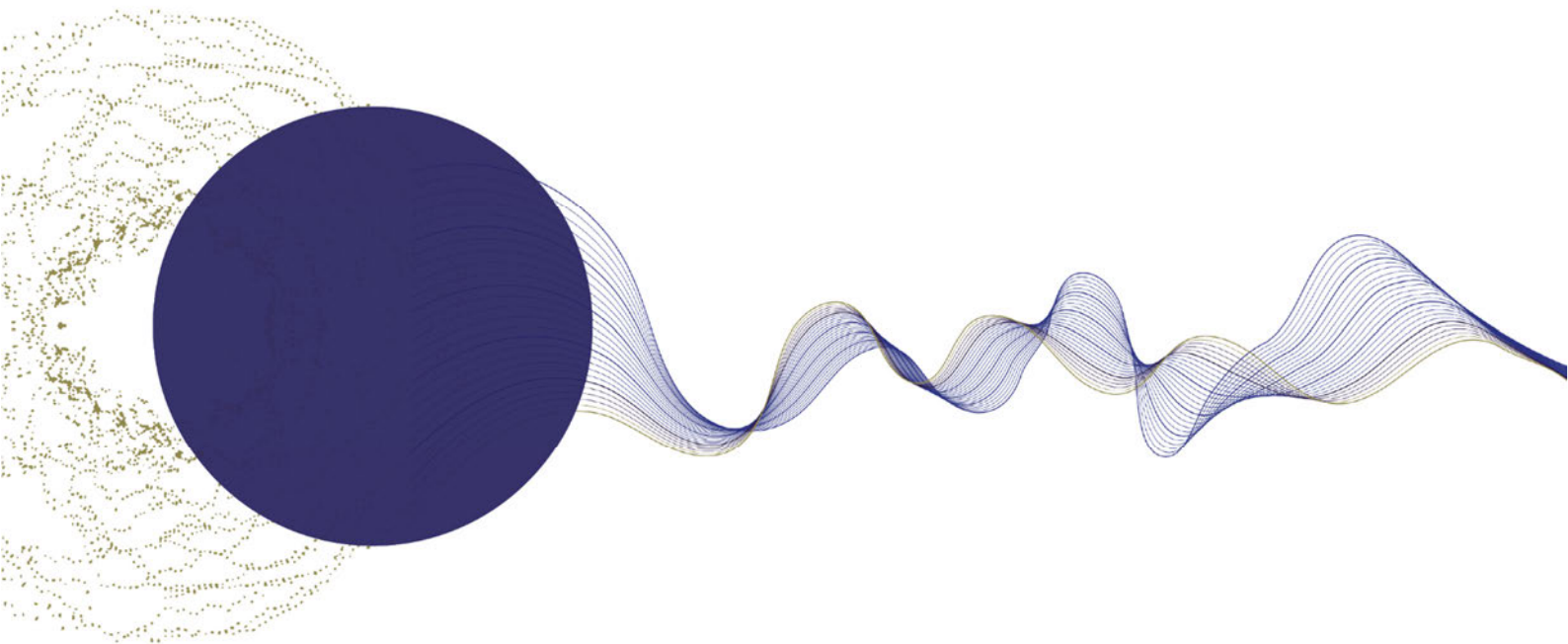
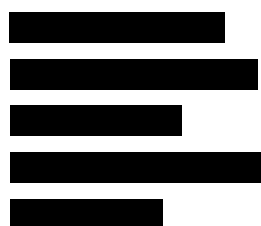




ANALIZA EKONOMICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym

WERSJA 2.0,
KRAKÓW, MARZEC 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 24.03.2025

W dniu 18 sierpnia 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.41.2025.7.JSi dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0)

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Poland sp. z o. o.

Rondo Ignacego Daszyńskiego 2b

00-843 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. Metodyka	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	16
2.3. Populacja docelowa	18
2.4. Porównywane interwencje	18
2.5. Perspektywa analizy	19
2.6. Horyzont czasowy analizy	20
2.7. Efekty zdrowotne	20
2.8. Koszty	21
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	21
2.10. Dyskontowanie	22
2.11. Korekta połowy cyklu	22
2.12. Próg opłacalności	22
2.13. Analiza wrażliwości	23
3. Dane źródłowe	25
3.1. Charakterystyka populacji	25
3.2. Efektywność interwencji	29
3.3. Zdarzenia niepożądane	49
3.4. Zużycie zasobów	50
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	60
3.6. Koszty	63
4. Wyniki	78
4.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	78
4.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	79
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	81
6. Analiza wrażliwości	84
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	84
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	86
7. Walidacja	92
7.1. Walidacja wewnętrzna	92
7.2. Walidacja konwergencji	92
7.3. Walidacja zewnętrzna	93
8. Podsumowanie i wnioski	94

9.	Ograniczenia.....	96
10.	Dyskusja.....	97
11.	Bibliografia	99
12.	Spis elementów	107
13.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	111
Aneks A.....		114
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	114
A.2.	Koszty jednostkowe leków.....	126
A.3.	Porównanie kosztów schematów chemioterapii dwulekowych	139
A.4.	Porównanie kosztów monoterapii	143
A.5.	Strategie wyszukiwania	144
A.6.	Odnalezione analizy ekonomiczne	151
A.7.	Odnalezione dane dotyczące użyteczności	152

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATEZO	Atezolizumab
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (<i>Bayesian Information Criteria</i>)
CDA	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>Canada's Drug Agency</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEM	Cemiplimab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	Cisplatyna
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IPI	Ipilimumab
KAR	Karboplatyna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIV	Niwolumab

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
P	Pochodna platyny
PAC	Paklitaksel
PBR	Pembrolizumab
P-CTH	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PMX	Pemetreksed
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitaksemem w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest tislelizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR). Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab w monoterapii (PBR),
 - atezolizumab w monoterapii (ATEZO),
 - cemiplimab w monoterapii (CEM),
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w <50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitaksemem i karboplatiną (PBR + PAC + KAR),
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIV + IPI + P-CTH),
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu:
 - cemiplimab w skojarzeniu z paklitaksemem i pochodną platyny (CEM + PAC + P),
- niezależnie od ekspresji PD-L1:
 - standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z poniższych leków: paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, etopozyd. [2]

Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów w ramach analizy kosztów-użyteczności zostały wyznaczone z wykorzystaniem techniki czasu podzielonego (ang. *partitioned survival model*). Model umożliwia

śledzenie rozwoju choroby w maksymalnie 30-letnim horyzoncie czasowym (utożsamionym z dożywotnim horyzontem), przy uwzględnieniu cyklu 1-tygodniowego. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano modyfikacji założeń i ustawień analizy (wybór komparatorów zgodny z polską praktyką kliniczną, ustawienia dla stóp dyskontowych, progę opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. ceny progowe). Dane dotyczące efektywności TIS + PAC + KAR oraz P-CTH określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania RATIONALE-307. W zakresie efektów zdrowotnych uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, bezpieczeństwo określono na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Cenę preparatu Tevimbra® uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla tego leku. W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia, koszty monitorowania po progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia kolejnej linii oraz koszty opieki terminalnej. W przypadku analizy minimalizacji kosztów uwzględniono koszty leków oraz koszty podania leków.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

W przypadku porównania TIS + PAC + KAR z chemioterapią zakres prezentowanych wyników obejmuje: oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością (QALY), oczekiwane dalsze przeżycie (LY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i efektywności (ICUR, ICER). W analizie przedstawiono również ceny progowe dla TIS względem rozważanych współczynników.

W przypadku porównania TIS + PAC + KAR z PBR, ATEZO, CEM, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH oraz CEM + PAC + P zostały wyznaczone roczne koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie). W CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Wyniki ekonomiczne w ramach analizy kosztów-użyteczności dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 217 641 zł, zgodnie z obowiązującymi regulacjami ustawowymi w tym zakresie. Wyniki analizy opracowano z uwzględnieniem proponowanego RSS i bez jego uwzględnienia. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

WYNIKI (Z UWZGLĘDNIENIEM RSS)

Analiza kosztów-użyteczności

Wyniki zdrowotne



Wyniki ekonomiczne

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi [REDACTED] i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/LY).

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów

Oszacowany roczny koszt terapii wynosi [REDACTED] dla TIS + PAC + KAR [REDACTED] dla PBR [REDACTED] dla ATEZO [REDACTED] dla CEM [REDACTED] dla PBR + PAC + KAR [REDACTED] dla NIV + IPI + P-CTH [REDACTED] dla CEM + PAC + P.

Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [REDACTED] dla porównania z PBR, [REDACTED] dla porównania z ATEZO [REDACTED] dla porównania z CEM [REDACTED] dla porównania z PBR + PAC + KAR [REDACTED] dla porównania z NIV + IPI + P-CTH oraz [REDACTED] dla porównania z CEM + PAC + P. Oznacza to, że terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH oraz droższa niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P.

Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy których koszty terapii TIS + PAC + KAR oraz terapii komparatorem są równe wynoszą [REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS + PAC + KAR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Ponadto przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia TIS + PAC + KAR generuje wyższe koszty niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P. Równocześnie terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

1. Wprowadzenie

1.1.Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem (TIS + KAR + PAC) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

POPULACJA

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci w 1. linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR), w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3].

KOMPARATORY

Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab w monoterapii (PBR),
 - atezolizumab w monoterapii (ATEZO),
 - cemiplimab w monoterapii (CEM);
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w <50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PBR + PAC + KAR),
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIV + IPI + P-CTH);
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu:
 - cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PAC + P);
- standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z poniższych leków:

- paklitaksel,
- docetaksel,
- gemcytabina,
- winorelbina,
- etopozyd. [2]

PUNKTY KOŃCOWE

Dla porównania TIS + PAC + KAR z P-CTH:

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICUR,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto względem współczynnika ICER.

Dla porównań TIS + PAC + KAR z PBR w monoterapii, ATEZO w monoterapii, CEM w monoterapii, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH oraz CEM + PAC + P:

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej [2], w której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej [2] odnaleziono jedno randomizowane badanie (RATIONALE-307) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TIS + PAC + KAR z PAC + KAR. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że leczenie TIS + PAC + KAR w populacji pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP wiązało się z istotnie statystycznie przewagą nad PAC + KAR wyrażoną HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*) w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego: OS HR: 0,67 [0,49; 0,92] bez uwzględnienia *cross-over* i 0,53 [0,34; 0,84] z uwzględnieniem *cross-over*,
- przeżycia wolnego od progresji: PFS HR: 0,45 [0,33; 0,62].

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy efektywności klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie - należy wówczas przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów - dopuszcza się wówczas przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonej wyższej skuteczności terapii TIS + PAC + KAR w porównaniu z PAC + KAR, żaden z wymienionych przypadków uzasadniających zastosowanie metodyki innej niż analiza kosztów-użyteczności nie ma miejsca. W związku z tym analizę ekonomiczną dla porównania TIS + PAC + KAR z PAC + KAR przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [2] zidentyfikowano badanie randomizowane RATIONALE-307 porównujące bezpośrednio terapię TIS + PAC + KAR z PAC + KAR oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej TIS + PAC + KAR nad PAC + KAR. W konsekwencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

Gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [6], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W przypadku wykazania w analizie CUA braku istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących efektów zdrowotnych ocenianych interwencji, dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla ich porównania. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

2.2.1. Porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – analiza kosztów użyteczności

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [7], który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

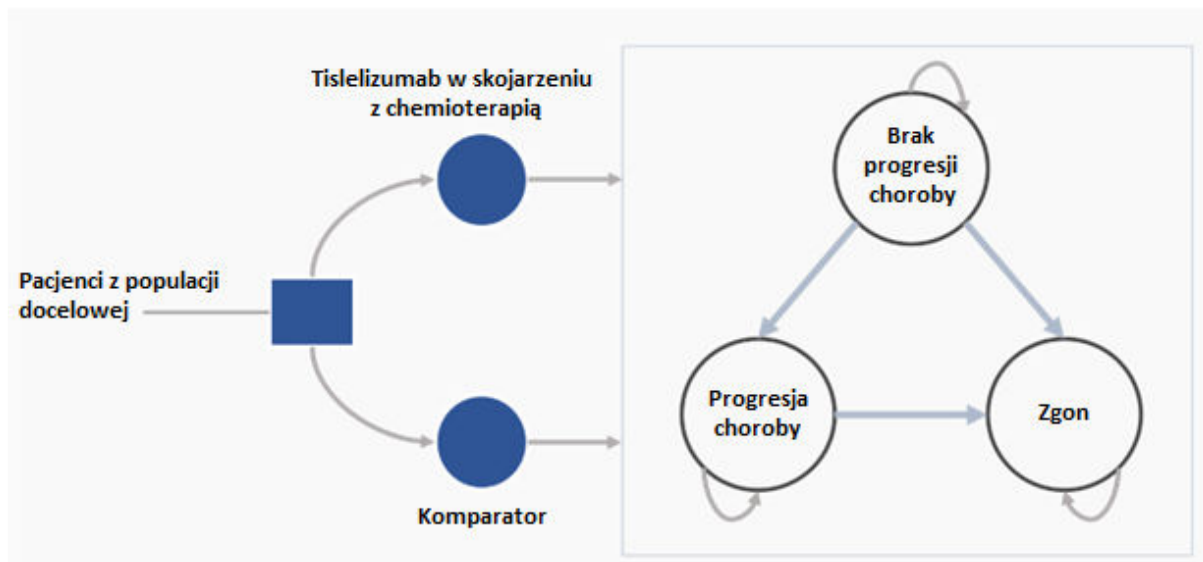
Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel. Jest to model analityczno-decyzyjny oparty na podejściu czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*) ze stanami zdrowia (brak progresji choroby, progresja choroby, zgon) zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). Wykorzystanie struktury PSM jest szeroko akceptowane w onkologii przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) na całym świecie, a jego zastosowanie jest dobrze rozumiane zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i ekonomistów zajmujących się zdrowiem.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1). Model obejmuje 3 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PF, ang. *progression free*),
- progresja choroby (PD, ang. *progressed disease*),
- zgon z dowolnej przyczyny.

Krzywe PFS i OS wykorzystano do oszacowania proporcji pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia w każdym cyklu modelu w różnych punktach czasowych. W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 tydzień.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich



Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie zdrowia „brak progresji choroby”. Stan ten obejmuje pacjentów, u których nie wystąpiła jeszcze progresja choroby. Pacjenci w tym stanie otrzymują przypisane im leczenie i są z założenia w stosunkowo stabilnym stanie zdrowia. W tym stanie realizowane są korzyści kliniczne, takie jak poprawa przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. Przejście do kolejnego stanu zdrowia „progresja choroby” lub „zgon” oparto odpowiednich krzywych PFS i OS. Przynależność do stanu PD określono na podstawie różnicy między krzywymi OS i PFS ($PD=OS-PFS$). Stan po progresji choroby odzwierciedla pogorszenie stanu zdrowia w miarę postępu choroby, wymagające zmian w postępowaniu terapeutycznym, w tym włączenia terapii kolejnych linii. Przejście ze stanu PD do zgonu zostało zamodelowane przy użyciu odpowiednich danych OS. Stan zgonu jest stanem absorbującym i obejmuje śmiertelność bez względu na przyczynę – gdy pacjenci przejdą do tego stanu, pozostają w nim, co odzwierciedla koniec życia pacjenta.

W stanie zdrowia PF dostępne dane dotyczące czasu trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*) zostały wykorzystane do określenia kosztów terapii.

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentów w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

1. prawdopodobieństwo przeżycia, prawdopodobieństwo braku progresji choroby oraz prawdopodobieństwo pozostania na terapii w danym cyklu modelu dla modelowanej populacji nie może być wyższe niż prawdopodobieństwo przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczone na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;

2. PFS i ToT są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS i liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów;
3. ze względu na konstrukcję aktualnego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla tislelizumabu, zgodnie z którymi leczenie pacjentów odbywa się maksymalnie do progresji, ToT jest ograniczone przez PFS w taki sposób, że liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć liczby pacjentów, którzy są w stanie PFS.

Koszty i efekty zdrowotne dla interwencji i komparatorów zostały skumulowane w oparciu o czas spędzony w stanach zdrowia PF i PD, koszty i użyteczności zdrowotnych przypisanych do tych stanów. Na ich podstawie określono wyniki inkrementalne oraz współczynniki ICUR i ICER.

