teleradioterapii radykalnej i zestawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii (20 seansów)		
5.52.01.0001440	Hospitalizacja do teleradioterapii/terapii protonowej nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku >17 r.ż.	352
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia		
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560,00
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501,00
Średni koszt teleradioterapii radykalnej		9 531,00
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)		16 571,00

2.8.5 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem w ramach PL pembrolizumabem z chemioterapią neoadjuwantową oraz w ramach leczenia adjuwantowego, ale także koszty monitorowania poza programem w przypadku stosowania wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia, a częstość monitorowania będzie u nich taka sama jak przy leczeniu chemioterapią neoadjuwantową przed progresją, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia, a koszt związany z progresją będzie tożsamy z kosztem opieki terminalnej.

2.8.5.1 Diagnostyka i monitorowania w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 19. W sc. analizie wrażliwości przetestowano różniące się wyceny kosztów w zakresie +/- 20% 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 Keytruda® nie uwzględniano kosztów kwalifikacji do PL.

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

Tab. 19. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.).

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

2.8.5.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią neoadjuwantową

Monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 20). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie raz na 3 miesiące.

Tab. 20. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40

W ramach kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę również koszty związane z wizytami specjalistycznymi oraz koszty diagnostyki uwzględniające diagnostykę obrazową w postaci tomografii komputerowej.

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że wizyty specjalistyczne w pierwszych dwóch latach przed progresją będą odbywały się co 3 miesiące, natomiast w kolejnych latach co 6 miesięcy (PTOK 2022, APD 2024). Oszacowanie kosztu wizyty specjalistycznej przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00

W ocenie kosztów tomografii komputerowej uwzględniono średni koszt wyceny tomografii komputerowej dwóch lub więcej okolic anatomicznych (Tab. 22). Następnie przyjęto założenie, że badania tomografii komputerowej w pierwszych dwóch latach przed progresją będą odbywały się co 3 miesiące, natomiast w kolejnych latach co 6 miesięcy (PTOK 2022, APD 2024).

Tab. 22. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena [zł]
5.03.00.0000096	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez wzmocnienia kontrastowego	233,00
5.03.00.0000097	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00
5.03.00.0000073	TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ¹⁾ bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	491,00
Średni koszt [zł]		386,67

Podsumowanie kosztów monitorowania choroby przed progresją, w zależności od tego czy dotyczą one leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią neoadjuwantową czy leczenia wyłącznie chemioterapią neoadjuwantową zestawiono w Tab. 23 oraz szczegółowo w modelu ekonomicznym. Na potrzeby działania modelu koszty te przeliczono na koszty tygodniowe.

Tab. 23. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.

Rodzaj terapii	Stan przed progresją: (koszt tygodniowy)		
	Lata 0-2	Lata 3-5	Lata 5+
Pembrolizumab + chemioterapia neoadjuwantowa	75,26 zł	75,26 zł	75,26 zł
Chemioterapia neoadjuwantowa	56,12 zł	38,42 zł	38,42 zł

2.8.5.3 Monitorowanie po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnych liniach po progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia pembrolizumabem z chemioterapią neoadjuwantową czy wyłącznie chemioterapią neoadjuwantową. Założenia dotyczące częstości monitorowania i wyceny poszczególnych świadczeń były tożsame z oszacowaniami przeprowadzonymi dla monitorowania choroby przed progresją. Podsumowanie oszacowania tych kosztów przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.

Rodzaj wcześniejszej terapii	Stan po progresji: (koszt tygodniowy)	
	Lata 0-2	Lata 3+
Pembrolizumab + chemioterapia neoadjuwantowa	56,12 zł	38,42 zł
Chemioterapia neoadjuwantowa	56,12 zł	38,42 zł

2.8.6 Koszty kolejnych linii leczenia

2.8.6.1 Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu

Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu choroby obejmowały koszty zastosowania chemioterapii, radioterapii oraz operacji. Częstotliwość poszczególnych rodzajów terapii opierała się na wynikach ankiety przeprowadzonej przez ekspertów klinicznych w Polsce.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia okołoperacyjnego otrzymali pembrolizumab, w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii.

2.8.6.1.1 Koszty chemioterapii

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 27). Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii stosowanej w stanie miejscowego nawrotu są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków, wytycznych NCCN (v.2. 2024) lub na podstawie protokół odpowiednich badań klinicznych (NCCN 2024, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi dla lutego 2024 r. (DGL 2024). Udziały poszczególnych schematów leczenia zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce (██████████).

██████████

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

██████████

U pacjentów, niezależnie od wcześniejszego leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego, po wejściu w stan progresji/miejscowego nawrotu zaimplementowano jednorazowy koszt związany z leczeniem chemioterapią. Ten średni koszt oszacowano biorąc pod uwagę udziały poszczególnych schematów leczenia (na podstawie opinii ekspertów klinicznych) oraz ich średni czas leczenia.

2.8.6.1.2 Koszty radioterapii

Koszty radioterapii zostały oszacowane biorąc pod uwagę odsetek pacjentów, u których zastosowano radioterapię w stanie miejscowego nawrotu choroby. Odsetek ten oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych (Tab. 26). Średni koszt radioterapii oszacowano w Tab. 18.

Tab. 26. Udział radioterapii w ramach leczenia w stanie miejscowej wznowy choroby.

Zastosowanie radioterapii w stanie miejscowego nawrotu		Koszt radioterapii [zł]
Wyłącznie radioterapia	■	16 571,00
Chemioradioterapia	■	

Tab. 27. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią i chemioradioterapia miejscowych nawrotów choroby.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średni czas leczenia (tyg.)*	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna + paklitaksel	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6,977	0,2142	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6,977	0,3522	
Cisplatyna + etopozyd	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	3,429	0,4904	
	etopozyd	100 mg/m ²	dożylnie	1,2,3 dzień x na 4 tyg.	3,714	0,1525	
Gemcytabina + pochodne platyny ^a	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	1,8,15 dzień x na 4 tyg.	2,143	0,0480	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 4 tyg.	2,143	0,2142	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	2,143	0,4904	
Pemetreksed + pochodne platyny ^b	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	19,931	0,4177	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	10,229	0,2142	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	9,286	0,4904	
Winorelbina + cisplatyna	winorelbina	25 mg/m ²	dożylnie	1 x na tyg.	5,286	2,7074	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	4,214	0,4904	

*Obserwowany średni czas leczenia oszacowano na podstawie czasu leczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-671; a: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-671 (100% karboplatyna, 0% cisplatyna); b: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-671 (83,3% karboplatyna, 16,7% cisplatyna)

2.8.6.1.3 Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowej wznowy choroby

W poniższej [REDACTED] zestawiono podsumowanie kosztów zaimplementowanych w ramach leczenia w stanie miejscowej wznowy choroby.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.8.6.2 Koszty leczenia w stanach przerzutów odległych

W modelu ekonomicznym koszty leczenia związane ze stanami przerzutów odległych zostały zaimplementowane jako koszt jednorazowy po wejściu w stan przerzutów. Założono, że pacjenci, którzy weszli w stan przerzutów odległych otrzymują aktywne leczenie w pierwszej linii zaawansowanego NDRP. Brano pod uwagę również koszty leczenia w drugiej linii przerzutowego NDRP.

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 29). Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków w poszczególnych schematach leczenia przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym, Tab. 29). Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2024 z danymi dla lutego 2024 r. (DGL 2024) lub na podstawie Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023 r. (Uchwała Rady NFZ) i odpowiedniej kwoty refundacji za ten okres (DGL 2023). Udziały poszczególnych schematów leczenia zostały zaimplementowane w modelu ekonomicznym na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce ([REDACTED] i [REDACTED]).

