

**Pembrolizumab (Keytruda[®]) w leczeniu
adjuwantowym chorych
z niedrobnokomórkowym rakiem płuca
(NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po
całkowitej resekcji i chemioterapii
opartej na pochodnych platyny**

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	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy	10
2 Metody	12
2.1 Strategia i technika analityczna.....	12
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Horyzont czasowy	13
2.4 Populacja	14
2.5 Model.....	14
2.6 Komparator.....	15
2.7 Parametry kliniczne.....	16
2.7.1 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od choroby do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu	16
2.7.1.1 Oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami	16
2.7.1.2 Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść na podstawie oszacowanego ryzyka	18
2.7.1.3 Wybór funkcji parametrycznych	19
2.7.2 Prawdopodobieństwa przejść ze stanu miejscowej wznowy do przerzutów odległych i zgonu	27
2.7.2.1 Wstępna estymacja przejścia od LR/P do DM i do zgonu przy użyciu danych rejestrowych 28	
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	28
2.7.3 Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu przerzutów odległych do zgonu	30
2.7.3.1 Oszacowanie średniego przeżycia w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP	30
2.7.3.2 Oszacowanie współczynnika ryzyka zgonu z powodu przerzutów odległych	33
2.7.4 Zdarzenia niepożądane	33
2.8 Koszty	35
2.8.1 Koszty leków.....	35
2.8.1.1 Koszty Keytruda®.....	35
2.8.2 Koszty podania	38
2.8.2.1 Koszty podania pembrolizumabu	38
2.8.3 Koszty monitorowania leczenia.....	38
2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowania w PL	39
2.8.3.2 Monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo.....	39
2.8.3.3 Koszty monitorowania po progresji.....	41
2.8.4 Koszty kolejnych linii leczenia.....	41

2.8.4.1	Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu	41
2.8.4.1.1	Koszty operacji	42
2.8.4.1.2	Koszty radioterapii	42
2.8.4.1.3	Koszty chemioterapii.....	43
2.8.4.2	Koszty leczenia w stanie przerzutów odległych	45
2.8.5	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	49
2.8.6	Koszty opieki terminalnej	49
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	50
2.9.1	Użyteczności stanów zdrowia	50
2.9.2	Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku.....	52
2.9.3	Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	52
2.10	Zestawienie parametrów modelu	52
2.11	Analiza progowa	54
2.12	Analiza wrażliwości	54
2.13	Analiza probabilistyczna	54
2.14	Dyskontowanie.....	55
2.15	Walidacja	55
2.15.1	Walidacja wewnętrzna	55
2.15.2	Walidacja konwergencji	55
2.15.3	Walidacja zewnętrzna	56
3	Wyniki	57
3.1	Scenariusz podstawowy	57
3.2	Analiza wrażliwości	60
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	60
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	69
4	Ograniczenia	71
5	Dyskusja.....	72
6	Wnioski	75
7	Aneks	76
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	76
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	81
7.3	Tablice trwania życia	84
7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	85
Spis rycin		88
Spis tabel		89
Bibliografia		91

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
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DF	Stan wolny od choroby (ang. <i>Disease Free</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DM	Stan przerzutów odległych (ang. <i>Distant Metastasis</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
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
IA3	Trzecia analiza okresowa (ang. <i>third interim analysis</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
ITT	Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LCSS	Przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. <i>lung cancer-specific survival</i>)
LR/P	Stan miejscowej wznowy (ang. <i>Local-regional recurrence</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</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>)
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
PSM	Modelowanie wykorzystujące bezpośrednio krzywe przeżycia (ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

TNM

Klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. *tumor nodules metastases*)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny. 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 placebo rozumianym jako brak leczenia.

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 wolny od choroby (DF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników badania KEYNOTE-091 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 leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej) 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-091, wynosił 64,3 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 35,7 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 placebo rozumianego jako brak aktywnego leczenia. Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania KEYNOTE-091.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych

platyny, kwalifikowani do leczenia adjuwantowego NDRP. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-091.

Badanie KEYNOTE-091 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (brak leczenia) w ramach leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuc. Badanie KEYNOTE-091 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od choroby. 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 adjuwantowego na trwale korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. W analizie wykorzystano również dane o częstości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w badaniu KEYNOTE-091 z częstością co najmniej 1%.

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 adjuwantowe 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 adjuwantowego 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-091. W scenariuszu podstawowym analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniu KEYNOTE-091, 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. Nie odnotowano błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca. Nie odnaleziono publikacji spełniającej bezpośrednio kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki


Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, [REDACTED]



Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, 



 Do niedawna opcje adjuwantowego leczenia były ograniczone w przypadku resekcyjnej postaci NDRP w stadium IB, II, IIIA lub IIIB. U wielu pacjentów ostatecznie dochodziło do nawrotu choroby po zastosowanym zabiegu chirurgicznym bez wspomagającego leczenia adjuwantowego (stanowiącym konwencjonalny standard opieki w tym wskazaniu).

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) dla chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania (według 8 edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii.

Intencją jest umożliwienie otrzymania terapii adjuwantowej stosowanej z zamiarem wyleczenia u chorych, którzy z różnych powodów nie otrzymali leczenia przedoperacyjnego Pembrolizumabem. Wniosek refundacyjny dla leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem tj. zarówno przed- jak i po zabiegu chirurgicznym, wg badania KEYNOTE-671, został już przedłożony do Ministra Zdrowia w ramach wspólnego programu lekowego. Chorzy z wczesnym rakiem płuca, bez mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genie *ALK* i *ROS1* z poziomem ekspresji PD-L1 <50% obecnie nie mają dostępu do żadnej celowanej opcji leczenia, a po otrzymaniu chemioterapii

adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym są jedynie poddawani obserwacji. Terapia adjuwantowa pembrolizumabem pozwoli uzyskać pełne spektrum dostępu do immunoterapii stosowanej z zamiarem wyleczenia raka płuca.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny. 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 dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL, aktualną na dzień 18. lipca 2024 r.) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny. 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. 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 placebo rozumianego jako brak leczenia 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 wolny od choroby (DF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon) zostały określone na podstawie wyników badania KEYNOTE-091 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 leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki terminalnej) 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	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji w genach

	<i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , będący po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda®), stosowany zgodnie z ChPL
Komparator	Placebo/brak leczenia
Wyniki	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszty leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (brak leczenia) w ramach leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuc zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-091. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB (guz ≥ 4 cm), II, IIIA (wg 7 edycji TNM) stopniu zaawansowania klinicznego po całkowitej resekcji chirurgicznej z ujemnymi marginesami i niezależnie od ekspresji PD-L1. Do badania włączono 1 177 pacjentów, przy czym 844 (71,7%) wykazało ekspresję PD-L1 $< 50\%$ (KEYNOTE-091, AK 2024).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności w badaniu KEYNOTE-091 było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w całej populacji oraz w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej. DFS zdefiniowano jako czas między datą randomizacji i datą wystąpienia pierwszego nawrotu (nawrót miejscowy/regionalny, przerzuty odległe) ocenionego przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*), pojawienia się drugiego pierwotnego NDRP lub innego nowotworu złośliwego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były oceniane przez badacza DFS w populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w tkance nowotworowej oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) w całej populacji i w populacjach z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i $\geq 1\%$ w tkance nowotworowej, przeżycie specyficzne dla raka płuca (ang. *lung cancer-specific survival*, LCSS), przedstawione dla populacji ogólnej, oraz bezpieczeństwo. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Przeżycie specyficzne dla raka płuca zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z powodu raka płuca określonego przez badacza. Populację docelową, w której oceniano skuteczność pembrolizumabu (populacja określona jako ITT - ang. *intention-to-treat*), stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia (N=1 177, w tym 590 w grupie pembrolizumabu i 587 w grupie placebo). Populację, w której oceniono bezpieczeństwo określono jako *as treated* i zdefiniowano ją jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia (N=1 161, w tym 580 w grupie pembrolizumabu i 581 w grupie placebo) (KEYNOTE-091, AK 2024).

Przyjęcie chemioterapii uzupełniającej po całkowitej resekcji guza nowotworowego jest jednym z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. W trzeciej analizie okresowej (ang. *third interim analysis*, IA3) badania KEYNOTE-091 (data odcięcia danych: 24.01.2023 r.) przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby (DFS) w populacji, która przyjęła chemioterapię uzupełniającą (N=1 010) i subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 $< 50\%$ (N=726) i wykazano, że terapia pembrolizumabem w porównaniu do braku leczenia wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 24% w danej populacji (HR=0,76; 95%CI: 0,64; 0,91; p=0,0015) i większym prawdopodobieństwem zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby o 28% w populacji wykazującej ekspresję PD-L1 $< 50\%$ (HR=0,72; 95%CI: 0,59; 0,89; p=0,283).

W czasie przeprowadzania trzeciej analizy okresowej, wyniki OS nie były jeszcze w pełni dojrzałe i nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu, jak i placebo. Eksploracyjna analiza OS wykazała tendencję na korzyść pembrolizumabu w porównaniu z placebo. Leczenie pembrolizumabem osób, które przyjęły chemioterapię uzupełniającą, zredukowało ryzyko zgonu o 21% w porównaniu do placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,62; 1,01; p=0,0322).

W badaniu KEYNOTE-091 mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,7 miesiący (zakres: 4,2; 12,0) w grupie pembrolizumabu i 11,8 miesiący (zakres: 8,3; 12,0) w grupie placebo. Z grupy osób leczonych pembrolizumabem, 34,0% z nich doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących placebo, u 26,0% z nich odnotowano zdarzenie 3.-5. stopnia. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,11; 1,58; p=0,002). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia odnotowanych w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu do otrzymujących placebo należały: nadciśnienie (odpowiednio: 6,0% i 5,5%), zapalenie pęcherzyków płucnych (odpowiednio: 4,7% i 2,1%), biegunka (odpowiednio: 1,2% i 0,3%) oraz wzrost masy ciała (odpowiednio: 1,0% i 1,5%).