2.2.2. Porównanie TIS + PAC + KAR vs immunoterapia +/- CTH – analiza minimalizacji kosztów



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci w 1. linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym ze znanym statusem białka PD-L1, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest tislelizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (TIS + PAC + KAR), w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3].

Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab (PBR) w monoterapii,
 - atezolizumab (ATEZO) w monoterapii,
 - cemiplimab (CEM) w monoterapii,
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w <50% komórek nowotworu:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (PBR KAR),
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią opartą o pochodne platyny (NIV + IPI + P-CTH).
- w populacji pacjentów z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 1% komórek nowotworu:
 - cemiplimab w skojarzeniu z paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PAC + P),
- niezależnie od ekspresji PD-L1:
 - chemioterapia oparta na pochodnych platyny (P-CTH).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (patrz analiza problemu decyzyjnego [1]) chemioterapia oparta na pochodnych platyny obejmuje schematy dwulekowe złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel).

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto dla technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [6], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy) oraz aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy, katalog chemioterapii) i pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – koszty leków są w całości refundowane. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

2.6. Horyzont czasowy analizy

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analizę przeprowadzono w 30-letnim horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywniemu (po 30 latach zgon wystąpił u [REDACTED] populacji pacjentów).

Ze względu na konieczność uwzględnienia wszystkich kosztów i korzyści wynikających z zastosowanego leczenia, konieczne jest zastosowanie dożywniego horyzontu czasowego. Założony horyzont czasowy jest zatem zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [4], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego, którego długość – 20 lat – wyznaczono w oparciu o przeciętne dalsze trwanie życia osób z populacji ogólnej z charakterystyką początkową względem wieku i płci jak w populacji docelowej analizy (scenariusz H). Jednocześnie należy podkreślić, że w przypadku jednostek chorobowych, w których przebieg leczenia ma wpływ na długość przeżycia pacjentów, jedynym uzasadnionym horyzontem czasowym jest horyzont dożywni pacjenta.

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- czas trwania leczenia (ToT, ang. *time on treatment*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziałach 3.2 i 3.3.

W wyniku przeprowadzonych symulacji uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na prezentowane w wynikach modelu:

- koszty leczenia,
- oczekiwane przeżycie (LY),
- oczekiwane przeżycie skorygowane o jakość (QALY).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie danych odnalezionych ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego literatury (rozdz. 3.5, A.5.2, A.7).

2.8. Koszty

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W ramach analizy podstawowej uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia,
- koszty monitorowania po progresji,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

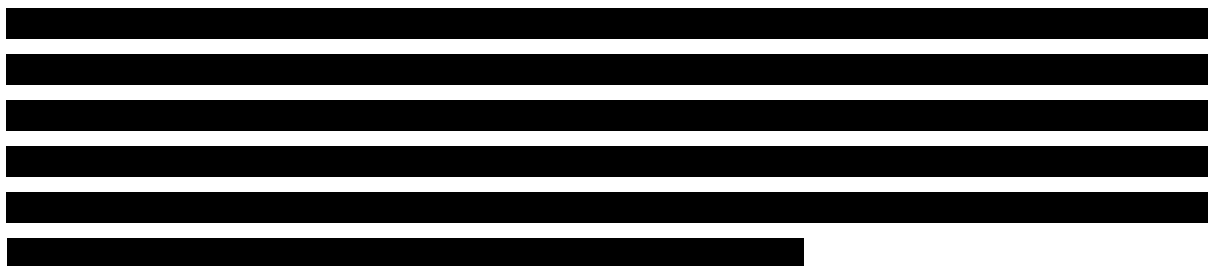
ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków i ich podania.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach którego Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się do

[REDACTED]



2.10. Dyskontowanie

W przypadku analizy kosztów-użyteczności horyzont czasowy przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6].

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

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 tydzień. Struktura modelu uwzględnia korektę połowy cyklu.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o

refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł [8].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY, różnica w LY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (217 641 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań; w przypadku

braku danych z badań przyjęto błąd standardowy równy 10% wartości średniej lub 5% wartości średniej dla parametrów względnej intensywności dawki¹):

- dla średniego wieku pacjentów, średniej masy ciała i średniego wzrostu przyjęto rozkład normalny jak rozkład symetrycznie skupiony wokół wartości średniej;
- dla odsetków (procent mężczyzn w populacji docelowej, prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń niepożądanych, udziału chemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora, względna intensywność dawki, udziały leków w kolejnej linii leczenia oraz użyteczności stanów zdrowia i spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla średniego czasu leczenia w kolejnej linii przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyki populacji,
- rozkładów krzywych OS, PFS oraz ToT,
- dawkowania leków,
- udziału schematów chemioterapii stosowanych w ramieniu interwencji i komparatora,
- uwzględnienia RDI,
- użyteczności.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

¹ ze względu na skośność rozkładu oraz wartości podstawowe bliskie 100%, dla 10% błędu standardowego zakres losowanych danych był zbyt wysoki (zdarzały się symulacje z bardzo niskimi wartościami parametru, co wydaje się niemożliwe w praktyce klinicznej)

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie uwzględniono następujące parametry charakteryzujące populację docelową:

- średni wiek oraz odsetek mężczyzn (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- średnią masę ciała i średni wzrost kobiet i mężczyzn (w celu określenia wielkości dawek leków, w szczególności określenia średniej powierzchni ciała pacjentów).

Średni wiek populacji docelowej oraz odsetek mężczyzn określono w oparciu o dane z [REDACTED] badania RATIONALE-307 [9] (Tabela 1). Wykorzystanie danych z badania klinicznego pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane.

Tabela 1.
Średni wiek i odsetek mężczyzn – badanie RATIONALE-307

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w badaniu ^a	241
Średni wiek [lata]	[REDACTED]
Odsetek mężczyzn	90,5%

a) suma pacjentów z ramion TIS + PAC + KAR oraz PAC + KAR

Na podstawie danych z badania RATIONALE-307 [9] wyznaczono również średnią masę ciała oraz wzrost pacjentów (obliczony na podstawie danych o masie ciała oraz wartości BMI poszczególnych pacjentów) (Tabela 2).

Tabela 2.
Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-307

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w badaniu ^a	Mężczyźni
	218
	Kobiety
	23
Średnia masa ciała [kg]	Mężczyźni
	[REDACTED]
	Kobiety
	[REDACTED]
Średni wzrost ^b [cm]	Mężczyźni
	[REDACTED]
	Kobiety
	[REDACTED]

a) suma pacjentów z ramion TIS + PAC + KAR oraz PAC + KAR

b) obliczony na podstawie danych o masie ciała oraz wartości BMI poszczególnych pacjentów

Należy zauważyć, że 100% pacjentów z populacji badania RATIONALE-307 było rasy azjatyckiej. Porównując charakterystyki pacjentów z innego badania klinicznego RATIONALE-303 dla tislelizumabu (oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tislelizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, leczonych wcześniej co najmniej 1. linią leczenia

chemioterapią opartą na pochodnych platyny) [10] zaobserwowano znaczącą różnicę w wartościach średniej masy ciała i wzrostu dla pacjentów rasy kaukaskiej oraz pacjentów rasy innej niż kaukaska (za wyjątkiem średniego wzrostu kobiet) (Tabela 3).

Tabela 3.
Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-303 (NDRP, ≥II linia leczenia)

Parametr		Pacjenci rasy kaukaskiej	Pozostali pacjenci (rasa inna niż kaukaska)
Liczba pacjentów w badaniu ^a	Mężczyźni	■	■
	Kobiety	■	■
Średnia masa ciała [kg]	Mężczyźni	■	■
	Kobiety	■	■
Średni wzrost ^b [cm]	Mężczyźni	■	■
	Kobiety	■	■

a) suma pacjentów z ramion tislelizumabu oraz docetakselu

b) obliczony na podstawie danych o masie ciała oraz wartości BMI poszczególnych pacjentów

Zgodnie z powyższym należy uznać, że ze względu na obecność wyłącznie rasy azjatyckiej w badaniu RATIONALE-307, wartości średniej masy ciała oraz średniego wzrostu uzyskane na podstawie danych z tego badania są niższe niż oczekiwane dla rasy kaukaskiej właściwej dla populacji Polski. Przyjęcie średniej masy ciała oraz średniego wzrostu pacjentów z badania RATIONALE-307 mogłoby prowadzić do zaniżenia kosztów leków, których dawkowanie jest zależne od tych charakterystyk. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała i średni wzrost rozważanej populacji równe odpowiednim wartościom dla rasy kaukaskiej z badania RATIONALE-303 (≥II linia leczenia NDRP).