Tab. 29. Podsumowanie dawkowania i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia (tyg.)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Pierwsza linia leczenia							
Atezolizumab	-	840 mg, 1200 mg, lub 1680 mg	dożylnie	1 x na 2 tyg., 1 x na 3 tyg. lub 1 x na 4 tyg.	nd	8,33	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
Cemiplimab	-	350 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	nd	29,98	
Winorelbina	-	30 mg/m ²	dożylnie	1 x na tyg.	nd	2,71	DGL 2024
Gemcytabina + karboplatyna	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 4 tyg.	16	0,05	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 4 tyg.	16	0,21	
Gemcytabina + cisplatyna	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 4 tyg.	16	0,05	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	16	0,49	
Niwolumab + ipilimumab + karboplatyna + paklitaksel	niwolumab	360 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	38,26	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	ipilimumab	1 mg/kg	dożylnie	1 x na 6 tyg.	104	122,99	
	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,35	
Niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + pochodne platyny	niwolumab	360 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	38,26	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	ipilimumab	1 mg/kg	dożylnie	1 x na 6 tyg.	104	122,99	
	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,42	DGL 2024
	karboplatyna	AUC 5-6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	6	0,49	
Karboplatyna + (nab-) paklitaksel [niepta-skonablonkowy NDRP]	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia (tyg.)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna + (nab-) paklitaksel [ptaskona-błonkowy NDRP]	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
Pembrolizumab	-	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	■	Wnioskodawca
Pembrolizumab + karboplatyna + (nab-) paklitaksel	pembrolizumab	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	■	Wnioskodawca
	karboplatyna	AUC 6 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,35	
	nab-paklitaksel	100 mg/m ²	dożylnie	dzień 1,8,15 co 3 tyg.	12	7,31	Uchwały Rady NFZ za IV kwartał 2023; DGL 2023
Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	pembrolizumab	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	■	Wnioskodawca
	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	DGL 2024
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,49	
Pemetreksed + pochodne platyny	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,49	
Druuga linia leczenia							
Docetaksel	-	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,82	DGL 2024
Pemetreksed	-	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42	

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

2.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia okołoperacyjnego lekiem Keytruda® oraz podczas stosowania wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej odnotowane w badaniu KEYNOTE-671. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-671 występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion badania w populacji ITT (KEYNOTE-671, por. Tab. 8). 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. 32).

Tab. 32. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Średni koszt hospitalizacji w 2023 r. [zł]*
Anemia	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł	8 066,84 zł
Zmniejszona liczba neutrofilii	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł	8 066,84 zł
Zmniejszona liczba płytek krwi	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł	8 066,84 zł
Zmniejszona liczba białych krwinek	Średnia ważona wartość grupy S05, S06 i S07	7 241,32 zł	8 066,84 zł

*Przy uwzględnieniu wskaźnika inflacji CPI (ang. *consumer price index*) (CPI 2023).

2.8.8 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 33) 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. 34).

Tab. 33. 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]*	Średni koszt w 2023 r. [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	6 363,89

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia; **Przy uwzględnieniu wskaźnika inflacji CPI (ang. *consumer price index*) (CPI 2023).

Tab. 34. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/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 scenariuszu podstawowym analizy dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu KEYNOTE-671, a także wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniach KEYNOTE-189/407, oraz dodatkowych danych z literatury.

2.9.1 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym użyteczności dla stanów zdrowia bez zdarzeń, z miejscową wznową oraz z przerzutami odległymi (pierwsza linia leczenia) uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania KEYNOTE-671 dla pojedynczych pacjentów oraz z zastosowaniem polskiego algorytmu *value set*. Użyteczności dla stanu przerzutów odległych w drugiej linii leczenia pochodziły natomiast z wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zastosowanego w badaniach KEYNOTE-189/407 i z zastosowaniem amerykańskiego algorytmu *value set*, z uwagi na fakt, że w tym przypadku nie było dostępu do danych pojedynczych pacjentów i nie było możliwości przeliczenia wyników kwestionariusza z zastosowaniem polskiego algorytmu *value set*. Szczegółowe wyniki użyteczności dla stanów zdrowia opisanych w modelu zestawiono w [REDACTED].

W badaniu KEYNOTE-671 pacjenci wypełniali kwestionariusz w różnych punktach czasowych, zaczynając od oceny wejściowej, a następnie w cyklach 1-4 przed operacją oraz w cyklach

1-4 po operacji i następnie co 3 cykle do cyklu 13. Następnie ocena była kontynuowana co około 4 miesiące w latach 2-3 i potem rokrocznie do 5. roku od rozpoczęcia leczenia. Wizyty pacjentów z brakującymi odpowiedziami EQ-5D-5L zostały wyłączone z szacowania wartości użyteczności.

Użyteczności dla stanów zdrowia w modelu ekonomicznym obliczono na podstawie średnich wyników EQ-5D-5L ze wszystkich wizyt w badaniu KEYNOTE-671:

- dla stanu bez zdarzeń (także bez zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia) na podstawie N=5162 pacjento-wizyt w stanie bez zdarzeń oraz bez zdarzeń niepożądanych lub wyłącznie ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 1-2;
- dla stanu miejscowej wznowy na podstawie N=155 pacjento-wizyt;
- dla stanu przerzutów odległych na podstawie N=151 pacjento-wizyt.

Wartości użyteczności dla stanów przerzutów odległych z badania KEYNOTE-671 zostały użyte jako przybliżenia użyteczności w pierwszej linii leczenia (przed kolejną progresją) ponieważ uznano, że dostępne dane z badania KEYNOTE-671 będą zbyt ograniczone (biorąc pod uwagę czas obserwacji) by uchwycić średnią użyteczność w całym przebiegu choroby po kolejnej progresji aż do zgonu. W związku z powyższym użyteczność dla stanu przerzutów odległych w drugiej linii leczenia (czyli po kolejnej progresji) została oszacowana z badań KEYNOTE-189 (data odcięcia: 08.03.2022) oraz KEYNOTE-407 (data odcięcia: 23.02.2022) przy użyciu połączonej średniej wartości użyteczności dla wizyt pacjentów w stanie przerzutów odległych po progresji. Przy obliczaniu średniej wartości użyteczności z badań KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 względna waga wartości użyteczności z poszczególnych z nich została oparta odpowiednio na proporcjach pacjentów z histologią płaskonabłonkową i niepłaskonabłonkową NDRP w badaniu KEYNOTE-671.

W każdym ramieniu leczenia (pembrolizumab + chemioterapia neoadjuwantowa, chemioterapia neoadjuwantowa) użyteczność w stanie przerzutów odległych została obliczona jako średnia ważona wartość użyteczności w podstanach przed progresją i po progresji, w oparciu o przybliżoną proporcję czasu spędzonego w podstanie przed progresją względem czasu spędzonego w podstanie po progresji.

Z uwagi na fakt, że u wielu badanych przeprowadzono kilkakrotne oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, w analizie uwzględniono korektę powtarzanych pomiarów (Hickey 2018).

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

2.9.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku

W celu uwzględnienia w modelu zmniejszenia użyteczności wynikającej ze starzenia się kohorty pacjentów w czasie zastosowany został algorytm opisany przez Ara e al. (Ara 2010). Wybrany algorytm (Tab. 36) jest modelem regresji liniowej przewidującym średnie wartości użyteczności dla populacji ogólnej, warunkowo zależnym od wieku (w latach), kwadratu wieku i płci. Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku jest zaimplementowane w modelu ekonomicznym od końca okresu obserwacji z badania KEYNOTE-671, tj. 2,6 lat średniego czasu obserwacji badania KEYNOTE-671.

Tab. 36. Model regresji liniowej zaimplementowany w modelu ekonomicznym do uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającej z wieku (Ara 2010).