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-091, wynosił 64,3 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 35,7 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 IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii adjuwantowej opartej na pochodnych platyny, kwalifikowani do leczenia adjuwantowego NDRP.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-091 dla populacji ogólnej (ITT, N=1 177), która zapewnia największą dostępną wielkość próby i dla której nie spodziewano się różnic w zakresie parametrów charakterystyki populacji pomiędzy ITT a subpopulacją po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej (N=1 010). W ramach charakterystyki populacji określono proporcje kobiet, średni wiek, średnią masę ciała oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) (KEYNOTE-091, 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). Zestawienie parametrów zamieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość	Referencja
Wiek początkowy (lata), średnia	64,3 lata	KEYNOTE-091
Odsetek kobiet (%)	31,7%	
BSA (m ²), średnia	1,9	
BSA (m ²), błąd standardowy	0,01	
Masa ciała (kg), średnia	74,8	
Masa ciała (kg), błąd standardowy	0,5	
GFR (ml/min/1,73m ²)	75,0	NICE TA181

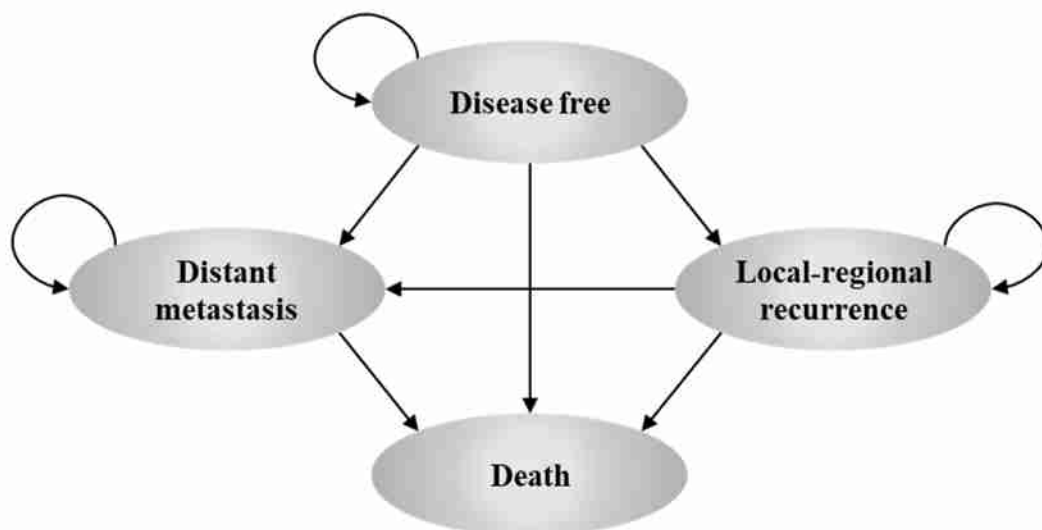
2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano czterostanowy, kohortowy model Markowa (stan wolny od choroby, 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 Markova 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. Ogólną charakterystykę modelu zaprezentowano na Ryc. 1.

Pacjenci wchodzią do modelu w stanie wolnym od choroby (DF) po operacji płuca. Rodzaj terapii adjuwantowej ma wpływ na prawdopodobieństwo przejścia pacjentów bezpośrednio do stanu lokalnej wznowy (LR/P), przerzutów odległych (DM) lub zgonu. Pacjenci, którzy wchodzią w stan LR/P, mogą otrzymać radioterapię, operację ratunkową, i/lub leczenie systemowe 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 (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



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 placebo rozumiane jako brak leczenia.

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-091 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 wolnego od choroby do stanu miejscowej wznowy, przerzutów odległych i zgonu

Prawdopodobieństwa przejścia ze stanu wolnego od choroby (ang. *disease-free state*, DFS) oszacowano na podstawie analizy przeżycia z danych pojedynczych pacjentów z badania KEYNOTE-091, 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. wolnego od choroby -> wznowa lokalna (LR/P), wolnego od choroby -> przerzuty odległe (DM), wolnego od choroby -> 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 oraz w ramieniu placebo przeprowadzono na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych interwencji i grupy kontrolnej ramion badania KEYNOTE-091. 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 cenzurujące) (NICE 2017, Putter 2007). Przykładowo, aby modelować przejście od stanu wolnego od choroby do stanu przerzutów odległych, pacjenci, u których wystąpił nawrót/progresja miejscowa lub zgon przed przerzutami odległymi, zostali ocenzurowani 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 wolnego od choroby:

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-091. Rozważono siedem różnych funkcji parametrycznych, aby modelować każde przejście ze stanu wolnego od choroby (tj. $DF \rightarrow LR/P$, $DF \rightarrow DM$) w każdym ramieniu leczenia, w tym rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniony gamma. Ze względu na niewielką liczbę bezpośrednich przejść ze stanu wolnego od choroby do zgonu zaobserwowanych w badaniu KEYNOTE-091, dla tego przejścia w każdym ramieniu dopasowano rozkłady wykładnicze.
2. Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze stałym w czasie efektem leczenia: W tym podejściu prawdopodobieństwa przejścia w ramionach pembrolizumabu oraz placebo oszacowano na podstawie wspólnie dopasowanych modeli parametrycznych uwzględniających proporcje ryzyka (i stały w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu pembrolizumabu oraz 0 w ramieniu placebo). Modele przyjmują zatem stały w czasie współczynnik ryzyka (HR). Ze względu na niewielką liczbę bezpośrednich przejść ze stanu wolnego od choroby do zgonu zaobserwowanych w badaniu KEYNOTE-091, również w tym podejściu dla tego przejścia w każdym ramieniu dopasowano rozkłady wykładnicze.
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 oraz placebo 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 oraz 0 w ramieniu placebo oraz zmienny w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu pembrolizumabu 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 adjuwantowej. Dopuszczenie zróżnicowanego efektu leczenia w trakcie pierwszego roku i w kolejnych latach opiera się na hipotetycznych podstawach, biorąc pod uwagę zdefiniowaną w protokole maksymalną liczbę cykli leczenia (18 cykli podań co 3 tygodnie), co daje około 1 roku trwania terapii. Rzeczywisty czas wszelkich zmian w funkcjonalnym dopasowaniu HR może być jednak różny. Ze względu na niewielką liczbę bezpośrednich przejść ze stanu wolnego od choroby do zgonu zaobserwowanych w badaniu KEYNOTE-091, również w tym podejściu dla tego przejścia w każdym ramieniu dopasowano rozkłady wykładnicze.

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 wolnego od choroby obliczono biorąc pod uwagę wszystkie trzy funkcje ryzyka. Dlatego też, aby wybrać podstawowe funkcje parametryczne rozważano wszystkie możliwe kombinacje funkcji parametrycznych dla $DF \rightarrow LR/P$,

DF → DM i DF → 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 wolnego od choroby (DF).

Podejścia do modelowania	Funkcje parametryczne dopasowane do oszacowanie ryzyka w zależności od modelowanych przejść między stanami		
	DF → LR/P	DF → DM	DF → 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
Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze stałym w czasie efektem leczenia	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy
Modele parametryczne uwzględniające proporcje ryzyka zagrożeń ze zmiennym w czasie efektem leczenia (przed i po 1. roku)	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy

2.7.1.2 Oszacowanie prawdopodobieństwa przejść na podstawie oszacowanego ryzyka

Prawdopodobieństwo każdego przejścia ze stanu wolnego od choroby 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. *DFS failure*) w cyklu od tygodnia $(t-1)$ do t , nazwane $\bar{h}_{DFS}(t)$, obliczono jako sumę średniego ryzyka specyficznego dla przyczyny dla wszystkich trzech przyczyn k w tym cyklu. Ryzyko to przekształcono w prawdopodobieństwo przy użyciu wzoru:

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

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

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

Przedstawia to prawdopodobieństwo wystąpienia progresji (*DFS 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 wolnego od choroby (DF) 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. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z założeniem wyleczenia ryzyko wystąpienia lokalnej wznowy lub przerzutów odległych na cykl ze stanu wolnego od choroby (oszacowane w scenariuszu bez założenia wyleczenia) zostało zmniejszone o 95% dla pacjentów, którzy osiągnęli DFS 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 wolnego od choroby 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 wskaźnikiem redukcji ryzyka zgonu równym 95% (NICE TA876), a w ocenie NICE TA823 zastosowano założenie wyleczenia między latami 3-6 ze wskaźnikiem 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:

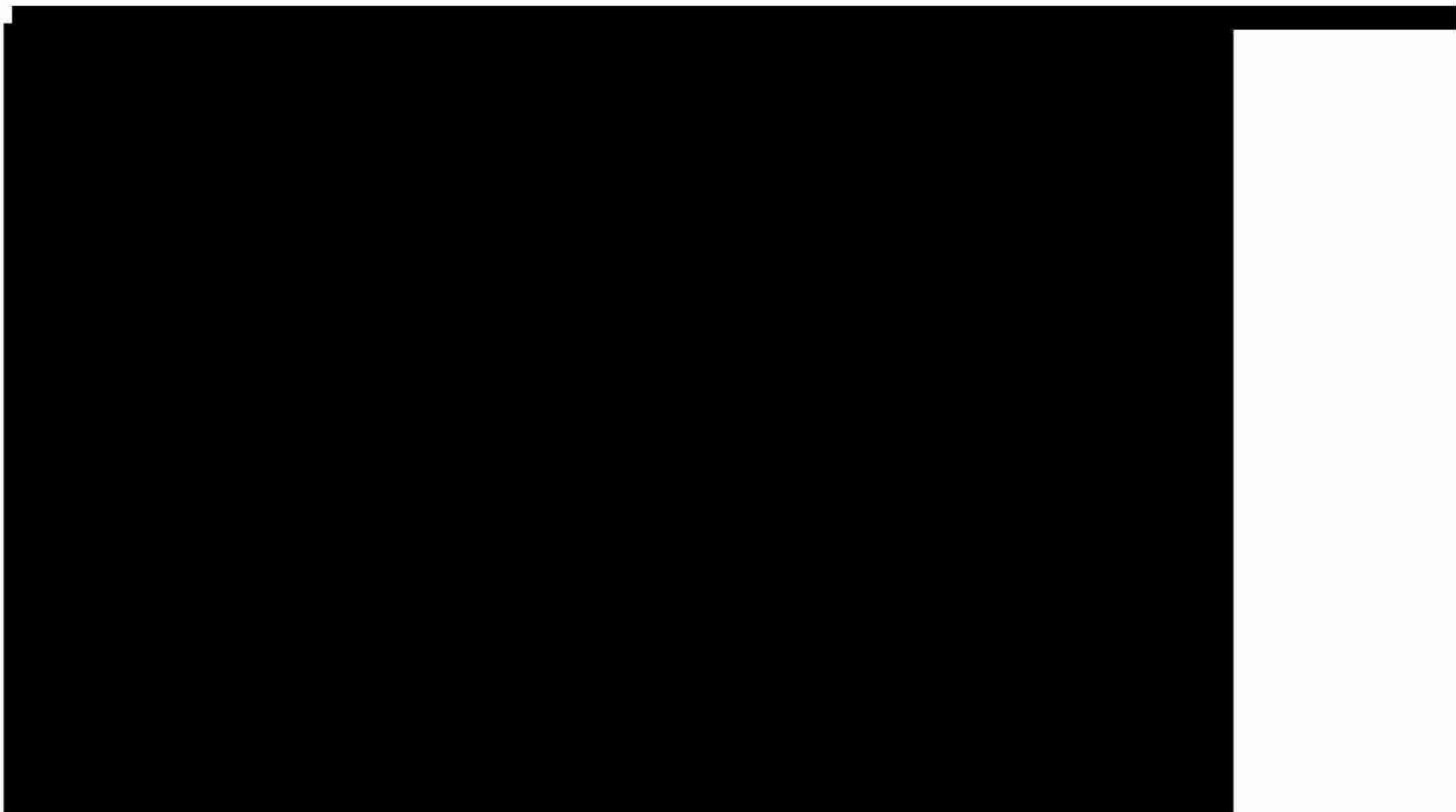
1. Wizualna ocena dopasowania funkcji w porównaniu z krzywą DFS z badania KEYNOTE-091 dla każdego z ramion badania (■■■■ - ■■■■).
2. Dopasowanie na podstawie wyniku średniego błędu kwadratowego (ang. *mean squared error*, MSE) w porównaniu z krzywą DFS z badania KEYNOTE-091.
3. Walidacja zewnętrzna/ocena wiarygodności ekstrapolacji w kontekście długoterminowych wyników klinicznych. Ze względu na brak podstaw klinicznych do zaistnienia sytuacji, modele parametryczne, które skutkowały przecięciem się krzywych DFS (tj. wyższe długoterminowe DFS w przypadku placebo w porównaniu z pembrolizumabem) zostały wyłączone z rozważań dla scenariusza podstawowego. Wykluczenie to zostało potwierdzone dostępnymi danymi z badania KEYNOTE-091. Dłuższe ekstrapolacje dla DFS i OS dla placebo zostały poddane walidacji względem danych klinicznych zaobserwowanych w rzeczywistej kohorcie pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa (z otrzymaniem lub bez otrzymania chemioterapii uzupełniającej) w bazie danych SEER-Medicare (dane SEER: 2007-2017; powiązane dane dotyczące ubezpieczeń Medicare: 2007-2019) (SEER Medicare 2022). Ze względu na stosunkowo zaawansowany średni wiek pacjentów w kohorcie SEER-Medicare (73,9 roku) w porównaniu z populacją badania KEYNOTE-091 (64,3 roku), początkowy wiek i odsetek kobiet w modelowanej kohorcie zmieniono, aby dopasować je do kohorty SEER-Medicare podczas porównywania modelowanych krzywych DFS i OS dla placebo z krzywymi Kaplana-Meiera DFS i OS z badania SEER-Medicare. Jako dodatkowe zewnętrzne źródło walidacji, model uwzględniał również rzeczywistą kohortę amerykańskich pacjentów z całkowicie wyciętym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa (N=302) w zestawie danych Patient360 NSCLC (Patient360 NSCLC). Rzeczywista kohorta obejmowała pacjentów, którzy przeszli całkowitą resekcję płuca w okresie od 1 stycznia 2004 r. do 1 marca 2016 r., aby zapewnić minimalny potencjalny okres obserwacji wynoszący około 5 lat dla wszystkich uwzględnionych pacjentów. Aby umożliwić lepszą porównywalność z modelowaną populacją docelową, uzyskano krzywe Kaplana-Meiera dla DFS i OS dla podgrupy pacjentów w kohorcie Patient360 NSCLC, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową (N=70). Krzywe te zostały następnie naniesione na wykres obok modelowanych krzywych DFS i OS dla ramienia placebo KN-091.

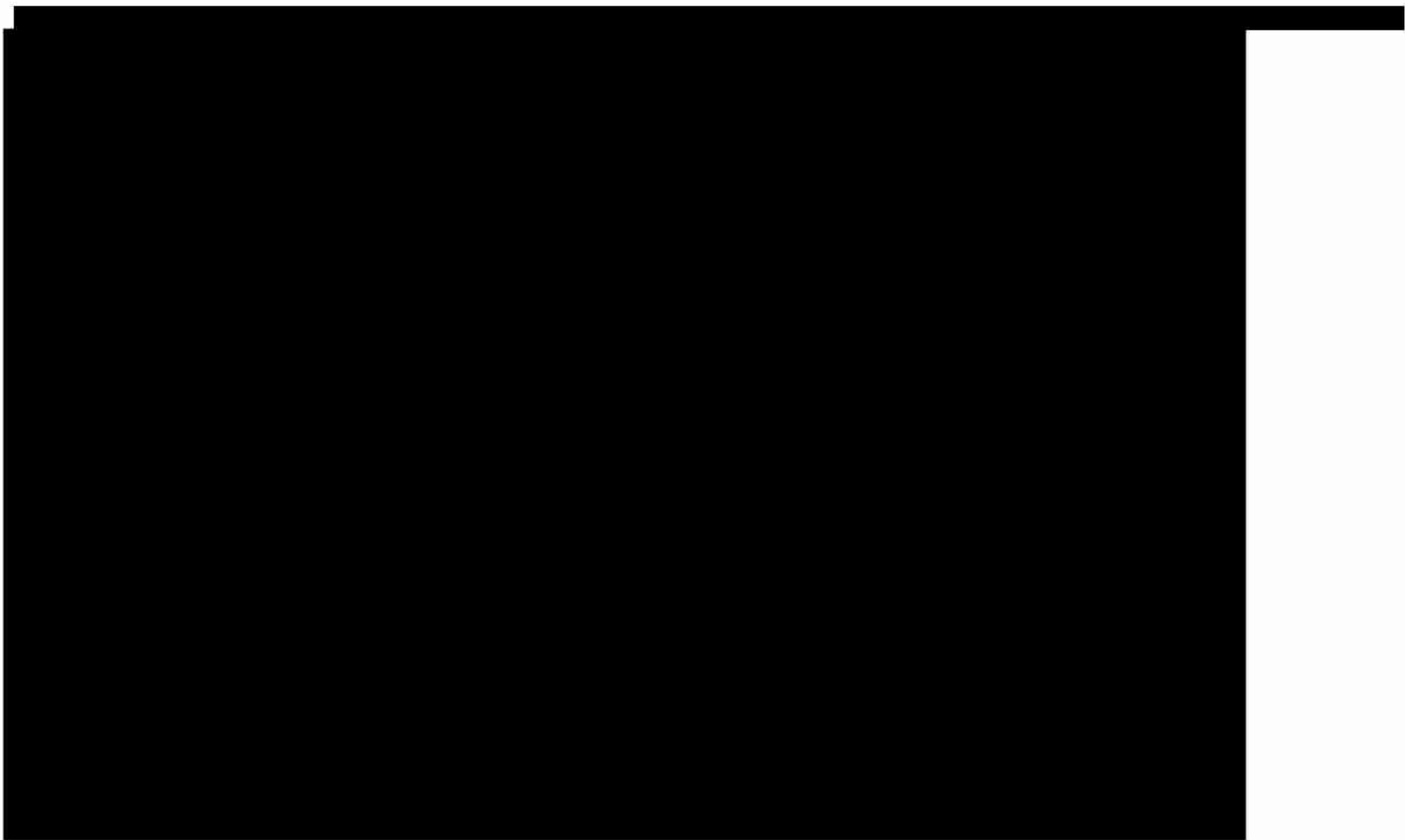
Przy zastosowaniu powyższych kryteriów w scenariuszu podstawowym zostało wybrane podejście do modelowania nr 1 (tj. oddzielne dopasowane modele dla ramion leczenia) (■■■■, ■■■■)

- dla przejścia DF -> LR/P: funkcja log-normalna,

- dla przejścia DF -> DM: funkcja log-normalna,
- dla przejścia DF -> zgon: funkcja wykładnicza.














Na powyższych rycinach wykazano, że zgodnie z oceną walidacji wizualnej wybrano rozkłady najlepiej dopasowane do danych z badania KEYNOTE-091.

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

W badaniu KEYNOTE-091 dane z monitorowania choroby w postaci danych obrazowych nie były rutynowo rejestrowane po wystąpieniu u pacjentów pierwszego zdarzenia nawrotu. W rezultacie zatem bezpośrednie 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 (SEER-Medicare 2022). 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-091.

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 1 761 pacjentów spełniło kryteria związane z diagnozą niedrobnokomórkowego raka płuc, w stanie zaawansowania IB-IIIa, po operacji i bez zastosowanego wcześniej leczenia neoadjuwantowego. Spośród tych pacjentów 392 zostało następnie zidentyfikowanych jako osoby z miejscową wznową/progresją i uwzględnionych w szacowaniu prawdopodobieństwa przejścia dla LR/P → DM i LR/P → zgonu. 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
0,00526	(0,000347)	0,00160	(0,00019)

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 adjuwantowa pembrolizumabem nie była jeszcze zatwierdzoną strategią leczenia NDRP w latach 2007-2019. Rozbieżność między przewidywanym a obserwowanym OS w grupie pembrolizumabu występuje około 52. tygodnia, na długo przed fragmentem ogona z rozległą cenzurą rozpoczynającą się od 153. tygodnia. Odchylenie między przewidywanymi a obserwowanymi krzywymi OS w grupie placebo występuje od 95. tygodnia, również poprzedzając niestabilną część obserwowanej krzywej Kaplana-Meiera. Pomimo bliskiego dopasowania przewidywanego i obserwowanego DFS w obu grupach, bardziej rozległe niedoszacowanie OS w grupie pembrolizumabu i grupie placebo sugeruje, że co najmniej jedno prawdopodobieństwo przejścia po nawrocie (tj. LR→DM, LR→zgon lub DM→zgon) powinno występować rzadziej w obu grupach leczenia, a częściej w grupie pembrolizumabu, gdzie występuje największe niedoszacowanie.