Średnią powierzchnię ciała w modelu wyznaczono korzystając ze wzoru Mostellera danego formułą:

$$P = \sqrt{\frac{W \cdot M}{3600}}$$

gdzie:

- P – powierzchnia ciała w m²,
- W – średni wzrost w cm,
- M – średnia masa ciała w kg.

Podsumowanie wartości charakterystyk początkowych populacji docelowej uwzględnionych w analizie podstawowej przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	Wartość (SE)	Źródło
Średni wiek [lata]	██████████	██████████ RATIONALE-307 [9]
Odsetek mężczyzn	90,5%	
Średnia masa ciała [kg]	Mężczyźni ██████████	██████████ RATIONALE-303 [10]
	Kobiety ██████████	
Średni wzrost [cm]	Mężczyźni ██████████	
	Kobiety ██████████	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	Mężczyźni ██████████	Oszacowanie na podstawie danych dot. wzrostu i masy ciała przy wykorzystaniu wzoru Mostellera
	Kobiety ██████████	
Średnia masa ciała [kg]	██████████	Średnia na podstawie danych dla kobiet i mężczyzn ważona rozkładem płci
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	██████████	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Ze względu na brak innych danych o charakterystykach odpowiednich dla polskich pacjentów z NDRP, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz BCh) uwzględniono średnią masę ciała oraz średni wzrost populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż.

W celu wyznaczenia średniego wzrostu populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż. wykorzystano dane dotyczące średniego wzrostu z podziałem na kategorie wiekowe oraz płeć opublikowane przez GUS w raporcie na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2009 roku [11] (Tabela 5 – najnowsze opublikowane dane przez GUS dotyczące średniego wzrostu, w publikacjach na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2014 i 2019 roku dla populacji dorosłej raportowano indeks masy ciała, natomiast nie prezentowano danych dotyczących wzrostu populacji powyżej 18. roku życia).

Tabela 5.
Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009

Grupa wiekowa (lata)	Średni wzrost [cm]	
	Mężczyźni	Kobiety
15-19	176	163
20-29	177	166
30-39	180	166
40-49	178	165
50-59	176	164
60-69	175	162
70-79	173	162
80 lat i więcej	172	161
Średnia ^a	176,7	164,0

a) średni wzrost w populacji Polski osób ≥ 18 r.ż. ważony rozkładem populacji Polski dorosłych ze względu na kategorie wiekowe w 2024 roku [12]

W celu wyznaczenia średniej masy ciała mężczyzn i kobiet w Polsce, oprócz powyższych danych GUS dotyczących średniego wzrostu w poszczególnych kategoriach wiekowych, wykorzystano najnowsze dane GUS z 2019 roku o rozkładzie mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) [13] (Tabela 6).

Tabela 6.
Rozkład mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) – dane GUS 2019

Grupa wiekowa (lata)	Znaczna Niedowaga (BMI poniżej 16,0)	Niedowaga (BMI 16,0-18,49)	W normie-niski przedział (BMI 18,5-22,99)	W normie-wysoki przedział (BMI 23,0-24,99)	Nadwaga-niski przedział (BMI 25,0-27,49)	Nadwaga-wysoki przedział (BMI 27,5-29,99)	Otyłość (BMI 30,0 i więcej)	Średnie BMI w grupie wiekowej ^a
Mężczyźni								
15-19	1,2	9,5	52,7	16,5	11,2	5,5	3,4	22,3
20-29	0,5	1,8	25,0	25,8	25,1	14,7	7,2	24,8
30-39	0,7	0,3	14,6	19,2	26,9	20,9	17,4	26,3
40-49	0,5	0,1	8,8	17,4	31,3	21,4	20,5	26,9
50-59	0,6	0,3	7,6	15,0	24,9	23,0	28,6	27,5
60-69	0,2	0,5	9,2	15,1	22,9	24,7	27,4	27,4
70-79	0,6	0,5	11,0	16,1	26,8	20,8	24,1	27,0
80 lat i więcej	0,0	0,4	12,0	24,0	25,3	19,1	19,3	26,5
Kobiety								
15-19	1,6	16,6	52,4	16,9	6,0	3,6	2,8	21,5
20-29	1,0	9,0	49,5	17,1	10,1	6,8	6,4	22,7
30-39	0,3	5,0	42,2	18,2	15,6	8,8	9,8	23,8
40-49	0,7	2,2	29,9	20,9	17,9	12,3	16,1	25,0
50-59	0,3	0,8	18,5	20,3	21,5	15,8	22,8	26,3
60-69	0,1	1,1	15,5	14,6	23,4	18,3	26,9	26,8
70-79	0,5	1,0	12,8	12,9	22,6	20,1	30,0	27,2
80 lat i więcej	0,0	3,0	19,3	15,4	23,5	17,0	21,8	26,1

a) do obliczeń średniej przyjęto środek danego zakresu BMI (np. $(18,5+22,99)/2$ dla kategorii „w normie - niski przedział”), a w przypadku kategorii skrajnych: przyjęto wartość BMI = 15,5 dla kategorii „znaczna niedowaga” oraz BMI = 31,5 dla kategorii „otyłość”.

Na podstawie wyznaczonego powyżej średniego BMI oraz średniego wzrostu w poszczególnych kategoriach ze względu na wiek, wyznaczono średnią masę ciała dla każdej z grup wiekowych. Biorąc dodatkowo pod uwagę najnowsze dane GUS dotyczące rozkładu populacji Polski dorosłych ze względu na kategorie wiekowe w 2024 roku [12], wyznaczono średni wzrost i masę ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce, które następnie uwzględniono w scenariuszu BCh analizy wrażliwości (Tabela 7).

Tabela 7.
Średni wzrost i masa ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce – obliczenia własne na podstawie danych GUS

Grupa wiekowa (lata)	Liczebność populacji Polski (GUS 2024)	Średni wzrost [cm] (GUS 2009)	Średnia masa ciała [kg] (GUS 2009/2019)
Mężczyźni			
18-19	370 466	176	69,1
20-29	1 943 081	177	77,8
30-39	2 771 279	180	85,4
40-49	3 093 463	178	85,3
50-59	2 301 912	176	85,1
60-69	2 221 678	175	83,9
70-79	1 449 734	173	80,7

Grupa wiekowa (lata)	Liczebność populacji Polski (GUS 2024)	Średni wzrost [cm] (GUS 2009)	Średnia masa ciała [kg] (GUS 2009/2019)
80 lat i więcej	500 149	172	78,4
Średnia ważona		176,7	83,0
Kobiety			
18-19	353 163	163	57,3
20-29	1 872 211	166	62,6
30-39	2 695 835	166	65,5
40-49	3 053 790	165	68,1
50-59	2 365 681	164	70,6
60-69	2 589 297	162	70,4
70-79	2 071 200	162	71,3
80 lat i więcej	1 104 029	161	67,8
Średnia ważona		164,0	67,9

Podsumowanie wartości uwzględnione w scenariuszu BCh analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – scenariusz BCh

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	■	■ RATIONALE-307 [9]
Odsetek mężczyzn	90,5%	
Średnia masa ciała [kg]	Mężczyźni	83,0
	Kobiety	67,9
Średni wzrost [cm]	Mężczyźni	176,7
	Kobiety	164,0
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	Mężczyźni	2,02
	Kobiety	1,76
Średnia masa ciała [kg]	81,53	Średnia na podstawie danych dla kobiet i mężczyzn ważona rozkładem płci
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,99	

3.2. Efektywność interwencji

W poniższym rozdziale zaprezentowano efektywności porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH. W pozostałych analizowanych porównaniach przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, która nie wymaga uwzględnienia efektywności.

3.2.1. Źródła danych

Efektywność TIS + PAC + KAR oraz P-CTH (reprezentowanej przez PAC + KAR) przyjęto na podstawie danych z badania RATIONALE-307 zawartych w modelu globalnym [7]. Skuteczność została określona przez krzywe:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*).

Dodatkowo w modelu do wyznaczenia kosztów terapii uwzględniono krzywe czasu trwania terapii (ToT, ang. *time on treatment*) [7].