Parametr	Współczynnik
Wiek (lata)	-0,0002587
Wiek ²	-0,0000332
Udział mężczyzn	0,0212126
Stała	0,9508566

2.9.3 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostało zaimplementowane w modelu ekonomicznym jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu (). Zmniejszenie użyteczności zostało obliczone w każdym ramieniu leczenia jako funkcja częstości występowania zdarzeń niepożądanych, czasu ich trwania, średniej liczby epizodów na pacjenta (por. Rozdz. 2.7.4) oraz szacowanego zmniejszenia użyteczności związanego z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia wg wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania KEYNOTE-671.

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 38).

Tab. 38. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		36,9 lat (utożsamiany z horyzontem dożywnym)
Długość cyklu w modelu		1 tydzień
Populacja		
Wiek początkowy (lata), średnia		63,1 lat
Odsetek kobiet (%)		29,4%
Udział raka płaskonabłonkowego (%)		43,2%
Udział raka niepłaskonabłonkowego (%)		56,8%
BSA (m ²), średnia		1,9
BSA (m ²), błąd standardowy		0,01
Masa ciała (kg), średnia		73,7
Masa ciała (kg), błąd standardowy		0,6
GFR (ml/min/1,73m ²)		75,0
Parametry kliniczne		
Przejście ze stanu bez zdarzeń do stanu lokalnej wznowy		Rozkład uogólniony gamma
Przejście ze stanu bez zdarzeń do stanu przerzutów odległych		Rozkład uogólniony gamma
Przejście ze stanu bez zdarzeń do zgonu		Rozkład log-normalny
Przejście ze stanu lokalnej wznowy do stanu przerzutów odległych		Rozkład wykładniczy + kalibracja
Przejście ze stanu lokalnej wznowy do zgonu		Rozkład wykładniczy + kalibracja
Przejście ze stanu przerzutów odległych do zgonu		Rozkład wykładniczy + kalibracja
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2022)
Zdarzenia niepożądane		KEYNOTE-671 (Tab. 8)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda® (za opak.)	■	■
	■	■
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej		Tab. 13
Koszty podania pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową		Tab. 15

Parametr	Założenie/Wartość
Koszty podania samej chemioterapii neoadjuwantowej	Tab. 16
Koszty operacji	Tab. 17
Koszty radioterapii	Tab. 18
Koszty monitorowania leczenia w PL	Tab. 19
Koszty monitorowania leczenia chemioterapią	Tab. 20
Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją	Tab. 23
Podsumowanie kosztów monitorowania po progresji	Tab. 24
Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowej wznowy	██████
Podsumowanie kosztów leczenia w stanie przerzutów odległych	Tab. 29
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 32
Koszty opieki terminalnej	Tab. 33
Użyteczności	
Stan bez zdarzeń	██████
Stan miejscowej wznowy	██████
Stan przerzutów odległych (pierwsza linia)	██████
Stan przerzutów odległych (druga linia), rak płaskonabłonkowy	██████
Stan przerzutów odległych (druga linia), rak niepłaskonabłonkowy	██████
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku	Tab. 36
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	██████

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, tj. dyskontowanie, parametry rozkładów związane z oszacowaniem prawdopodobieństwa przejść między stanami, koszty związane z leczeniem

i monitorowaniem choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (zmieniając parametry w zakresie zmienności wyniku klinicznego (95% CI) lub w zakresie zmienności +/- 20%) oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (por. Tab. 45 i Tab. 46 w Rozdz. 3.2.1.).

2.13 Analiza probabilistyczna

Przeprowadzono analizę probabilistyczną (symulację Monte Carlo) dla 1000 powtórzeń, podczas której parametry wejściowe (skuteczność, użyteczności oraz koszty) zostały losowo wybrane z rozkładów określonych w Tab. 39.

Niepewność związana z przejściem ze stanu zdrowia bez zdarzeń została określona przy zastosowaniu wielowymiarowych rozkładów normalnych (lub jednowymiarowych rozkładów normalnych dla współczynników wykładniczych). Wykładnicze współczynniki dla przejść ze stanu miejscowej wznowy modelowano za pomocą rozkładów normalnych. Do określenia niepewności związanej z kosztami leczenia przyjęto rozkłady gamma. Z kolei niepewność dotycząca wartości użyteczności stanów zdrowia została oszacowana z wykorzystaniem rozkładów beta. W przypadku zmniejszenia użyteczności związanej z wiekiem i występowaniem zdarzeń niepożądanych zastosowano rozkłady normalne. W przypadku braku danych o zakresie zmienności poszczególnych parametrów błąd standardowy przyjęto jako 20% wartości średniej.

Tab. 39. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów z przejść ze stanu braku zdarzeń do progresji	Wielowymiarowy normalny
Parametry rozkładów z przejść ze stanu lokalnej wznowy do progresji	Normalny
Parametry rozkładów (PFS, OS) w leczeniu przerzutowego NDRP	Normalny, log-normalny
Koszty (PL, monitorowanie, działania niepożądane, kolejne linie leczenia, opieka terminalna)	Gamma
Użyteczności stanów zdrowia	Beta
Zmniejszenie użyteczności	Normalny

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. Wpisywano wartości skrajne, nie ujawniono błędów w formułach.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną publikację oceniającą efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą o związki platyny w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania klinicznego, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Opis metodyki poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 41, a podsumowanie wyników w Tab. 40.

W badaniu Tian 2023 oceniano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym NDRP. W wyniku analizy terapia pembrolizumabem wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (1,22 QALY) oraz wyższych wydatków płatnika (\$ 114 753/QALY) w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. Wartość ICUR wyniosła \$ 94 222/QALY. Wyniki analizy pokazują, że zastosowanie leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową jest efektywne kosztowe względem zastosowania samej chemioterapii (przy WTP równym \$ 150 000/QALY). Uzyskanie mniejszego efektu zdrowotnego w porównaniu z niniejszą analizą może wynikać z krótszego horyzontu analizy, natomiast wysokie koszty z faktu uwzględnienia kosztów leków i terapii biorąc pod uwagę wyceny z amerykańskiej praktyki klinicznej. Wnioski z tej analizy są spójne z wnioskami niniejszej analizy.

Tab. 40. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (zł*/QALY)
Tian 2023	Płatnika	\$ 94 222 /QALY (379 828 zł/QALY)
* koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 4,0312 zł) w dniu 28.06.2024 opublikowanym na stronie Narodowego Banku Polskiego https://nbp.pl/ ;		

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie wyboru rozkładów dopasowanych do krzywych prognozujących parametry kliniczne (por. Rozdz.2.7.1 - 2.7.3).

Tab. 41. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
Tian 2023	USA	National Multidisciplinary Co-operative Diagnosis and Treatment Capacity Building Project for Major Diseases, Natural Science Foundation of Hunan Province, Chen Xiao-Ping Foundation for the Development of Science and Technology of Hubei Province	Model Markova	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny (ramię kontrolne w badaniu KEYNOTE-671)	10 lat*	3% (do kosztów i efektów zdrowotnych)