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

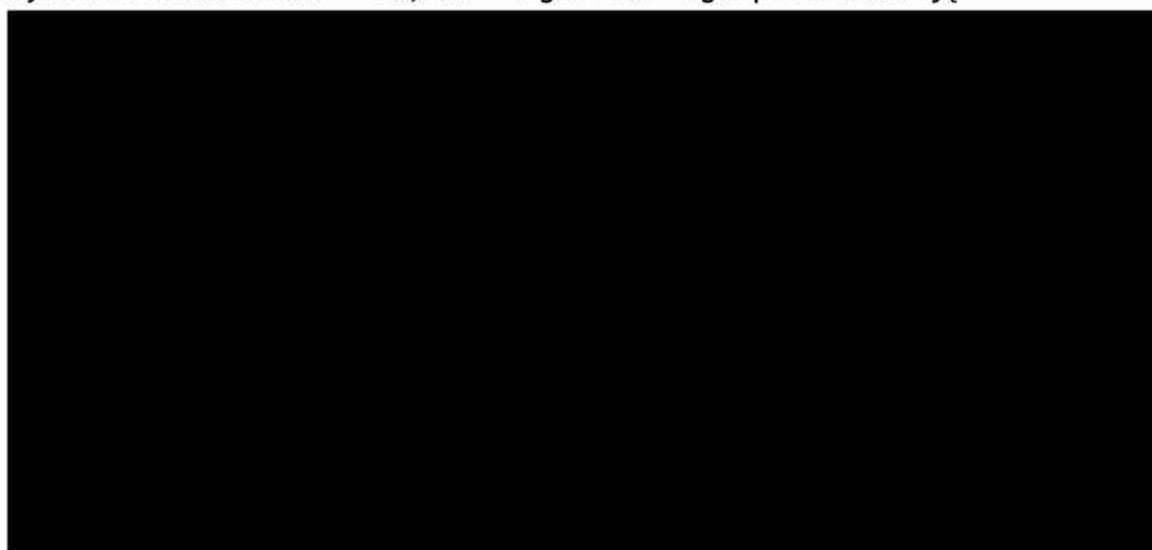
przewidywanym a obserwowanym OS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-091. Kalibrację wykonano w ten sposób, że przeskalowano obliczone wcześniej wskaźniki za pomocą tego samego mnożnika, identyfikując jednocześnie wartość tego mnożnika, przy którym wartość błędu średniokwadratowego (ang. *mean squared error*, MSE) jest najmniejsza (MSE pomiędzy przewidywanym a obserwowanym OS w każdym ramieniu). W przypadku każdego ramienia proces kalibracji testował wszystkie wartości tego mnożnika od 0,010 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.

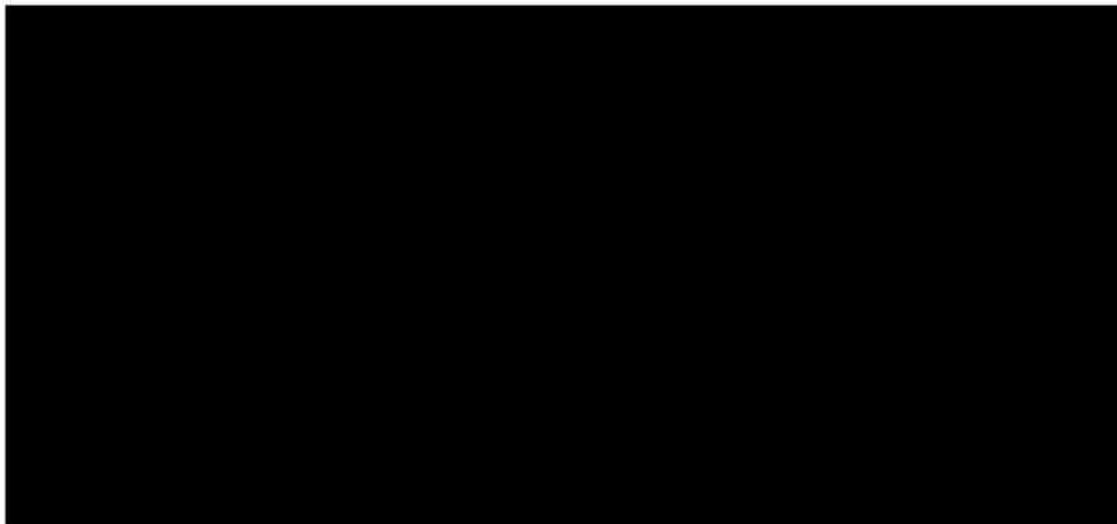
W Tab. 5 przedstawiono oszacowania wskaźników LR/P -> DM i LR/P -> zgon dla każdego ramienia (oszacowanie DM -> zgon przedstawiono w kolejnym rozdziale). Na Ryc. 8 i Ryc. 9 pokazano różnicę w wizualnym dopasowaniu przebiegów pomiędzy obserwowanym a przewidywanym OS w obu ramionach badania po zastosowaniu 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
Pembrolizumab	0,00252	(0,000505)	0,00077	(0,00015)
Placebo	0,00379	(0,000757)	0,00115	(0,00023)

Ryc. 8. Oszacowania LR/P -> DM, LR/P -> zgon i DM -> zgon przed kalibracją



Ryc. 9. Oszacowania LR/P -> DM, LR/P -> zgon i DM -> zgon po kalibracji.

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 dla terapii referencyjnych (Tab. 6). W przypadku innych schematów leczenia choroby przerzutowej, stałe w czasie współczynniki ryzyka dla OS i PFS w porównaniu z odpowiednim leczeniem referencyjnym uzyskano z badań analizy sieciowej przeprowadzonych w odpowiedniej grupie dla tego leczenia. Oszacowania HR dla poszczególnych rodzajów leczenia zestawiono w Tab. 7.

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 referencyjnych 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	0,0081	(0,0007)	0,0197	(0,0015)	KEYNOTE-189 (data odcięcia: 08 marzec 2022)
Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel	0,0097	(0,0008)	0,0245	(0,0018)	KEYNOTE-407 (data odcięcia: 23 luty 2022)

Tab. 7. Współczynniki ryzyka HR dla OS i PFS dla innych schematów leczenia w pierwszej linii przerzutów odległych NDRP.

Schemat leczenia	Leczenie referencyjne	Ryzyko zgonu (HR) vs. leczenie referencyjne		Ryzyko progresji lub zgonu (HR) vs. leczenie referencyjne		Referencja
		HR	SE z ln(HR)	HR	SE z ln(HR)	
Karboplatyna + (nab-)paklitaksel (NSQ)	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■	■	■	■	■
Karboplatyna + (nab-)paklitaksel (SQ)	Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel	■	■	■	■	
Gemcytabina + karboplatyna	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■	■	■	■	
Gemcytabina + cisplatyne	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■	■	■	■	
Niwolumab + ipilimumab + karboplatyna + paklitaksel	Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel	■	■	■	■	

Schemat leczenia	Leczenie referencyjne	Ryzyko zgonu (HR) vs. leczenie referencyjne		Ryzyko progresji lub zgonu (HR) vs. leczenie referencyjne		Referencja
		HR	SE z ln(HR)	HR	SE z ln(HR)	
Niwolumab + ipilimumab + pemetreksed + pochodne platyny	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■	■	■	■	
Pembrolizumab + karboplatyna + (nab-)paklitaksel	Pembrolizumab + karboplatyna + paklitaksel	■		■		
Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■		■		
Pemetreksed + pochodne platyny	Pembrolizumab + pemetreksed + pochodne platyny	■	■	■	■	

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 przed 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-091. Współczynnik kalibracji i ostateczne wyniki współczynników ryzyka przejścia z DM do zgonu zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. 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 PSF:OS		
Pembrolizumab	77	31	0,40	0,0130	0,4800
Placebo	101	40	0,40	0,0099	0,7200

2.7.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu ekonomicznym zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane występujące wyłącznie w ramach terapii 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 1% w dowolnym z ramion leczenia.

Tab. 9. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (KEYNOTE-091, data odcięcia: 24 stycznia 2023).

Zdarzenie niepożądane	Częstość zdarzeń niepożądanych (%)		Średnia liczba epizodów zdarzenia na pacjenta	Średni czas trwania epizodu zdarzenia (tygodnie)
	Pembrolizumab	Placebo		
Biegunka	1,4%	0,3%	1,20	0,8
Duszność	1,4%	1,2%	1,13	26,4
Nadciśnienie	6,0%	5,5%	1,25	51,9
Hiponatremia	1,4%	1,0%	1,57	44,3
Zapalenie płuc	2,1%	1,2%	1,26	1,1
Śródmiąższowe choroby płuc	1,2%	0,7%	1,27	3,3
Wzrost masy ciała	1,0%	1,5%	1,13	136,7

Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu uzyskano na podstawie wyników badania KEYNOTE-091, opierając się na proporcji pacjentów ze wszystkimi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-5 w populacji leczonej („*as treated*”). Dane te zamieszczono w Tab. 9.

Średni czas trwania leczenia zdarzenia niepożądanego i średnia liczba epizodów wystąpienia zdarzenia na pacjenta zostały oszacowane na podstawie KEYNOTE-091 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.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszty Keytruda®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, 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 przetyku 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®:

Tab. 10. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [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							

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

Wnioskowana cena zbytu netto pembrolizumabu (Keytruda®) wynosi [REDACTED] (Tab. 10).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z proponowanymi zapisami PL stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres 1 roku (do zakończenia 18. podań) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację (BIA 2024). W ramach analizy wrażliwości przetestowano również scenariusz zakładający dawkowania pembrolizumabu co 6 tygodni, zgodnie z zapisem ChPL Keytruda® (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-091. Żaden pacjent nie pozostał na leczeniu adjuwantowym w KEYNOTE-091 ponad datę odcięcia danych, dlatego obserwowane proporcje pacjentów, którzy otrzymali każdy cykl leczenia adjuwantowego, można było wykorzystać bezpośrednio, bez potrzeby ekstrapolacji poza obserwowany okres badania. Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu pokazano na [REDACTED].