Badanie kliniczne RATIONALE-307 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, zaprojektowane w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TIS + PAC + KAR, TIS + nabPAC + KAR oraz PAC + KAR w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB lub IV. W badaniu wzięło udział 360 pacjentów, którzy byli randomizowani w stosunku 1:1:1 w trzech ramionach leczenia. Badanie miało na celu ocenę przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) wśród tych pacjentów, z punktem odcięcia danych dla analizy końcowej w dniu 28 kwietnia 2023 roku.

Ekstrapolacja OS, PFS i ToT dla ramienia TIS + PAC + KAR i PAC + KAR została przeprowadzona w celu oszacowania prawdopodobnych wyników wykraczających poza obserwowany czas trwania w badaniach klinicznych. Ekstrapolacji dokonano poprzez dopasowanie standardowych parametrycznych krzywych przeżycia (wykładniczej, Weibulla, log-normalnej, log-logistycznej, Gompertza, gamma i uogólnionej gamma), a także modeli sklejanych. Modele sklejane obejmowały modele hazardu, szans i funkcji normalnej z jednym lub dwoma węzłami. Każdy z tych modeli został dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera uzyskanej z danych z badania RATIONALE-307.

Modele zostały dopasowane oddzielnie do ramienia TIS + PAC + KAR i ramienia PAC + KAR.

Do oceny dopasowania modelu do obserwowanych danych wykorzystano miary statystyczne, takie jak współczynnik zgodności dopasowania – współczynnik AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz współczynnik BIC (ang. *Bayesian Information Criteria*). Niższe wartości AIC i BIC wskazują na lepiej dopasowane modele, przy czym AIC faworyzuje modele, które osiągają dobre dopasowanie przy jednoczesnym uwzględnieniu liczby parametrów, a BIC stosuje surowszą karę za złożoność modelu.

3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

TIS + PAC + KAR

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla TIS + PAC + KAR. Dodatkowo autorzy modelu globalnego uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 9) [7].

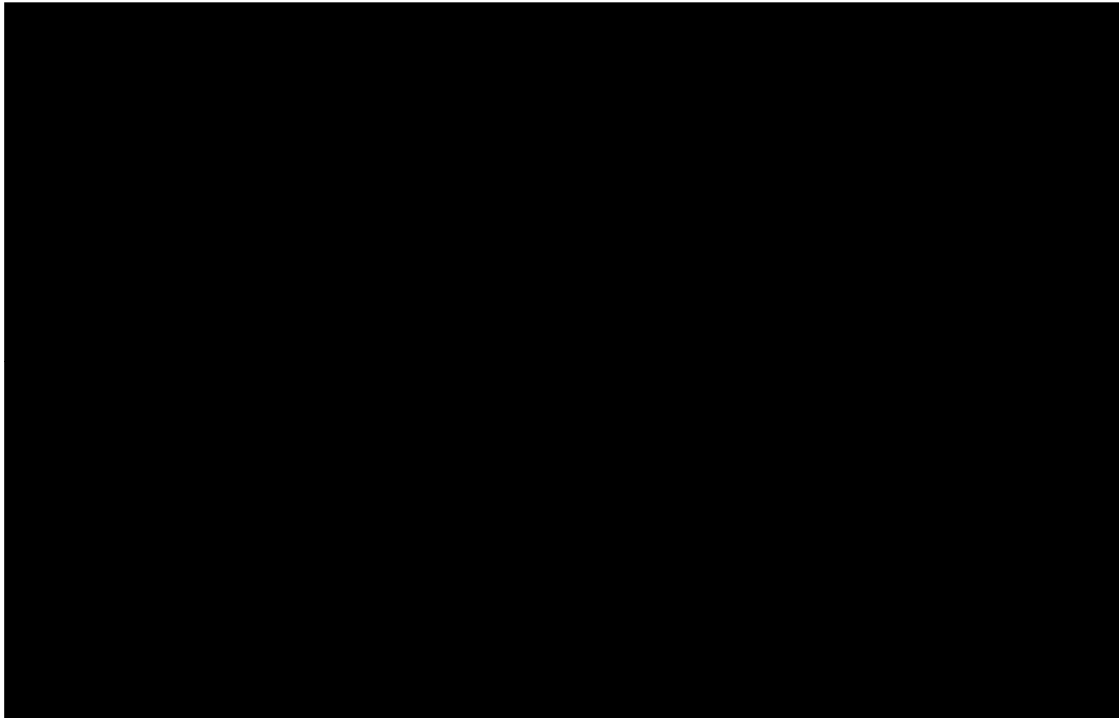
Tabela 9.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu TIS + PAC + KAR

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	962,4	965,2
Gompertza	964,4	969,9
Log-logistyczny	954,1	959,7
Lognormalny	951,4	957,0
Weibulla	961,1	966,7
Gamma	959,3	964,9
Uogólniony gamma	952,1	960,5
Sklejany z 1 węzłem – szanse	951,5	959,9
Sklejany z 1 węzłem – hazard	951,6	960,0
Sklejany z 1 węzłem – normalny	951,9	960,3
Sklejany z 2 węzłami – szanse	953,4	964,6
Sklejany z 2 węzłami – hazard	953,5	964,7
Sklejany z 2 węzłami – normalny	953,9	965,1

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne oraz krzywe sklepane (Wykres 1, Wykres 2).

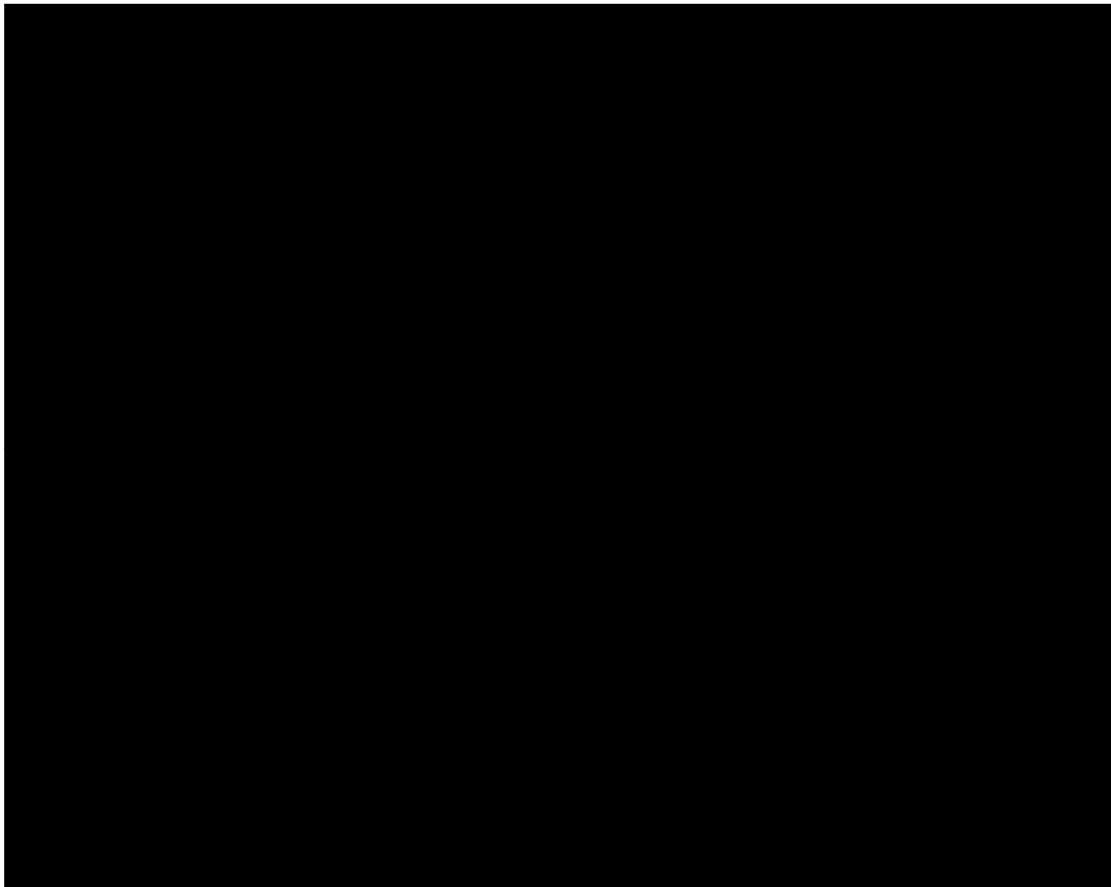
Wykres 1.

Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 2.

Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane



KM- krzywa Kaplana-Meiera

P-CTH

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla P-CTH. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 10).

Tabela 10.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu P-CTH

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1020,8	1023,6
Gompertza	1022,2	1027,8
Log-logistyczny	1019,5	1025,1
Lognormalny	1030,7	1036,3
Weibulla	1020,3	1025,9
Gamma	1019,9	1025,5
Uogólniony gamma	1021,8	1030,2
Sklejany z 1 węzłem – szanse	1019,0	1027,4
Sklejany z 1 węzłem – hazard	1022,2	1030,6
Sklejany z 1 węzłem – normalny	-	-
Sklejany z 2 węzłami – szanse	1020,0	1031,2
Sklejany z 2 węzłami – hazard	1019,9	1031,1
Sklejany z 2 węzłami – normalny	1020,4	1031,5

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu P-CTH oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne (Wykres 3, Wykres 4).

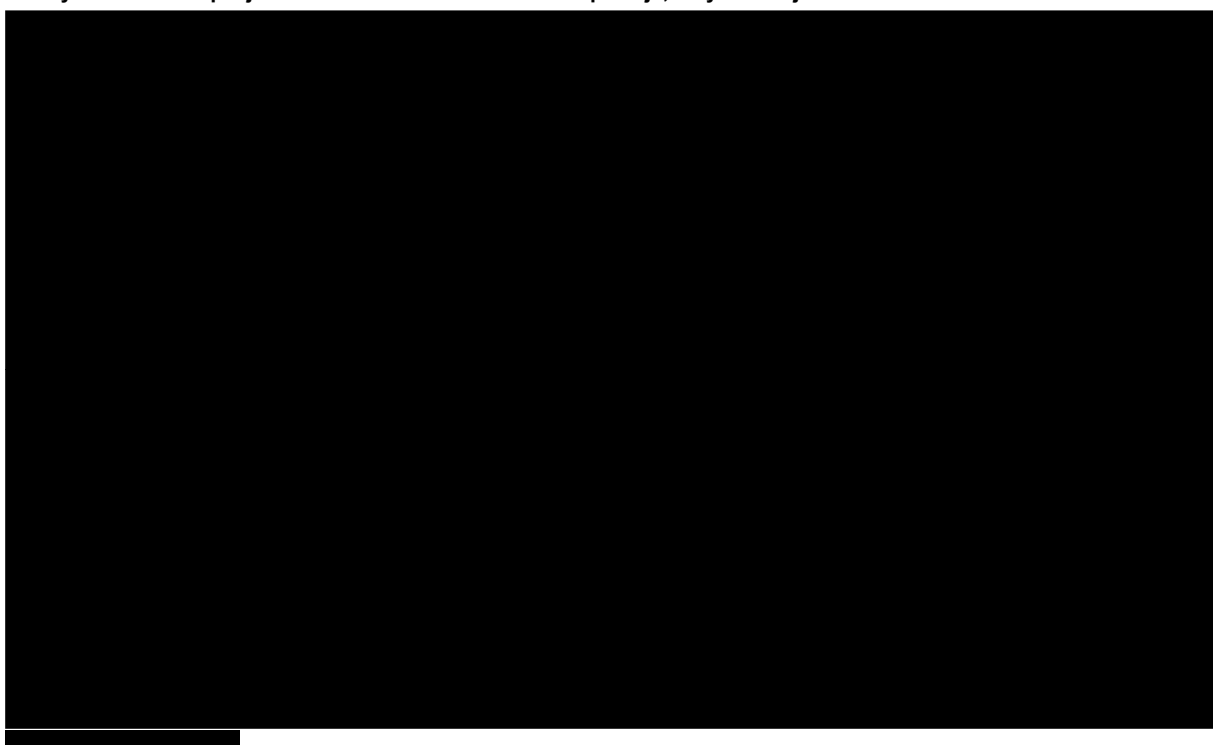
Wykres 3.

Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 4.

Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklejane



PODSUMOWANIE

W ramieniu TIS + PAC + KAR model lognormalny ma najniższe wartości AIC (951,4) i BIC (957,0) spośród testowanych modeli, co wskazuje, że ten rozkład najlepiej odzwierciedla dane dotyczące

całkowitego przeżycia pacjentów leczonych TIS + PAC + KAR. Model lognormalny jest prostszy w porównaniu do bardziej złożonych modeli, takich jak modele sklejane. Model lognormalny jest również dobrze dopasowany pod względem wizualnym.

Tabela 11.
Prognozowane prawdopodobieństwo OS w czasie w zależności od modelu - TIS + PAC + KAR

Rozkład	Punkt czasowy					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy						
Gompertza						
Log-logistyczny						
Lognormalny						
Weibulla						
Gamma						
Uogólniony gamma						
Sklejany z 1 węzłem – szanse						
Sklejany z 1 węzłem – hazard						
Sklejany z 1 węzłem – normalny						
Sklejany z 2 węzłami – szanse						
Sklejany z 2 węzłami – hazard						
Sklejany z 2 węzłami – normalny						

Poprzednie oceny NICE dla podobnych metod leczenia popierają stosowanie modeli lognormalnych i log-logistycznych ze względu na ich elastyczność w uchwyceniu długoterminowych trendów przeżycia. Na przykład ocena NICE dla pembrolizumabu (TA531) odnotowała stosowanie modeli log-logistycznych w podobnych kontekstach [7].

Drugą najniższą wartość AIC i trzecią najniższą wartość BIC wśród modeli parametrycznych ma model uogólniony gamma, jest to model najbardziej optymistyczny wśród wszystkich dopasowanych modeli parametrycznych, zatem został on uwzględniony w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo przetestowano model gamma, który jest najmniej optymistyczny.

W ramieniu P-CTH model Weibulla jest jednym z 4 rozkładów parametrycznych o najniższych, nieróżniących się istotnie między sobą wartościach AIC/BIC (różnica w wartościach AIC/BIC między tymi rozkładami nie przekracza 3), jest zatem dobrze dopasowany do danych pod względem statystycznym. Model Weibulla z 2 parametrami jest jednocześnie prostszy w porównaniu do bardziej złożonych modeli, takich jak modele sklejane. Dopasowanie wizualne modelu Weibulla jest zadowalające.

[7] (Tabela 12).

Tabela 12.
Prognozowane prawdopodobieństwo OS w czasie w zależności od modelu – P-CTH

Rozkład	Punkt czasowy					
	1 rok	5 lat	10 lat	15 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy						
Gompertza						
Log-logistyczny						
Lognormalny						
Weibulla						
Gamma						
Uogólniony gamma						
Sklejany z 1 węzłem – szanse						
Sklejany z 1 węzłem – hazard						
Sklejany z 1 węzłem – normalny						
Sklejany z 2 węzłami – szanse						
Sklejany z 2 węzłami – hazard						
Sklejany z 2 węzłami – normalny						

Autorzy modelu globalnego zwracają uwagę, że w ramieniu P-CTH w badaniu RATIONALE-7 możliwa była zmiana leczenia po progresji choroby na tislelizumab (ang. *cross-over*), co nie zostało ujęte w modelowaniu krzywych przeżycia całkowitego a jednocześnie może mieć wpływ na modelowane efekty w ramieniu tislelizumabu i, w konsekwencji, dla wyników inkrementalnych. Biorąc powyższe pod uwagę, model Weibulla został uznany za adekwatny do modelowania, zapewniając równowagę między dopasowaniem statystycznym a wiarygodnością kliniczną.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano model wykładniczy, który ma najniższą sumę AIC i BIC wśród wszystkich modeli parametrycznych.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dopasowania oraz modele testowane w ramach analiz wrażliwości (Tabela 13).

Tabela 13.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite

Scenariusz	TIS + PAC + KAR	P-CTH
Analiza podstawowa	Lognormalny	Weibulla
Scenariusz OS_1	Uogólniony gamma	Weibulla
Scenariusz OS_2	Gamma	Weibulla
Scenariusz OS_3	Lognormalny	Wykładniczy

3.2.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

TIS + PAC + KAR

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla TIS + PAC + KAR. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 14) [7].

Tabela 14.

Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PAC + KAR

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	900,0	902,8
Gompertza	885,4	891,0
Log-logistyczny	881,1	886,7
Lognormalny	878,7	884,3
Weibulla	900,4	906,0
Gamma	901,9	907,4
Uogólniony gamma	870,0	878,4
Sklejany z 1 węzłem – szanse	870,9	879,2
Sklejany z 1 węzłem – hazard	869,9	878,2
Sklejany z 1 węzłem – normalny	871,3	879,7
Sklejany z 2 węzłami – szanse	869,3	880,5
Sklejany z 2 węzłami – hazard	869,2	880,4
Sklejany z 2 węzłami – normalny	867,9	879,0

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne i krzywe sklepane (Wykres 5, Wykres 6).

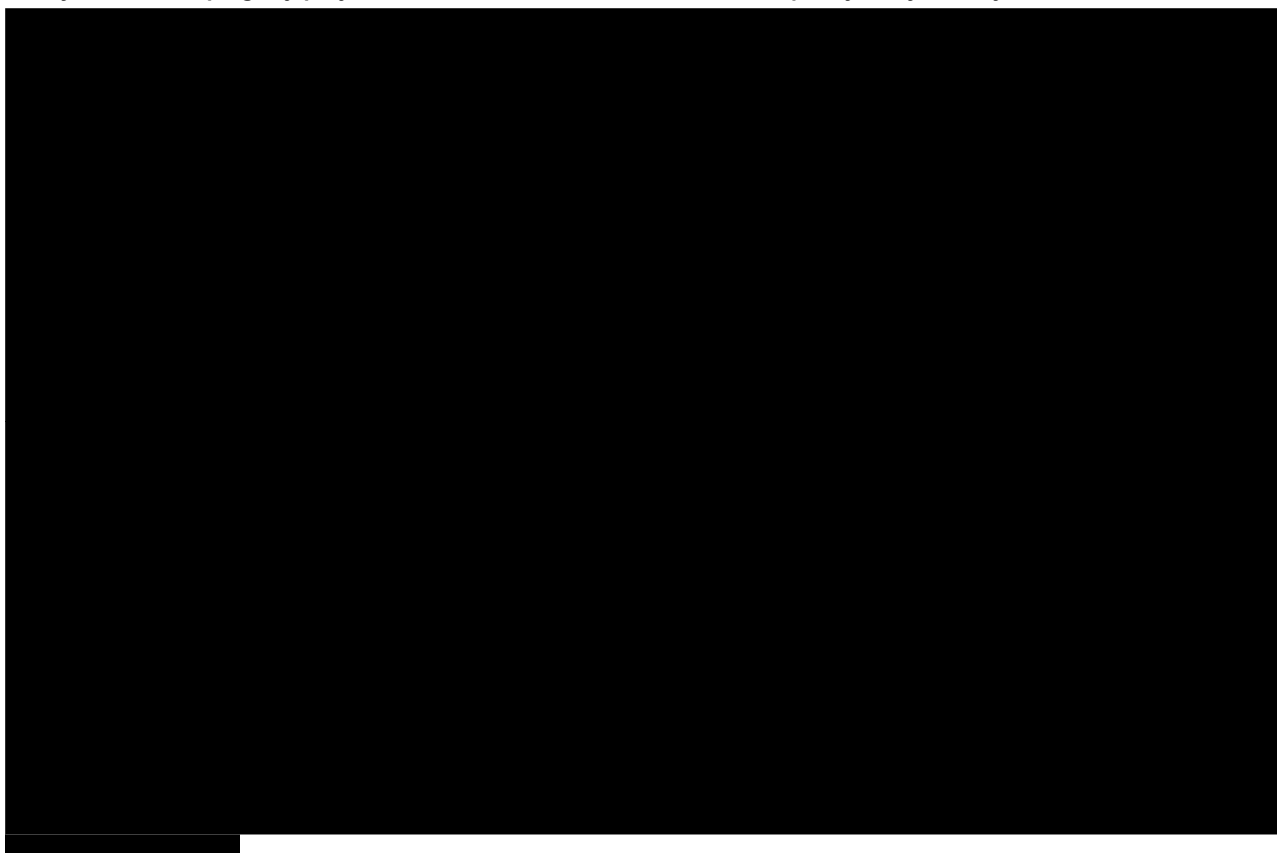
Wykres 5.

Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 6.

Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane



P-CTH

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla P-CTH. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 15) [7].

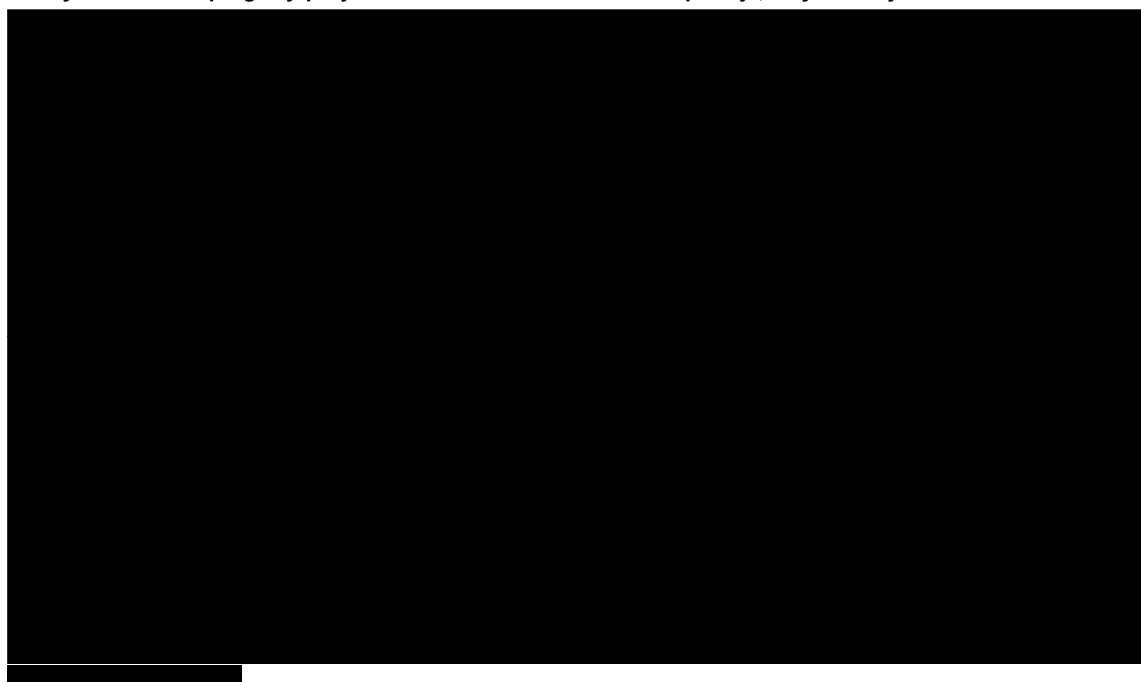
Tabela 15.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu P-CTH

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	830,8	833,6
Gompertza	831,1	836,7
Log-logistyczny	799,9	805,5
Lognormalny	814,8	820,3
Weibulla	828,6	834,2
Gamma	822,6	828,2
Uogólniony gamma	814,3	822,7
Sklejany z 1 węzłem – szanse	800,4	808,8
Sklejany z 1 węzłem – hazard	809,3	817,7
Sklejany z 1 węzłem – normalny	811,7	820,1
Sklejany z 2 węzłami – szanse	793,9	805,1
Sklejany z 2 węzłami – hazard	791,6	802,8
Sklejany z 2 węzłami – normalny	-	-

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu P-CTH oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne i krzywe sklepane (Wykres 7, Wykres 8).

Wykres 7.
Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 8.**Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklepane****PODSUMOWANIE**

W ramieniu TIS + PAC + KAR model sklepany z 1 węzłem - hazard ma jedną z najniższych wartości AIC (869,9) i najniższą wartość BIC (878,2), co wskazuje na dobre dopasowanie statystyczne. Jedynie modele 2-węzłowe mają niższe wartości AIC, jednak model 1-węzłowy z mniejszą liczbą parametrów jest prostszy i zgodny z zasadą zachowania możliwej prostoty. Model sklepany z 1-węzłem - hazard jest dobrze dopasowany pod względem wizualnym. Autorzy modelu globalnego również uznali ten model jako najlepiej dopasowany [7]. Zatem w niniejszej analizie w analizie podstawowej do modelowania krzywej PFS w ramieniu TIS + PAC + KAR uwzględniono model sklepany z 1-węzłem-hazard.