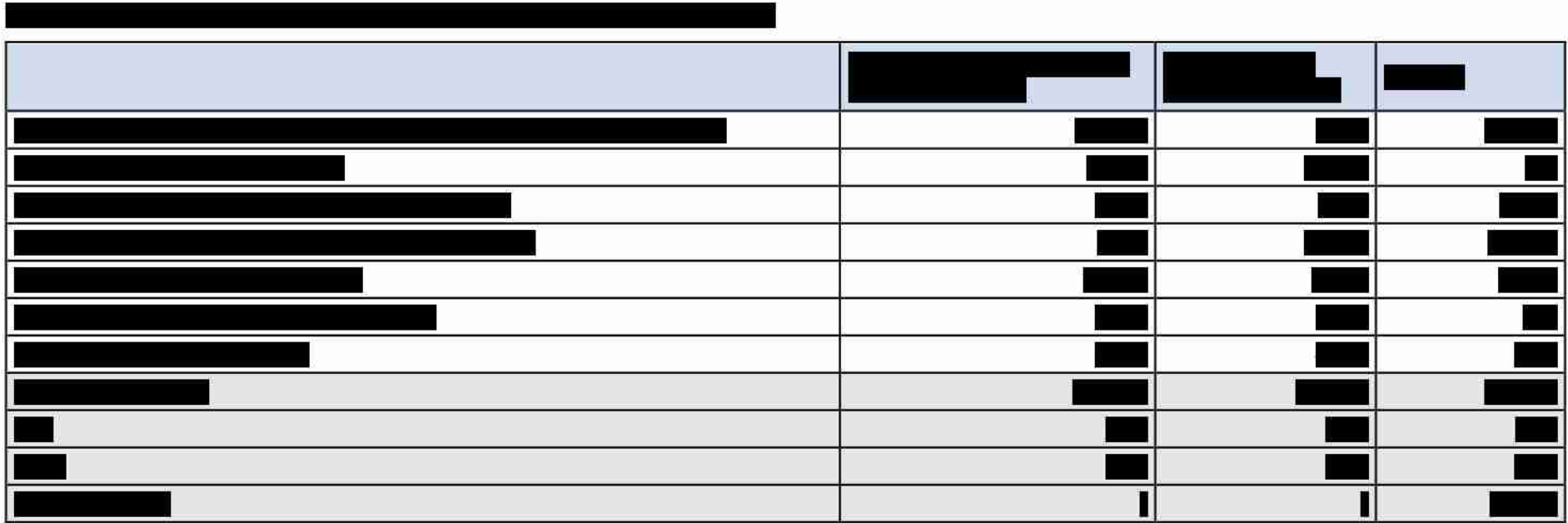
*Wg Tian 2023 przyjęto taki horyzont bo: „because the therapeutic effects of the two treatments were assumed to be the same after 10 years from the initiation of therapy.” W opinii wnioskodawcy jednak przyjmując założenie o zrównanych po 10 latach efektach leczenia, nie można nie brać pod uwagę faktu, że wcześniejsze efekty leczenia mają wpływ na całe życie pacjenta. W modelu przyjmujemy średni wiek w populacji, a przy tak niskim horyzoncie pacjent w młodszym wieku nie miałby szansy uzyskać relatywnie dużego efektu w postaci przedłużenia życia, bo *de facto* skończyłoby się modelowanie.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*

[Redacted content]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

[REDACTED]

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

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

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

[Redacted]

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

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

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■
[Redacted]		■			■		■

	[REDACTED]			[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]							
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■
[REDACTED]		■			■		■

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

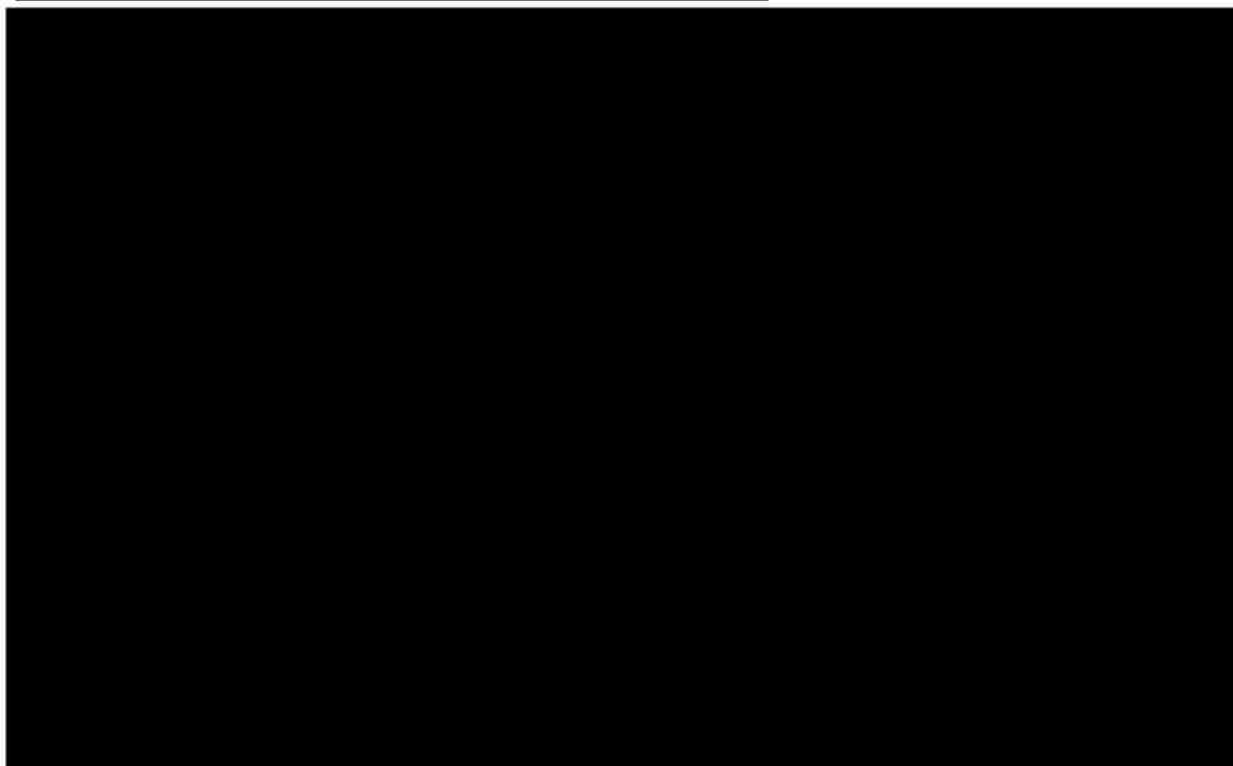
Wyniki analizy probabilistycznej (████████) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii neoadjuwantowej oceniono na ██████████

██████ Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono odpowiednio na ████████ oraz ████████.