Jak pokazano na [REDAKTOWANE], niewielki odsetek pacjentów w grupie pembrolizumabu w badaniu KEYNOTE-091 (data odcięcia danych: 24 stycznia 2023 r.) pozostawał na terapii adjuwantowej dłużej niż 1 rok, mimo że żaden pacjent w badaniu nie otrzymał więcej niż 18 dawek. Taki wynik jest spowodowany tym, że protokół pozwalał pacjentom na ukończenie wszystkich 18 dawek po upływie 1 roku, jeśli wcześniej wystąpiły opóźnienia w leczeniu. W każdym punkcie czasowym na krzywej ToT odsetek pacjentów pozostających na leczeniu obejmuje wszystkich pacjentów, którzy nie przegrali trwale leczenia adjuwantowego pembrolizumabem, nawet jeśli mają opóźnienia w dawkowaniu. W ramach modelu koszty leczenia adjuwantowego pembrolizumabem były naliczane w stałych odstępach co 3 tygodnie, zaczynając od pierwszej infuzji w cyklu 0, a zatem koszt 18. dawki został naliczony w $t = 51$ tygodni dla odsetka pacjentów nadal otrzymujących leczenie adjuwantowe w 51. tygodniu. Jeśli na przykład 18. dawka pacjenta została opóźniona do 54. tygodnia, jest on mimo to wliczany do odsetka pacjentów leczonych w 51. tygodniu zgodnie z krzywą ToT; koszt jego 18. dawki jest zatem stosowany w 51. tygodniu w ramach modelu ekonomicznego. Model ten nie wykorzystuje zatem części krzywej Kaplana-Meiera wykraczającej poza zaplanowany 1-letni okres leczenia (przedstawionej linią przerywaną na poniższym rysunku), ale powiązane koszty są zasadniczo odzwierciedlone w sposób opisany wcześniej. Aby uniknąć podwójnego liczenia wpływu opóźnień w leczeniu, nie zastosowano żadnych obniżek kosztów nabycia leku w oparciu o względną intensywność dawki (tj. względną intensywność dawki ustawiono na 100%).

2.8.2 Koszty podania

2.8.2.1 Koszty podania pembrolizumabu

Podanie leku Keytruda® 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. 11.

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

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

2.8.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnią się w zależności od stanu przed progresją i po progresji. Przed progresją wyróżniamy koszty monitorowania związane z leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem w ramach PL oraz koszty monitorowania w ramieniu placebo. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnej linii leczenia chemioterapią, zaś część

pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia, a koszt związany z progresją będzie tożsamy z kosztem opieki terminalnej.

2.8.3.1 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 opłucnej (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. 12. 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.

Tab. 12. 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 opłucnej	3 927,00

2.8.3.2 Monitorowanie przed progresją w ramieniu placebo

W ramieniu placebo w ramach kosztów monitorowania uwzględniono koszty związane z wizytami kontrolnymi pacjentów zgodnie z wytycznymi PTOK 2022. Pomimo, iż w ramieniu placebo po zabiegu chirurgicznym pacjenci nie będą stosowali chemioterapii zdecydowano się uwzględnić koszty monitorowania jak w stanie po progresji (por. Rozdz. 2.8.3.3) z uwagi na fakt, że pacjenci Ci będą poddawani badaniom kontrolnym nie częściej niż po progresji i koszty te powinny być zbliżone. Dlatego też uwzględniono koszty monitorowania leczenia odbywające się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 13). 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. 13. 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. 14.

Tab. 14. 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. 15). 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. 15. 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 adjuwantowego pembrolizumabem czy pacjentów, u których zastosowano placebo, zestawiono w Tab. 16 oraz szczegółowo w modelu ekonomicznym. Na potrzeby działania modelu koszty te przeliczono na koszty tygodniowe.

Tab. 16. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.

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

2.8.3.3 Koszty monitorowania po progresji

Koszty monitorowania leczenia w kolejnych liniach po progresji nie różniły się w zależności od wcześniejszego leczenia pembrolizumabem czy placebo. Założenia dotyczące częstości monitorowania i wyceny poszczególnych świadczeń były tożsame z oszacowaniami przeprowadzonymi dla monitorowania choroby przed progresją w ramieniu placebo (por. Rozdz. 2.8.3.2). Podsumowanie oszacowania tych kosztów przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.

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

2.8.4 Koszty kolejnych linii leczenia

2.8.4.1 Koszty leczenia w stanie progresji/miejscowego nawrotu



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 adjuwantowego otrzymali pembrolizumab, w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii.

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

2.8.4.1.1 Koszty operacji

[REDAKTOWANE]. Oszacowanie średniego kosztu operacji przeprowadzono w oparciu o dane ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów dla 2023 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 2023). Oszacowanie zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji
D01	4 665	38%	47 200,66 zł
D02	7562	62%	37 572,49 zł
Łączny koszt			41 245,95 zł

2.8.4.1.2 Koszty radioterapii

[REDAKTOWANE]. Oszacowanie kosztu radioterapii przeprowadzono w oparciu o wycenę świadczenia teleradioterapii radykalnej i zestawiono w Tab. 20.

Tab. 20. 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

2.8.4.1.3 Koszty chemioterapii

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 22). 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 lub na podstawie protokołów odpowiednich badań klinicznych (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 [REDACTED])

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

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.

Tab. 22. Schematy leczenia stosowane w ramach leczenia chemioterapią 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.	18,56	0,2142	DGL 2024
	paklitaksel	200 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	15,52	0,3522	
Gemcytabina + pochodne platyny ^a	gemcytabina	1000 mg/m ²	dożylnie	1,8,15 dzień x na 4 tyg.	6,46	0,0480	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 4 tyg.	8,77	0,2142	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	3,00	0,4904	
Pemetreksed + pochodne platyny ^b	pemetreksed	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	17,05	0,4177	
	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	20,02	0,2142	
	cisplatyna	75 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12,10	0,4904	
Winorelbina + cisplatyna	winorelbina	25 mg/m ²	dożylnie	1 x na tyg.	6,90	2,7074	
	cisplatyna	100 mg/m ²	dożylnie	1 x na 4 tyg.	6,90	0,4904	

*Obserwowany średni czas leczenia oszacowano na podstawie czasu leczenia pacjentów w badaniu KEYNOTE-091; a: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie badania Danson 2023 (100% karboplatyna, 0% cisplatyna); b: udziały poszczególnych leków przyjęto na podstawie udziałów z badania KEYNOTE-189 (62,5% karboplatyna, 37,5% cisplatyna)

2.8.4.2 Koszty leczenia w stanie 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. 25). 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. 25). 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).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted content]

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

[Redacted content]

Tab. 25. 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							
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 [niepłaskonabłonkowy 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	
	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	

Schemat leczenia	Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Maksymalny czas leczenia (tyg.)	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna + (nab-) paklitaksel [płaskonabłonkowy NDRP]	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 + karboplatyna + (nab-) paklitaksel	pembrolizumab	200 mg	dożylnie	1 x na 3 tyg.	104	█	█
	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	█	█
	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	500 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	bd	0,42		
Pemetreksed + pochodne platyny	karboplatyna	AUC 5 mg/ml/min	dożylnie	1 x na 3 tyg.	12	0,21	DGL 2024
	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	

2.8.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia adjuwantowego lekiem Keytruda® oraz podczas zastosowania placebo odnotowane w badaniu KEYNOTE-091. W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, które w badaniu KEYNOTE-091 występowały z częstością co najmniej 1% w którymkolwiek z ramion badania w populacji *as treated* (KEYNOTE-091, por. Tab. 9). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 26).

Tab. 26. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Przypisana JGP	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	3 574,17
Duszność	D37F Inne choroby układu oddechowego <66 r.ż.	3 287,20
Nadciśnienie	E88 Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	4 656,75
Hiponatremia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	2 789,33
Zapalenie płuc	Średnia ważona wartość grupy D17, D18, D48.	6 977,27
Śródmiąższowe choroby płuc	Średnia ważona wartość grupy D17, D18, D48.	6 977,27

2.8.6 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 27) 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. 28).

Tab. 27. 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. 28. 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-3L zebranych w badaniu KEYNOTE-091, 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 wolnego od choroby, z miejscową wznową oraz z przerzutami odległymi (pierwsza linia leczenia) uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-091 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 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 Tab. 29.

W badaniu KEYNOTE-091 pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L podczas każdej wizyty, w ramach której oceniany był ich stan zdrowia. 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-3L ze wszystkich wizyt w badaniu KEYNOTE-091:

- dla stanu wolnego od choroby (także bez zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia) na podstawie N=5 273 pacjento-wizyt w stanie wolnym od choroby oraz bez zdarzeń niepożądanych lub wyłącznie ze zdarzeniami niepożądanymi stopnia 1-2;
- dla stanu miejscowej wznowy na podstawie N=463 pacjento-wizyt;
- dla stanu przerzutów odległych na podstawie N=595 pacjento-wizyt.

Wartości użyteczności dla stanów przerzutów odległych z badania KEYNOTE-091 zostały użyte jako przybliżenia użyteczności w pierwszej linii leczenia (przed kolejną progresją) ponieważ uznano, że dostępne dane z badania KEYNOTE-091 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. W każdym ramieniu leczenia adjuwantowego użyteczność w stanie odległych przerzutów obliczono jako średnią ważoną wartości użyteczności w podstanach przed i po progresji przerzutów odległych, w oparciu o oczekiwaną proporcję czasu spędzonego przed i po progresji w stanie odległych przerzutów (biorąc pod uwagę otrzymane terapie w pierwszej linii choroby przerzutowej i skuteczność tych terapii).

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

Tab. 29. Użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym.

Stan zdrowia w modelu	Użyteczności		Referencja
	Wartość	SE	
Stan wolny od choroby	████	████	████████████████
Stan miejscowej wznowy	████	████	████████████████
Stan przerzutów odległych (pierwsza linia)	████	████	████████████████
Stan przerzutów odległych (druga linia)	████	████	████████████████

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 et al. (Ara 2010). Wybrany algorytm (Tab. 30) 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-091, tj. 3,9 lat średniego czasu obserwacji badania KEYNOTE-091.

Tab. 30. 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 (Tab. 31). 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-3L z badania KEYNOTE-091.