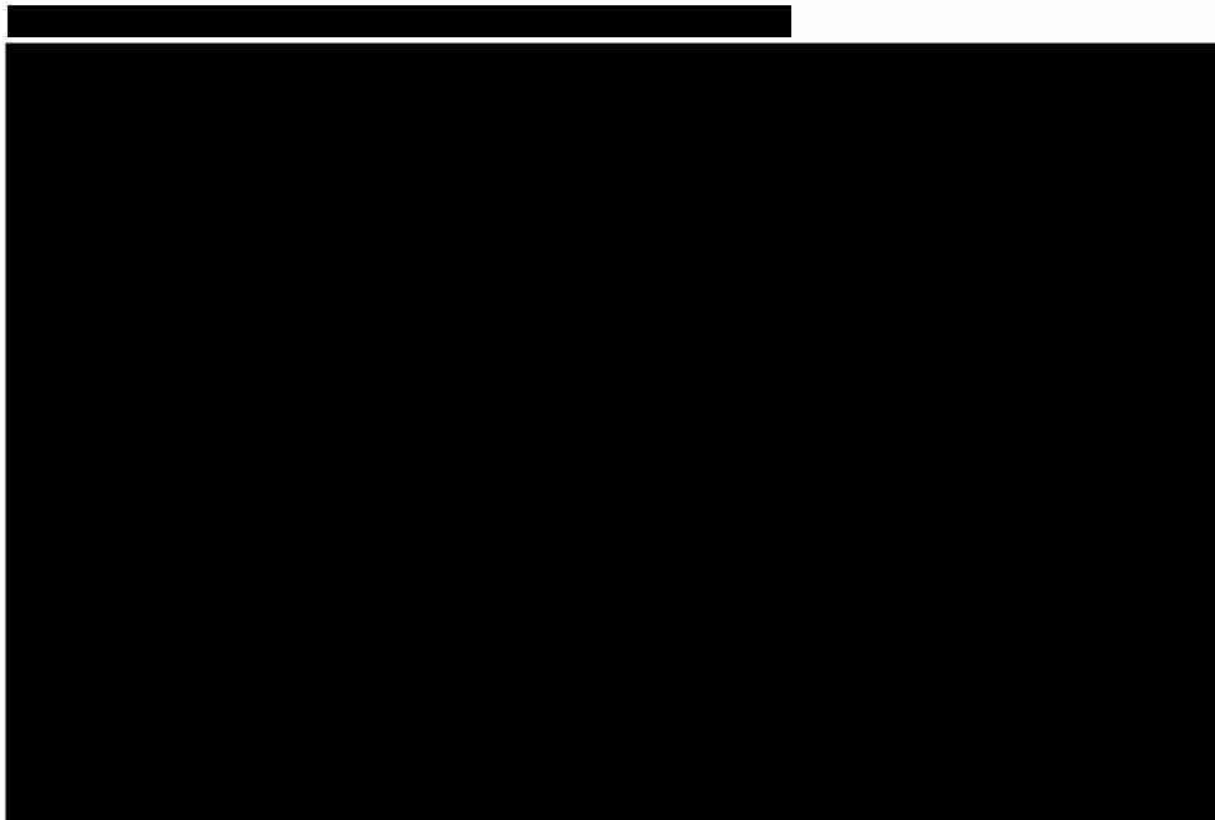
████████████████████

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

████████████████████



Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna



4 Ograniczenia

Jednym z ograniczeń analizy jest konieczność ekstrapolacji długoterminowego przeżycia bez zdarzeń w obu ramionach leczenia biorąc pod uwagę dane kliniczne z dostępnego okresu obserwacji w badaniu KEYNOTE-671. Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. Uwzględniając możliwą niepewność ekstrapolacji przeanalizowano wiele scenariuszy dotyczących parametrów rozkładów, w tym scenariusze wykorzystujące alternatywne rozkłady parametryczne, alternatywne założenia dotyczące trwałości efektu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego lub założenie braku wyleczenia wśród pacjentów osiągających długoterminowe przeżycie bez zdarzeń.

Wyniki badania KEYNOTE-671 nie mogły zostać bezpośrednio wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństw przejść od stanu miejscowej wznowy (LR/P) i przerzutów odległych (DM) ze względu na zakończenie obserwacji kontrolnej, zgodnie z protokołem badania, po wykryciu pierwszej wznowy lub choroby przerzutowej, co uniemożliwiło prawidłową ocenę prawdopodobieństwa przejścia poczynając od stanów LR/P i DM. W scenariuszu podstawowym, aby zniwelować wpływ tego ograniczenia, zaimplementowano kalibrację współczynników dla przejść z LR/P do DM, z LR/P do zgonu i z DM do zgonu na podstawie danych klinicznych OS z badania KEYNOTE-671. Przed kalibracją współczynników wszystkie prawdopodobieństwa przejść po nawrocie zostały oszacowane wyłącznie poprzez wykorzystanie dodatkowych źródeł danych klinicznych tj. w tym przypadku danych z rejestru SEER-Medicare i innych badań klinicznych oraz konieczne było założenie, że terapia neoadjuwantowa/adjuwantowa nie będzie miała trwałych korzyści klinicznych po kolejnych nawrotach. Natomiast zgodnie z wynikami OS badania KEYNOTE-671 ramię z pembrolizumabem wykazało statystycznie istotną korzyść w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (HR: 0,72; 95% CI: 0,56-0,93; mediana OS: nieosiągnięta w porównaniu z 52,4 miesiąca).

Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej może być ocena kosztów związanych z leczeniem w ramach kolejnych linii leczenia (w stanach choroby przerzutowej). Nie odnaleziono ogólnopolskich źródeł danych pozwalających jednoznacznie określić rozkład stosowanej chemioterapii w ramach kolejnych linii leczenia, dlatego też w celu pozyskania takich danych poproszono o opinie ekspertów klinicznych. Na tej podstawie oszacowano udziały procentowe poszczególnych rodzajów terapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej. Wydaje się zatem, że przeprowadzone na tej podstawie oszacowanie kosztów będzie jak najbardziej zbliżone do realnej praktyki w Polsce.

5 Dyskusja

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

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano czterostanowy, kohortowy model Markova (stan bez zdarzeń (EF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników badania KEYNOTE-671 oraz dodatkowych źródeł danych, w tym rejestru SEER-Medicare. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty operacji, radioterapii i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii. Wyniki analizy przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego utożsamianego z horyzontem dożywności. Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-671, wynosił 63,1 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 36,9 lat. Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywności, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Proponowana terapia ma być stosowana z zamiarem radykalnego leczenia, dlatego założono, że horyzont dożywności będzie odpowiedni, by uwzględnić spodziewane efekty kliniczne tej terapii. Ponadto zastosowanie horyzontu dożywności jest spójne z innymi horyzontami w ocenianych przez Agencję AOTMiT wnioskach o refundację leków w leczeniu wczesnego raka płuca (ozymertynib, 37 lat, AOTMiT 18/2022). Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości jednego tygodnia oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

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 zastosowanie wyłącznie chemioterapii neoadjuwantowej. Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania KEYNOTE-671.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*, kwalifikowani do pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-671.

Badanie KEYNOTE-671 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą o związek platyny (chemioterapia neoadjuwantowa) w porównaniu z grupą

kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią neoadjuwantową w ramach pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego. Badanie KEYNOTE-671 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń. Z uwagi na zakończenie obserwacji kontrolnej, zgodnie z protokołem badania, po wykryciu pierwszej wznowy lub choroby przerzutowej nie było możliwości prawidłowej oceny prawdopodobieństw przejść poczynając od stanów lokalnej wznowy i przerzutów odległych. W związku z tym do oszacowania tego prawdopodobieństwa wykorzystano dodatkowe źródło danych w postaci rejestru SEER-Medicare oraz zaimplementowano współczynniki kalibracji, dzięki którym zaimplementowano w modelu ekonomicznym wpływ leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego na trwałe korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. W analizie wykorzystano również dane o częstotliwości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w badaniu KEYNOTE-671 z częstotnością co najmniej 5%.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem miałyby być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty leczenia w kolejnych liniach oszacowano biorąc pod uwagę opinie ekspertów dotyczące odsetków pacjentów korzystających z poszczególnego rodzaju leczenia. Niepewności związane z oceną kosztów zaadresowano w ramach scenariuszy analizy wrażliwości.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-671. W scenariuszu podstawowym analizy dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu KEYNOTE-671, a także wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniach KEYNOTE-189/407, oraz dodatkowych danych z literatury. Dodatkowo w modelu zaimplementowano korektę użyteczności w oparciu o wiek populacji, a także zastosowano zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających założone kryteria włączenia.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca. Odnaleziono jedną publikację (Tian 2023), w której oceniano efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym NDRP. W wynikach tej analizy terapia pembrolizumabem wiązała się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wyższych wydatków płatnika w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii. Oceniono, że terapia pembrolizumabem jest efektywna kosztowo względem przyjętego, lokalnego proggu efektywności kosztowej. Uzyskanie mniejszego efektu zdrowotnego w porównaniu z niniejszą analizą może wynikać z krótszego horyzontu analizy, natomiast wysokie koszty z faktu uwzględniania kosztów leków i terapii biorąc pod uwagę wyceny z amerykańskiej praktyki klinicznej. Wnioski są spójne z wnioskami niniejszej analizy.