Tab. 31. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych (KEYNOTE-091).

Stan zdrowia	Oszacowanie	SE	Referencja
Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych	██████	██████	████████████████████

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 32).

Tab. 32. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		35,7 lat (utożsamiany z horyzontem dożywności)
Długość cyklu w modelu		1 tydzień
Populacja		
Wiek początkowy (lata), średnia		64,3 lata
Odsetek kobiet (%)		31,7%
BSA (m ²), średnia		1,9
BSA (m ²), błąd standardowy		0,01
Masa ciała (kg), średnia		74,8
Masa ciała (kg), błąd standardowy		0,5
GFR (ml/min/1,73m ²)		75,0
Parametry kliniczne		
Przejście ze stanu wolnego od choroby do stanu lokalnej wznowy		Rozkład log-normalny
Przejście ze stanu wolnego od choroby do stanu przerzutów odległych		Rozkład log-normalny
Przejście ze stanu wolnego od choroby do zgonu		Rozkład wykładniczy
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 + dane kliniczne (OS, PFS) związane z udziałem schematów leczenia
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2022)
Zdarzenia niepożądane		KEYNOTE-091 (Tab. 9)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Keytruda® (za opak.)	■	■
	■	■
Koszty podania pembrolizumabu		Tab. 11
Koszty monitorowania leczenia w PL		Tab. 12
Podsumowanie kosztów monitorowania przed progresją w ramieniu placebo		Tab. 16
Podsumowanie kosztów monitorowania po progresji		Tab. 17
Koszty w stanie LR/P: koszty operacji		Tab. 19
Koszty w stanie LR/P: koszty radioterapii		Tab. 20

Parametr	Założenie/Wartość
Koszty chemioterapii	██████, Tab. 22 ██████
Koszty leczenia w stanie DM	██████, ██████, Tab. 25
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 26
Koszty opieki terminalnej	Tab. 27
Użyteczności	
Stan wolny od choroby	██████
Stan miejscowej wznowy	██████
Stan przerzutów odległych (pierwsza linia)	██████
Stan przerzutów odległych (druga linia)	██████
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku	Tab. 30
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Tab. 31

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. ██████ i ██████ 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. 33.

Niepewność związana z przejściem ze stanu zdrowia wolnego od choroby 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. W przypadku wykładniczych wskaźników OS i PFS dla leczenia referencyjnego w pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP zastosowano rozkłady normalne. Rozkłady log-normalne zostały przyjęte dla współczynników ryzyka (HR) OS i PFS w przypadku innych metod leczenia przerzutowego NDRP. 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 błęd standardowy przyjęto jako 20% wartości średniej.

Tab. 33. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów z przejść ze stanu wolnego od choroby do progresji	Wielowymiarowy normalny
Parametry rozkładów z przejść ze stanu lokalnej wznowy do progresji	Wielowymiarowy normalny
Parametry rozkładów (PFS, OS) w leczeniu przerzutowego NDRP	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 nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kosztową zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym

doroślých pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

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). Na podstawie pozytywnej oceny walidacji dokonano ekstrapolacji krzywych DFS i OS.

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości



Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono również w Tab. 37, Tab. 38.

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

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

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

[Redacted header information]

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

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

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

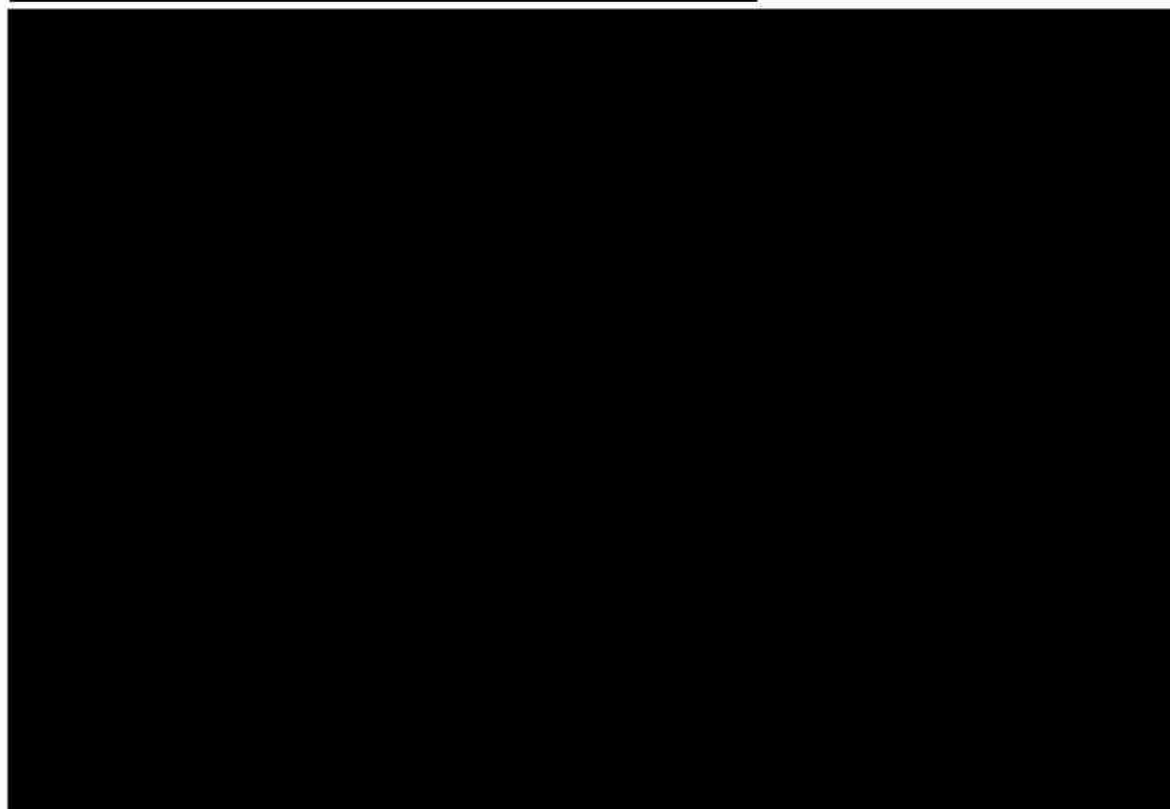
3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej (████████) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w monoterapii w porównaniu z zastosowaniem placebo oceniono na ██████████. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono odpowiednio na ██████ oraz ██████.

████████████████████

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

██





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-091. Wynika to z wydłużonego horyzontu analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania. 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). 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 wolne od choroby.

Wyniki badania KEYNOTE-091 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-091. 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 adjuwantowa nie będzie miała trwałych korzyści klinicznych po kolejnych nawrotach. Natomiast zgodnie z wynikami OS badania KEYNOTE-091 na obecnym etapie zgromadzonych danych (IA3) ramię z pembrolizumabem wykazało liczbowo korzyść w porównaniu z placebo (HR: 0,79; 95% CI: 0,61-1,01).

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 Markowa (stan wolny od choroby (DF), stan miejscowej wznowy (LR/P), stan przerzutów odległych (DM), zgon). Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów określone zostały na podstawie wyników badania KEYNOTE-091 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 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 dożywotnim. Z uwagi na fakt, że średni wiek w populacji modelowanej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-091, wynosił 64,3 lat wówczas oszacowana długość horyzontu analizy wyniosła 35,7 lat. Oceniana technologia wpływa na przeżycie pacjentów, stąd też rozpatrywano horyzont dożywotni, aby w pełnym zakresie uwzględnić koszty i wyniki zdrowotne pacjentów od rozpoczęcia leczenia aż do śmierci. Proponowana terapia ma być stosowana z zamiarem radykalnego leczenia, dlatego założono, że horyzont dożywotni będzie odpowiedni, by uwzględnić spodziewane efekty kliniczne tej terapii. Ponadto zastosowanie horyzontu dożywotniego 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 placebo rozumianego jako brak aktywnego leczenia. Efektywność kliniczną komparatora zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania KEYNOTE-091.

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, kwalifikowani do leczenia adjuwantowego NDRP. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania KEYNOTE-091.

Badanie KEYNOTE-091 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pembrolizumabu w monoterapii w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (brak leczenia) w ramach leczenia adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuc (do maksymalnej liczby 18 cykli). Badanie KEYNOTE-091 było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od choroby. 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 adjuwantowego na trwałe korzyści kliniczne pacjentów w kolejnych nawrotach choroby. W analizie wykorzystano również dane o częstości zdarzeń niepożądanych pojawiających się w badaniu KEYNOTE-091 z częstością co najmniej 1%.

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 adjuwantowe pembrolizumabem miało 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 adjuwantowego 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-091. W scenariuszu podstawowym analizy dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie pierwotnych wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniu KEYNOTE-091, 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 adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca. Nie odnaleziono publikacji spełniającej bezpośrednio kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,

[Redacted content]

6 Wnioski

Zastosowanie pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuc w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 <50%, bez mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ██████████

██████████ Do niedawna opcje adjuwantowego leczenia były ograniczone w przypadku resekcyjnej postaci NDRP w stadium IB, II, IIIA lub IIIB. U wielu pacjentów ostatecznie dochodziło do nawrotu choroby po zastosowanym zabiegu chirurgicznym bez wspomagającego leczenia adjuwantowego (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 adjuwantowym wczesnego NDRP w Polsce.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny:

- MEDLINE (PubMed): do 28.06.2024;
- EMBASE: do 28.06.2024.

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. 40, Tab. 41). 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. 13).

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

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Leczenie pembrolizumabem w monoterapii, jako leczenie adjuwantowe, po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji zawierających analizę ekonomiczną pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 42.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 28.06.2024.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	75 118
2.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	8
3.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 861
4.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
5.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
6.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 117
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	75 301
8.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 086
9.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	82 934
10.	"NSCLC"[Text Word]	65 624
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	107 960
12.	"pembrolizumab"[Supplementary Concept]	4 323
13.	"pembrolizumab"[Text Word]	10 344
14.	"Keytruda"[Text Word]	162
15.	"lambrolizumab"[Text Word]	23
16.	"MK-3475"[Text Word]	60
17.	"MK 3475"[Text Word]	60
18.	"MK3475"[Text Word]	52
19.	"SCH-900475"[Text Word]	2
20.	"SCH 900475"[Text Word]	2
21.	"SCH900475"[Text Word]	0
22.	"SCH900475"[Text Word]	0
23.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	10 378
24.	"adjuvant"[Text Word]	215 722
25.	"early stage"[Text Word]	123 199
26.	"early-stage"[Text Word]	123 199
27.	"resected"[Text Word]	83 736
28.	#24 OR #25 OR #26 OR #27	403 947
29.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 139
30.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	290 223
31.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 827
32.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	16 524
33.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 373
34.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	16 230
35.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	32 995
36.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	12 748
37.	"economic**"[Text Word]	828 878
38.	"cost**"[Text Word]	950 447
39.	"costing**"[Text Word]	7 082
40.	"costly"[Text Word]	48 852

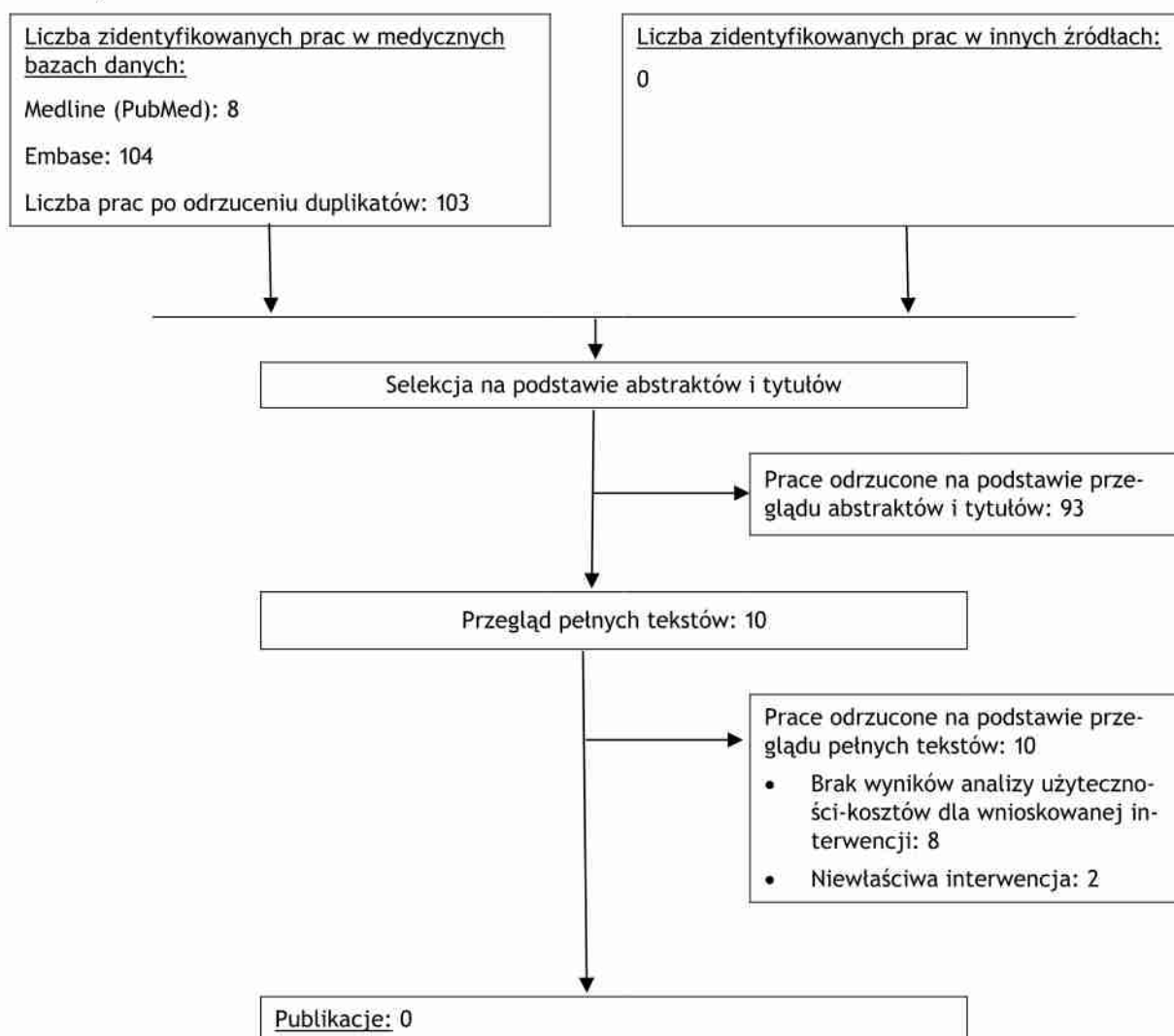
41.	"costed"[Text Word]	538
42.	"price**"[Text Word]	52 589
43.	"pricing**"[Text Word]	8 040
44.	"pharmacoeconomic**"[Text Word]	5 146
45.	"quality of life"[Text Word]	468 470
46.	"qol"[Text Word]	57 476
47.	"hrqol**"[Text Word]	25 998
48.	"quality adjusted life year**"[Text Word]	25 768
49.	"qaly**"[Text Word]	15 605
50.	"cba"[Text Word]	28 237
51.	"cea"[Text Word]	28 284
52.	"cua"[Text Word]	1 767
53.	"utilit**"[Text Word]	288 386
54.	"markov**"[Text Word]	38 563
55.	"monte carlo"[Text Word]	72 097
56.	"decision tree"[Text Word]	14 407
57.	"decision model"[Text Word]	2 390
58.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #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 OR #57	2 340 730
59.	#11 AND #23 AND #28 AND #58	8

Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 28.06.2024.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	229 089
2.	'non-small cell lung cancer':ti,ab,kw	130 799
3.	'nslcl':ti,ab,kw	119 254
4.	'non-small cell lung carcinoma':ti,ab,kw	8 586
5.	'non-small-cell lung carcinomas':ti,ab,kw	1 555
6.	'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw	6 327
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	247 782
8.	'pembrolizumab'/exp	42 836
9.	'pembrolizumab':ti,ab,kw	21 771
10.	'keytruda':ti,ab,kw	368
11.	'lambrolizumab':ti,ab,kw	36
12.	'mk-3475':ti,ab,kw	276
13.	'mk 3475':ti,ab,kw	276
14.	'mk3475':ti,ab,kw	286
15.	'sch-900475':ti,ab,kw	1
16.	'sch 900475':ti,ab,kw	1
17.	'sch900475':ti,ab,kw	0

18.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	44 557
19.	'adjuvant':ti,ab,kw	272 207
20.	'early stage':ti,ab,kw	176 604
21.	'early-stage':ti,ab,kw	176 618
22.	'resected':ti,ab,kw	128 440
23.	#19 OR #20 OR #21 OR #22	547 635
24.	#7 AND #18 AND #23	705
25.	#7 AND #18 AND #23 AND [embase]/lim	695
26.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	857 866
27.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	746 352
28.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	333
29.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	35 829
30.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	24 043
31.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	358 663
32.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	857 057
33.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	59 099
34.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 081
35.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	76 372
36.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 794
37.	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	36 780
38.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	37 086
39.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	26 295
40.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	13 002
41.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	38 053
42.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	1 583
43.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	337 777
44.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	31 007
45.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	43 573
46.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	216 554
47.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	97 660
48.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	9 023
49.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	525 345
50.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	2 817 278
51.	#25 AND #50	104

Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 42. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. <i>Cancers</i> . 2024;16(9).	Brak wyników efektywności kosztowej
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 efektywności kosztowej
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).	Brak wyników efektywności kosztowej
Li Z, Zhang X, Wang Y, et al. Adjuvant therapy in completely resected, EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A comparative analysis of treatment efficacy between EGFR-TKI and anti-PD-	Brak wyników efektywności kosztowej

Referencja	Powód odrzucenia
1/PD-L1 immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2023;11(10).	
McCann E, Goto D, Griffiths J, et al. Appraising Variation In Health Technology Assessment Of Novel Immuno-Oncology Medicines In Australia, Canada, France, And The United Kingdom. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2020;36:14.	Brak wyników efektywności kosztowej
Sands JM, Mandrekar SJ, Kozono D, et al. Integration of immunotherapy into adjuvant therapy for resected non-small-cell lung cancer: ALCHEMIST chemo-IO (ACCIO). Immunotherapy. 2021;13(9):727-34.	Brak wyników efektywności kosztowej
Thorlund K, Shephard C, Machado L, et al. Adapting Health Technology Assessment agency standards for surrogate outcomes in early stage cancer trials: what needs to happen? Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2024;24(3):331-42.	Brak wyników efektywności kosztowej
Wu HL, Zhou HX, Chen LM, et al. Metronomic chemotherapy in cancer treatment: new wine in an old bottle. Theranostics. 2024;14(9):3548-64.	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla pembrolizumabu)
Mousavi I, Olivier T, Prasad V. Cost per Event Averted in Cancer Trials in the Adjuvant Setting from 2018 to 2022. JAMA Network Open. 2022;5(6):E2216058.	Niewłaściwa interwencja (brak wyników dla pembrolizumabu)
Walia A, Prasad V. Adjuvant and neoadjuvant use of immune checkpoint inhibitors in NSCLC. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2023;149(11):9513-5.	Brak wyników efektywności kosztowej

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

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

- MEDLINE (PubMed): do 25.07.2024;

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. 43). 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. 14).