6 Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w pierwszej linii leczenia okołoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania u osób dorosłych, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji *ALK* i *ROS1*

[REDACTED]

[REDACTED] Do niedawna opcje neoadjuwantowego/adjuwantowego leczenia były ograniczone w przypadku resekcyjnej postaci NDRP w stadium II, IIIA lub IIIB. U wielu pacjentów ostatecznie dochodziło do nawrotu choroby po leczeniu samą chemioterapią neoadjuwantową, a następnie zabiegiem chirurgicznym (stanowiącym konwencjonalny standard opieki w tym wskazaniu). Pozytywna decyzja refundacyjna dla zastosowania preparatu Keytruda® zapewni zatem chorym dostęp do skutecznej i innowacyjnej terapii w leczeniu okołoperacyjnego NDRP w Polsce.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania:

- MEDLINE (PubMed): do 27.06.2024;
- EMBASE: do 27.06.2024.

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. 48, Tab. 49). 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. 16).

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>	Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej..
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe.
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację zawierającą analizę ekonomiczną pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca (Tab. 51). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 50.

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 27.06.2024.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	75 100
2.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	75 283
3.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	75 283
4.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
5.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
6.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
7.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
8.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
9.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
10.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
11.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	82 903
12.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 856
13.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 117
14.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 084
15.	"nonsmall cell lung carcinoma"[Text Word]	482
16.	"NSCLC"[Text Word]	65 592
17.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	108 011
18.	"pembrolizumab"[Supplementary Concept]	4 319
19.	"pembrolizumab"[Text Word]	10 334
20.	"Keytruda"[Text Word]	162
21.	"MK-3475"[Text Word]	60
22.	"MK3475"[Text Word]	52
23.	"mk 3475"[Text Word]	60
24.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	10 361
25.	"perioperative"[Text Word]	151 116
26.	"early stage"[Text Word]	123 116
27.	"early-stage"[Text Word]	123 116
28.	"resected"[Text Word]	83 722
29.	#25 OR #26 OR #27 OR #28	352 908
30.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 139
31.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	290 223
32.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 827
33.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	16 524
34.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 373
35.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	16 230
36.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	32 995
37.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	12 748

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

38.	"economic*"[Text Word]	828 878
39.	"cost*"[Text Word]	950 447
40.	"costing*"[Text Word]	7 082
41.	"costly"[Text Word]	48 852
42.	"costed"[Text Word]	538
43.	"price*"[Text Word]	52 589
44.	"pricing*"[Text Word]	8 040
45.	"pharmacoeconomic*"[Text Word]	5 146
46.	"quality of life"[Text Word]	468 470
47.	"qol"[Text Word]	57 476
48.	"hrqol*"[Text Word]	25 985
49.	"quality adjusted life year*"[Text Word]	25 760
50.	"qaly*"[Text Word]	15 601
51.	"cba"[Text Word]	28 235
52.	"cea"[Text Word]	28 275
53.	"cua"[Text Word]	1 767
54.	"utilit*"[Text Word]	288 183
55.	"markov*"[Text Word]	38 543
56.	"monte carlo"[Text Word]	72 073
57.	"decision tree"[Text Word]	14 389
58.	"decision model"[Text Word]	2 390
59.	#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 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	2 339 431
60.	#17 AND #24 AND #29 AND #59	5

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 27.06.2024.

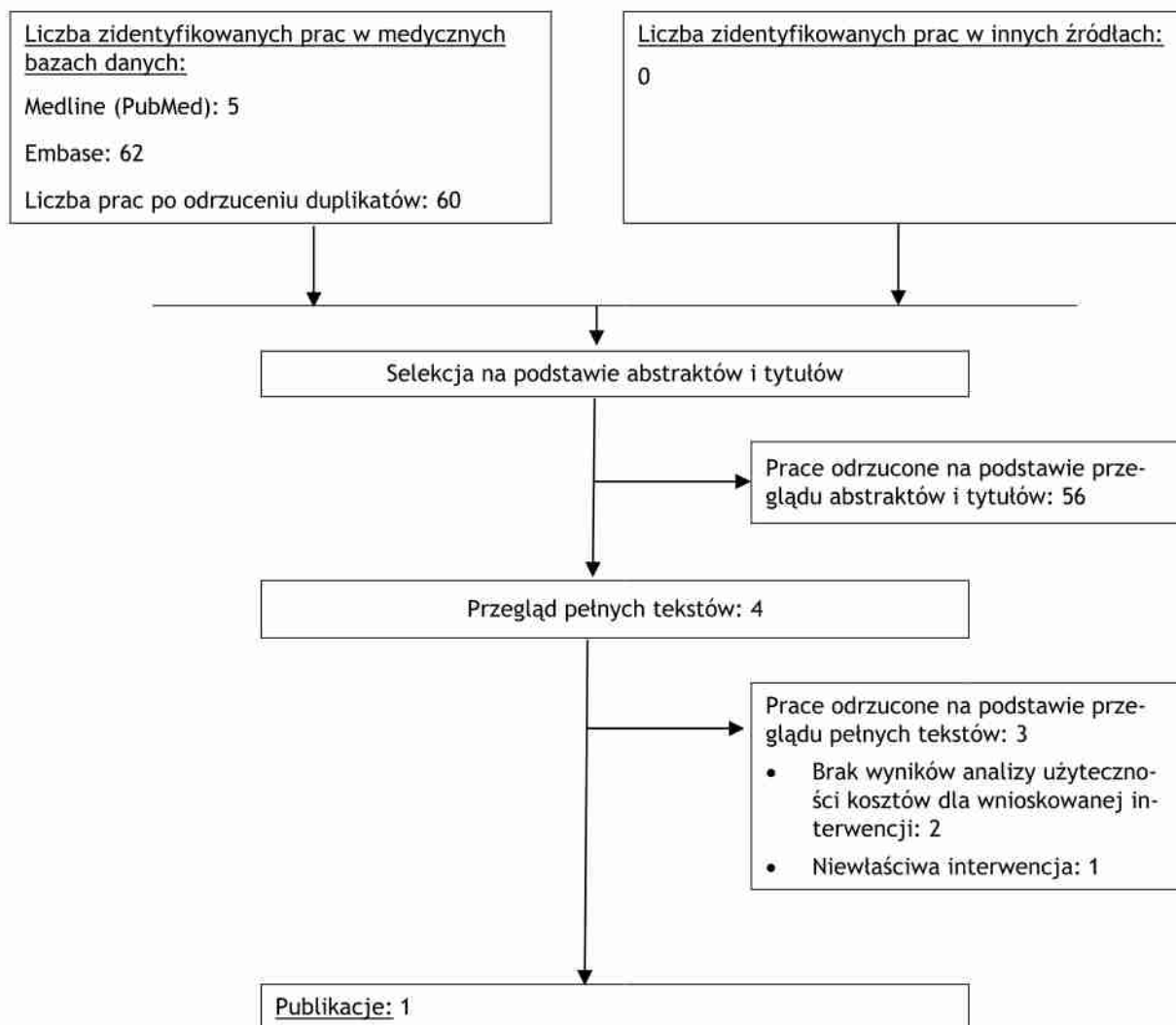
1.	'carcinoma, non small cell lung'/exp	229 051
2.	'carcinoma, non small cell lung':ab,ti,kw	1 028
3.	'carcinoma, non-small-cell lung':ab,ti,kw	1 036
4.	'carcinomas, non small cell lung':ab,ti,kw	13
5.	'carcinomas, non-small-cell lung':ab,ti,kw	13
6.	'lung carcinoma, non small cell':ab,ti,kw	12
7.	'lung carcinoma, non-small-cell':ab,ti,kw	12
8.	'lung carcinomas, non small cell':ab,ti,kw	1
9.	'lung carcinomas, non-small-cell':ab,ti,kw	1
10.	'lung carcinomas non small cell':ab,ti,kw	1
11.	'non-small cell lung cancer':ab,ti,kw	130 782
12.	'non-small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	8 584
13.	'non-small-cell lung cancer':ab,ti,kw	130 729

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

14.	'non-small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	8 571
15.	'non small cell lung cancer':ab,ti,kw	130 729
16.	'non small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	1 555
17.	'nonsmall cell lung cancer':ab,ti,kw	6 326
18.	'nonsmall cell lung carcinoma':ab,ti,kw	675
19.	'nsccl':ab,ti,kw	119 242
20.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	247 839
21.	'pembrolizumab'/exp	42 796
22.	'pembrolizumab':ab,ti,kw	21 753
23.	'keytruda':ab,ti,kw	368
24.	'mk-3475':ab,ti,kw	275
25.	'mk3475':ab,ti,kw	286
26.	'mk 3475':ab,ti,kw	275
27.	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	44 513
28.	'perioperative':ab,ti,kw	207 606
29.	'early stage':ab,ti,kw	176 558
30.	'early-stage':ab,ti,kw	176 572
31.	'resected':ab,ti,kw	128 411
32.	#28 OR #29 OR #30 OR #31	503 704
33.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	857 724
34.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	746 071
35.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	333
36.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	35 825
37.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	24 033
38.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	358 608
39.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	874 943
40.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	59 095
41.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 080
42.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	76 366
43.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 794
44.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	525 177
45.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	36 771
46.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	37 079
47.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	26 291
48.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 002
49.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	38 045
50.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 583
51.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	337 708
52.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	31 002
53.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	43 566
54.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	216 493
55.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	97 648

56.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 023
57.	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56	2 816 653
58.	#20 AND #27 AND #32 AND #57	62

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 50. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Jovanoski N, Bowes K, Brown A, et al. Survival and quality-of-life outcomes in early-stage NSCLC patients: a literature review of real-world evidence. <i>Lung Cancer Management</i> . 2023;12(3).	Wyłącznie wyniki oceny jakości życia dla pacjentów z NDRP przyjmujących różne terapie

Referencja	Powód odrzucenia
Houda I, Dickhoff C, Uyl-de Groot CA, et al. New systemic treatment paradigms in resectable non-small cell lung cancer and variations in patient access across Europe. <i>The Lancet Regional Health - Europe</i> . 2024;38.	Brak wyników oceny jakości życia
Nierengarten MB. Phase 3 AEGEAN trial results show the benefit of perioperative immunotherapy-based treatment for NSCLC. <i>Cancer</i> . 2024;130(4):495-6.	Niewłaściwa interwencja (terapia durwalumabem)

Tab. 51. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Tian 2023	Tian W, Niu L, Wang Z, et al. Cost-effectiveness of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy with adjuvant pembrolizumab for early-stage non-small cell lung cancer in the United States. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2023;14.

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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

- MEDLINE (PubMed): do 30.06.2024;

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. 52). 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. 17).

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

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w II, IIIA i IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu

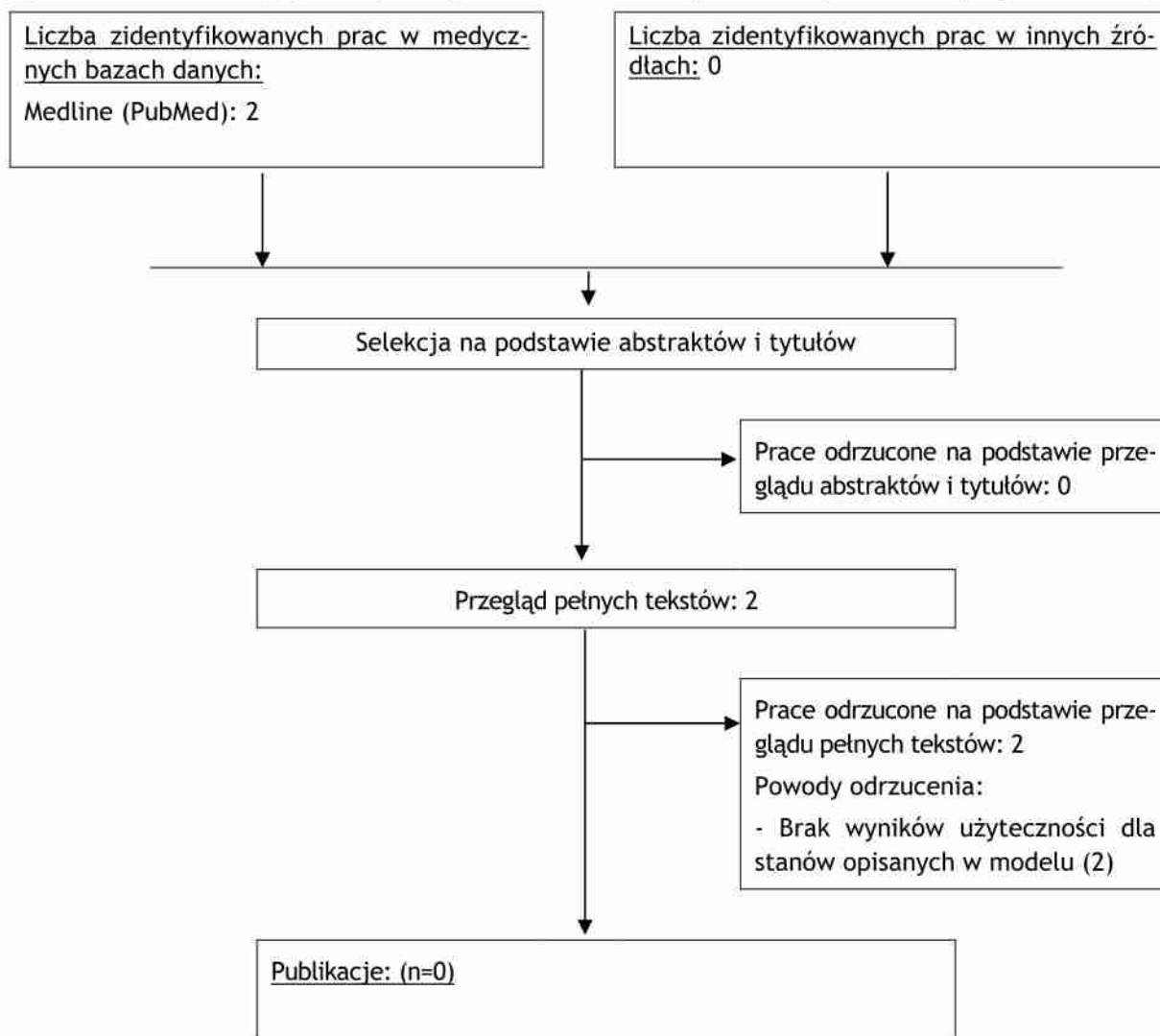
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 53.

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 30.06.2024.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	75 136
2.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	75 320
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 cancer"[Text Word]	82 954
7.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 861
8.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 117
9.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 085
10.	"nonsmall cell lung carcinoma"[Text Word]	482
11.	"NSCLC"[Text Word]	65 640
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	108 071
13.	"perioperative"[Text Word]	151 244
14.	"early stage"[Text Word]	123 220
15.	"early-stage"[Text Word]	123 220
16.	"resected"[Text Word]	83 746
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	353 161
18.	#12 AND #17	10 120
19.	EQ 5D [tw]	13 824
20.	EQ5D [tw]	9 982
21.	EuroQoL [tw]	8 926
22.	EQ-5D-3L [tw]	1 876
23.	#19 OR #20 OR #21 OR #22	18 353
24.	#23 AND #18	2

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 53. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 Jun;17(6):836-844.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.
Patel YS, Baste JM, Shargall Y, et al. Robotic Lobectomy Is Cost-effective and Provides Comparable Health Utility Scores to Video-assisted Lobectomy: Early Results of the RAVAL Trial. <i>Ann Surg.</i> 2023 Dec 1;278(6):841-849.	Brak wyników użyteczności dla stanów opisanych w modelu.

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. 54.

Tab. 54. 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
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

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
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. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).