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

Metoda pomiaru użyteczności	EQ-5D
-----------------------------	-------

<i>Populacja</i>	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IB, II, IIIA lub IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 <50%, będący po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny
<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

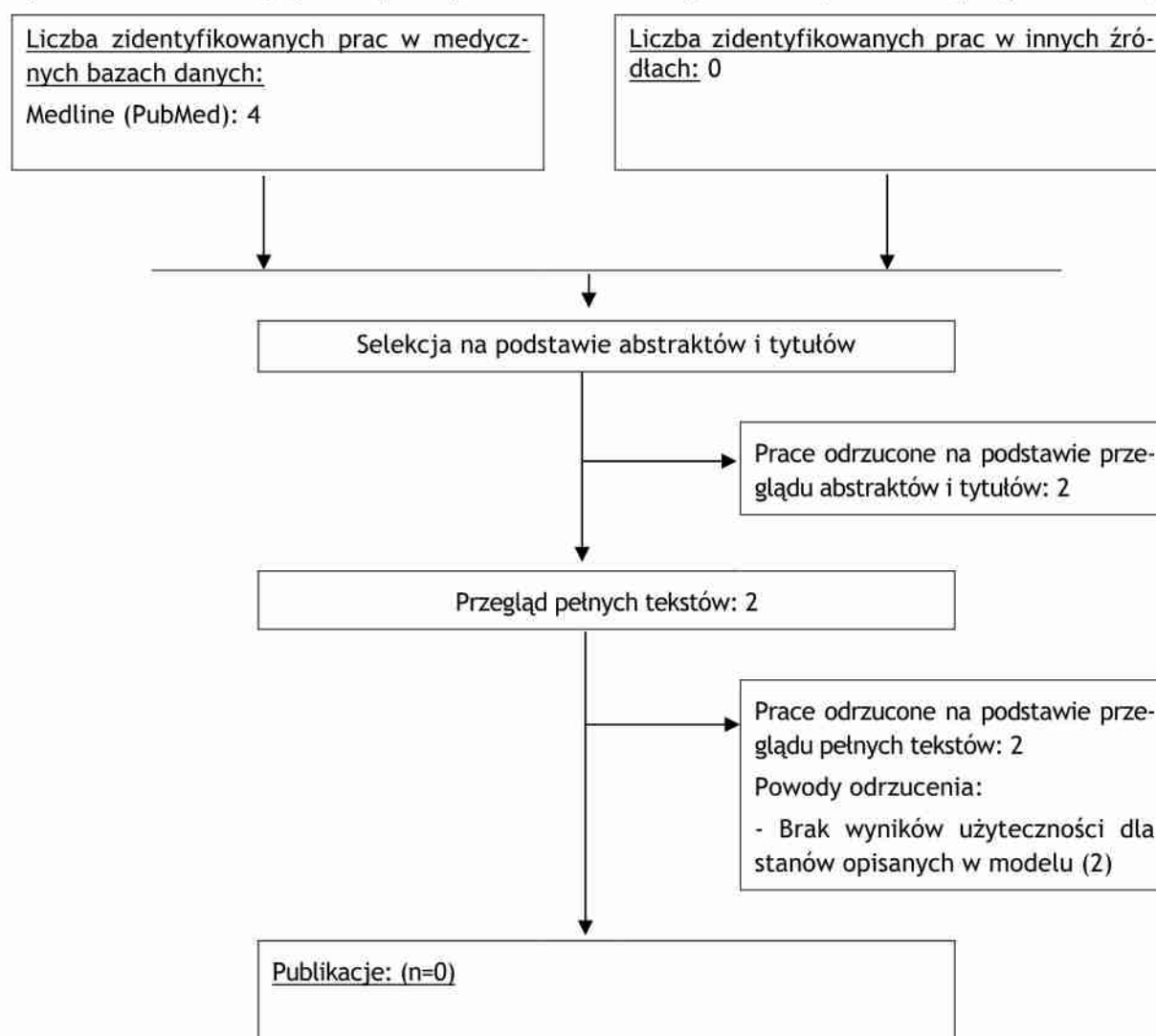
W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 44.

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 25.07.2024.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	75 342
2.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	75 527
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]	83 402
7.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	5 881
8.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 121
9.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 090
10.	"nonsmall cell lung carcinoma"[Text Word]	482
11.	"NSCLC"[Text Word]	66 028
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	108 561
13.	"adjuvant"[Text Word]	216 407
14.	"early stage"[Text Word]	123 747
15.	"early-stage"[Text Word]	123 747
16.	"resected"[Text Word]	83 972
17.	#13 OR #14 OR #15 OR #16	405 406
18.	#12 AND #17	12 887
19.	EQ 5D [tw]	13 919
20.	EQ5D [tw]	10 022

21.	EuroQoL [tw]	8 989
22.	EQ-5D-3L [tw]	1 885
23.	#19 OR #20 OR #21 OR #22	18 483
24.	#23 AND #18	4

Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 44. 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.

Referencja	Powód odrzucenia
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. Ann Surg. 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. 45.

Tab. 45. 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

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

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami



Tab. 46 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 17 czerwca 2024 r. (Obwieszczenie MZ).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> analizę podstawową; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> analizę wrażliwości; 	Rozdziały: 2.12 i 3.2
<ul style="list-style-type: none"> przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...). 	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...); 	Rozdział 3
<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 	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	
<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
§ 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 użycia 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.....	15
Ryc. 2. Przewidywana i obserwowana skumulowana częstość występowania przejść z DF do LR/P w każdym ramieniu badania KEYNOTE-091.	22
Ryc. 3. Przewidywana i obserwowana skumulowana częstość występowania przejść z DF do DM w każdym ramieniu badania KEYNOTE-091.....	23
Ryc. 4. Przewidywana i obserwowana skumulowana częstość występowania przejść z DF do zgonu w każdym ramieniu badania KEYNOTE-091.	24
Ryc. 5. Przewidywane i obserwowane przeżycie wolne od choroby (DFS) w każdym ramieniu.....	25
Ryc. 6. Walidacja wewnętrzna: przewidywane i obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu DF w sc. podstawowym.	26
Ryc. 7. Walidacja wewnętrzna: przewidywane i obserwowane DFS w sc. podstawowym...	27
Ryc. 8. Oszacowania LR/P -> DM, LR/P -> zgon i DM -> zgon przed kalibracją	29
Ryc. 9. Oszacowania LR/P -> DM, LR/P -> zgon i DM -> zgon po kalibracji.....	30
Ryc. 10. Proporcje pacjentów pozostających na leczeniu w badaniu KEYNOTE-091 w subpopulacji po zastosowaniu leczenia adjuwantowego chemioterapią.	37
	69
	70
Ryc. 13. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	80
Ryc. 14. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	83

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	10
Tab. 2. Charakterystyka populacji w modelu ekonomicznym.	14
Tab. 3. Kombinacje modeli parametrycznych rozważane przy oszacowaniu prawdopodobieństwa przejść ze stanu wolnego od choroby (DF).	18
Tab. 4. Prawdopodobieństwo przejścia od stanu lokalnej wznowy (zastosowane do wszystkich ramion w modelu).	28
Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejścia LR/P -> DM i LR/P -> zgon w sc. podstawowym przy zastosowaniu kalibracji.	29
Tab. 6. Modele wykładnicze OS i PFS dla referencyjnych schematów leczenia w pierwszej linii przerzutów odległych NDRP.	31
Tab. 7. Współczynniki ryzyka HR dla OS i PFS dla innych schematów leczenia w pierwszej linii przerzutów odległych NDRP.	31
Tab. 8. Ryzyko zgonu z powodu przerzutów odległych w zależności od ramienia leczenia na podstawie rodzaju leczenia otrzymanego w pierwszej linii leczenia przerzutów odległych.	33
Tab. 9. Częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym (KEYNOTE-091, data odcięcia: 24 stycznia 2023).	34
Tab. 10. Koszty pembrolizumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	36
Tab. 11. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 49/2024/DGL ujedn.	38
Tab. 12. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 49/2024/DGL ujedn.).	39
Tab. 13. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzeniem 35/2024/DGL ujedn.).	39
Tab. 14. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).	40
Tab. 15. Oszacowanie średniego kosztu badania tomografii komputerowej (Zarządzenie 2/2024/DSOZ ujedn.).	40
Tab. 16. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia przed progresją.	40
Tab. 17. Podsumowanie kosztów monitorowania leczenia po progresji.	41
.....	41
Tab. 19. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2022).	42
Tab. 20. Koszty radioterapii (Zarządzenie nr 35/2024/DGL ujedn.).	42
.....	43

Tab. 22. Schematy leczenie stosowane w ramach leczenia chemioterapią miejscowych nawrotów choroby.	44
.....	45
.....	46
Tab. 25. Podsumowanie dawkowania i kosztów schematów leczenia uwzględnianych w pierwszej i drugiej linii leczenia w stanie przerzutów odległych.....	47
Tab. 26. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	49
Tab. 27. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2020 (Hospicjum 2020).	50
Tab. 28. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie 54/2024/DSOZ ujedn.). ..	50
Tab. 29. Użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym.	51
Tab. 30. Model regresji liniowej zaimplementowany w modelu ekonomicznym do uwzględnienia zmniejszenia użyteczności wynikającej z wieku (Ara 2010).	52
Tab. 31. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych (KEYNOTE-091).	52
Tab. 32. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	53
Tab. 33. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	55
.....	58
.....	59
.....	59
.....	61
.....	65
.....	69
Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 28.06.2024.	77
Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 28.06.2024.	78
Tab. 42. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	80
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 25.07.2024.	82
Tab. 44. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	83
Tab. 45. Tablice trwania życia (GUS 2022).	84
Tab. 46 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r.).	85

Bibliografia

- AK 2024 ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. 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: 25.07.2024].
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0. 2016.
- APD 2024 ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. 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.
- ASCO 2021 Daly ME, Singh N, Ismaila N i wsp. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
- BIA 2024 ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP) z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza Wpływu na Budżet. Warszawa 2024.
- ChPL Keytruda® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.07.2024].
- ESMO 2021 J. Remon, J-C. Soria, S. Peters. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging and systemic and local therapy. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-treatment-recommendations2> [dostęp: 13.05.2024]
- 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: 18.07.2024].
- 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].
- Hickey 2018 Hickey G, L., , Mokhles M, M., , Chambers D, J., , Kolamunnage-Dona R. Statistical primer: performing repeated-measures analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(4):539-544.
- Hinchliffe 2013 Hinchliffe SR, Lambert PC. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. *BMC Med Res Methodol*. Feb 6 2013;13:13.
-

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-091 (O'Brien 2022, EPAR 2024)	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2022 Oct;23(10):1274-1286. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 26.06.2024]
NCCN 2024	Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2024 – April 23, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 13.05.2024]
NICE DSU	National Institute for Health and Care Excellence. DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 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].
[REDACTED]	[REDACTED]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r, w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 18.07.2024].
[REDACTED]	[REDACTED]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J i wsp. Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>ONKOLOGIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ – EDUKACJA 2022</i> , tom 8, nr 1
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
[REDACTED]	[REDACTED]

- 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. *Med Decis Making*. 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. *Med Decis Making*. May 2017;37(4):427-439.