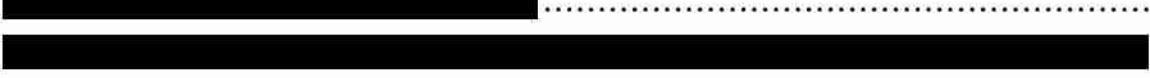






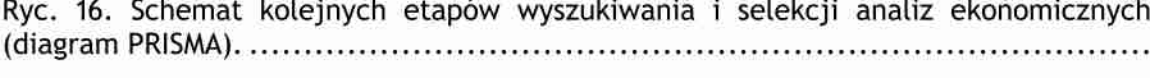
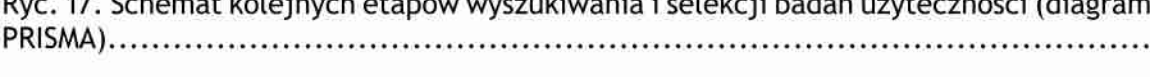

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024), oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 18 marca 2024 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; 	Rozdział 3
<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...); 	
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...). 	Dołączono
§ 5.3 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
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 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"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> 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. 	Nie dotyczy
§ 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.	Rozdział 2.14





Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1* – analiza ekonomiczna

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyczenia oszacowań; 	Rozdział 2.12
<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 2.2
<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 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.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	14
	20
	21
	22
	23
	24
	25
	27
	28
	31
	31
	32
	32
	74
	75
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	84
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	87

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	9
Tab. 2. Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.	13
Tab. 3. Kombinacje modeli parametrycznych rozważane przy oszacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EF).	17
Tab. 4. Prawdopodobieństwo przejścia od stanu lokalnej wznowy (zastosowane do wszystkich ramion w modelu).....	26
Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejścia LR/P -> DM i LR/P -> zgon w sc. podstawowym przy zastosowaniu kalibracji.	27
Tab. 6. Modele wykładnicze OS i PFS dla schematów leczenia w pierwszej linii przerzutów odległych NDRP.....	29
Tab. 7. Ryzyko zgonu z powodu przerzutów odległych w zależności od ramienia leczenia na podstawie rodzaju leczenia otrzymanego w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych.....	30
Tab. 8. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (KEYNOTE-671, data odcięcia: 10 lipiec 2023).	34
Tab. 9. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	36
	37
	38
	39
Tab. 13. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.	40
	41
Tab. 15. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.	41
Tab. 16. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.	42
Tab. 17. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).	42
Tab. 18. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.).....	43
Tab. 19. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.).....	44
Tab. 20. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.).....	44

Tab. 21. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.)	44
Tab. 22. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.)	45
Tab. 23. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.	45
Tab. 24. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.	45
.....	46
Tab. 26. Udział radioterapii w ramach leczenia w stanie miejscowej wznowy choroby.	47
Tab. 27. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią i chemioradioterapią miejscowych nawrotów choroby.	48
.....	49
Tab. 29. Podsumowanie dawkowania i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.	50
.....	52
.....	52
Tab. 32. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2022).	53
Tab. 33. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	54
Tab. 34. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.) ..	54
.....	55
Tab. 36. Model regresji liniowej zaimplementowany w modelu ekonomicznym do uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającej z wieku (Ara 2010).	56
.....	56
Tab. 38. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	57
Tab. 39. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	59
Tab. 40. Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	60
Tab. 41. Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	61
.....	63
.....	64
.....	64
.....	66
.....	70
.....	74
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 27.06.2024.	81

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 27.06.2024.	82
Tab. 50. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	84
Tab. 51. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	85
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 30.06.2024.	86
Tab. 53. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	87
Tab. 54. Tablice trwania życia (GUS 2022).	88
Tab. 55 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	89

Bibliografia

- AK 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Analiza Kliniczna. Warszawa 2024.
- AOTMiT 18/2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tagrisso, zlec. 18/2022. <https://www.bipold.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7673-zlecenie-18-2022> [dostęp: 19.06.2024].
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- AOTMiT 4/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecentriq, zlec. 4/2023. <https://www.bipold.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/7955-4-2023-zlc> [dostęp: 19.06.2024].
- APD 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Ara 2010** Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. Aug 2010;13(5):509-18.
- BIA 2024** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie *EGFR* i rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Analiza Wpływu na Budżet. Warszawa 2024.
- ChPL Cisplatin Kabi** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cisplatin Kabi.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 25.06.2024].
- CPI 2023** Consumer Price Index. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp: 25.06.2024].
- De Castro 2023** de Castro G, Jr., Kudaba I, Wu YL, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. Apr 10 2023;41(11):1986-1991.
- 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: 27.06.2024].
- 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: 26.06.2024].
GUS 2022	Serwis internetowy Głównego Urzędu Statystycznego. Tablice trwania życia dla 2022 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku.2.17.html [dostęp: 26.06.2024].
GUS 2023	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 [dostęp: 07.06.2024].
Hellmann 2014	Hellmann MD, Chaft JE, William WN J i wsp.; University of Texas MD Anderson Lung Cancer Collaborative Group. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Jan;15(1):e42-50.
Herbst 2020	Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. <i>N Engl J Med.</i> Oct 1 2020;383(14):1328-1339.
Hickey 2018	Hickey G, L., Mokhles M, M., Chambers D, J., Kolamunnage-Dona R. Statistical primer: performing repeated-measures analysis. <i>Interact Cardiovasc Thorac Surg.</i> 2018;26(4):539-544.
Hinchliffe 2013	Hinchliffe SR, Lambert PC. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. <i>BMC Med Res Methodol.</i> Feb 6 2013;13:13.
Hospicjum 2020	Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca. Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2020. http://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2022/05/Sprawozdanie-Merytoryczne-i-Finansowe-Hospicjum-2020.pdf [dostęp: 25.06.2024].
I-ELCAP	Henschke CI, Yip R, Shaham D, et al. A 20-year Follow-up of the International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP). <i>Radiology.</i> Nov 2023;309(2):e231988.
KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)	Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503.
Lim 2009	Lim E, Harris G, Patel A i wsp. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. <i>J Thorac Oncol.</i> 2009 Nov;4(11):1380-8.
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network. <i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer.</i> v2.2024.
NFZ 2022	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2022 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 04.06.2024].
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. <i>DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review.</i> 2017. June 2. http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/ [dostęp: 04.06.2024].
NICE DSU	National Institute for Health and Care Excellence. <i>DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data.</i> http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf [dostęp: 26.06.2024].

NICE TA181	National Institute for Health and Care Excellence. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [TA181]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta181 [dostęp: 26.06.2024].
NICE TA823	National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer [TA823]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta823 [dostęp: 26.06.2024].
NICE TA876	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer [TA876]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta876 [dostęp: 26.06.2024].
NSCLC MCG 2014	NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. <i>Lancet</i> . 2014 May 3;383(9928):1561-71.
Obwieszczenie MZ	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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 25.06.2024].
Ozguroglu 2023	Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A, et al. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . Sep 2023;24(9):989-1001.
Paz-Ares 2022	Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. <i>J Thorac Oncol</i> . Feb 2022;17(2):289-308.
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract</i> . 2022; 18.
Putter 2007	Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. <i>Stat Med</i> . May 20 2007;26(11):2389-430.
R Core Team	R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. http://www.R-project.org/ [dostęp: 04.06.2024].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 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.
Uchwała Rady NFZ	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. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html [dostęp: 27.06.2024].
Williams 2017a	Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. <i>Med Decis Making</i> . May 2017;37(4):340-352.
Williams 2017b	Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. <i>Med Decis Making</i> . May 2017;37(4):427-439.

Wong 2016	Wong ML MT SG, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. <i>Lung Cancer</i> . 2016;117:102-108.
Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/35819/ [dostęp: 25.06.2024].
Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarządzenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 25.06.2024].
Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 35/2024/DGL (ujedn.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43210/ [dostęp: 26.06.2024].
Zarządzenie nr 49/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 49/2024/DGL (ujedn.) zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe . https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43240/ [dostęp: 26.06.2024].