Wśród modeli parametrycznych najniższą wartości AIC i BIC ma model uogólniony gamma (piąty AIC ogółem i drugi BIC ogółem) – model ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku krzywej PFS dla P-CTH model 1-węzłowy-hazard ma jedną z najniższych wartości AIC (809,3) i BIC (817,7) oraz charakteryzuje się dobrym dopasowaniem wizualnym do danych. Dodatkowo w ramieniu TIS + PAC + KAR również wybrano model sklepany 1-węzłowy-hazard do modelowania krzywej PFS. Zatem w niniejszej analizie w analizie podstawowej do modelowania krzywej PFS w ramieniu P-CTH uwzględniono model sklepany 1-węzłowy-hazard. W ramach analizy wrażliwości dla ramienia P-CTH przetestowano wybór rozkładu log-logistycznego jako najlepiej dopasowanego spośród modeli parametrycznych.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dopasowania oraz modele testowane w ramach analiz wrażliwości (Tabela 16).

Tabela 16.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji

Scenariusz	TIS + PAC + KAR	P-CTH
Analiza podstawowa	Sklejany z 1 węzłem - hazard	Sklejany z 1 węzłem - hazard
Scenariusz PFS_1	Uogólniony gamma	Sklejany z 1 węzłem - hazard
Scenariusz PFS_2	Sklejany z 1 węzłem - hazard	Log-logistyczny

3.2.4. Czas trwania leczenia (ToT)

TIS + PAC + KAR

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla TIS + PAC + KAR (Tabela 17). Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklejanych [7].

Tabela 17.

Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu TIS + PAC + KAR

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	1246,5	1249,3
Gompertza	1247,8	1253,4
Log-logistyczny	1249,9	1255,5
Lognormalny	1248,3	1253,8
Weibulla	1246,7	1252,3
Gamma	1245,7	1251,3
Uogólniony gamma	1245,6	1254,0
Sklejany z 1 węzłem – szanse	1250,7	1259,0
Sklejany z 1 węzłem – hazard	1244,6	1253,0
Sklejany z 1 węzłem – normalny	1246,8	1255,1
Sklejany z 2 węzłami – szanse	1252,5	1263,6
Sklejany z 2 węzłami – hazard	1246,7	1257,8
Sklejany z 2 węzłami – normalny	1248,7	1259,8

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne i krzywe sklejane (Wykres 9, Wykres 10).

Wykres 9.

Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 10.

Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane



P-CTH

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla P-CTH (Tabela 18). Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych [7].

Tabela 18.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu P-CTH

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	871,9	874,7
Gompertza	828,6	834,2
Log-logistyczny	770,8	776,4
Lognormalny	813,8	819,4
Weibulla	782,9	788,5
Gamma	782,0	787,5
Uogólniony gamma	780,0	788,4
Sklejany z 1 węzłem – szanse	742,0	750,4
Sklejany z 1 węzłem – hazard	-	-
Sklejany z 1 węzłem – normalny	-	-
Sklejany z 2 węzłami – szanse	738,4	749,6
Sklejany z 2 węzłami – hazard	-	-
Sklejany z 2 węzłami – normalny	-	-

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu trwania leczenia w ramieniu P-CTH oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne i krzywe sklepane (Wykres 11, Wykres 12).

Wykres 11.
Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne



Wykres 12.

Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklejane



PODSUMOWANIE

Ocena wizualna wskazuje, że żaden z modeli parametrycznych oraz modeli sklejanych nie odzwierciedla dobrze krzywej ToT w ramieniu TIS + PAC + KAR. W niniejszej analizie zastosowano podejście polegające na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji (), a następnie krzywej modelowanej, tak aby zwiększyć dokładność szacunków poprzez wykorzystanie wszystkich dostępnych danych. W analizie podstawowej krzywą modelowaną wybrano rozkład uogólniony gamma, który jest najlepiej dopasowany pod względem AIC wśród modeli parametrycznych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano rozkład wykładniczy, który jest najlepiej dopasowany pod względem BIC wśród rozważanych modeli.

Maksymalny czas trwania leczenia w ramieniu P-CTH wynosił 6 cykli, czyli 18 tygodni. W niniejszej analizie zastosowano podejście polegające na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla pełnego okresu leczenia (maksymalnie 18 tygodni).

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dopasowania oraz modele testowane w ramach analiz wrażliwości (Tabela 19).

Tabela 19.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia

Scenariusz	TIS + PAC + KAR	P-CTH
Analiza podstawowa	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model uogólniony gamma	Krzywa Kaplana-Meiera przez maksymalny czas leczenia
Scenariusz ToT_1	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model wykładniczy	Krzywa Kaplana-Meiera przez maksymalny czas leczenia

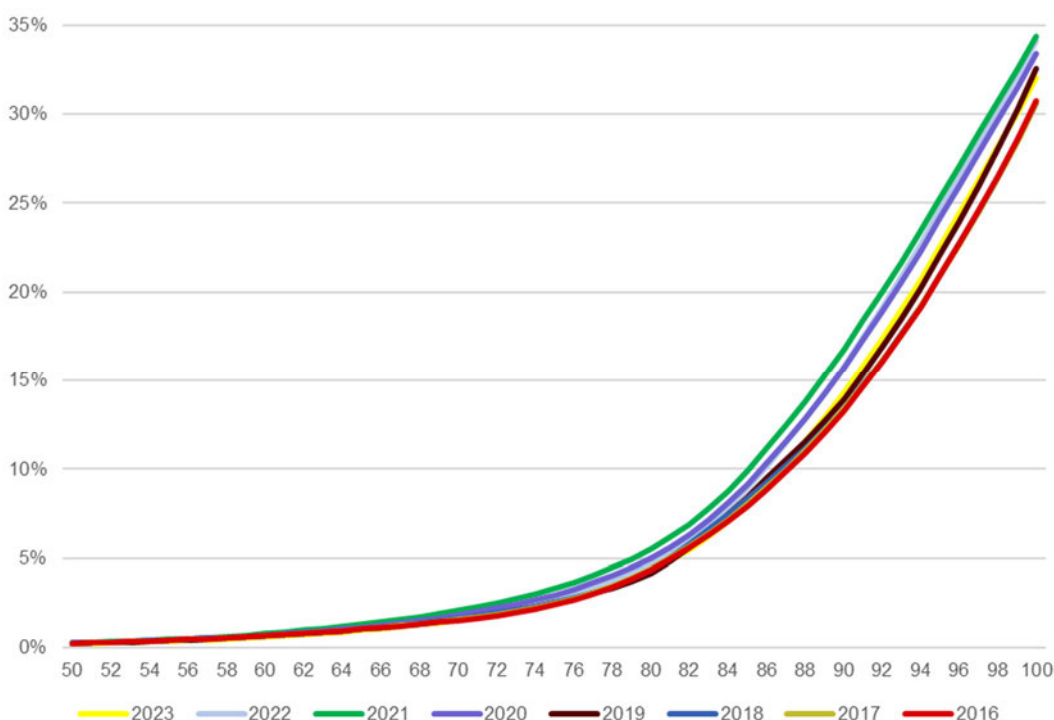
3.2.5. Śmiertelność ogólna

Biorąc pod uwagę wiek pacjentów populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy analizy (por. rozdz. 2.6) w analizie przeprowadzono dostosowanie parametrycznych krzywych OS i PFS wyznaczonych w rozdz. 3.2. W tym celu założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przeżycia, prawdopodobieństwo braku progresji choroby oraz prawdopodobieństwo pozostania na terapii dla modelowanej populacji nie może być wyższe niż prawdopodobieństwo przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczone na podstawie śmiertelności populacji ogólnej Polski zgodnej z najnowszymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2023 roku [14].

Analiza danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu z lat 2016-2023 dla populacji w wieku 50-100 lat wskazuje, że śmiertelność populacji w latach 2016-2019 utrzymywała się na podobnym poziomie, natomiast w latach 2020-2021 zauważyć można znacznie wyższe prawdopodobieństwa zgonu (niezależnie od płci i grupy wiekowej), co najprawdopodobniej jest wynikiem sytuacji związanej z pandemią COVID-19 oraz wzrostu zgonów spowodowanych zakażeniem koronawirusem. Dane z kolejnych dwóch lat tj. z 2022 oraz 2023 roku już coraz bardziej upodabniają się do sytuacji sprzed pandemii, dlatego wybór danych z roku 2023 w analizie wydaje się być uzasadniony.

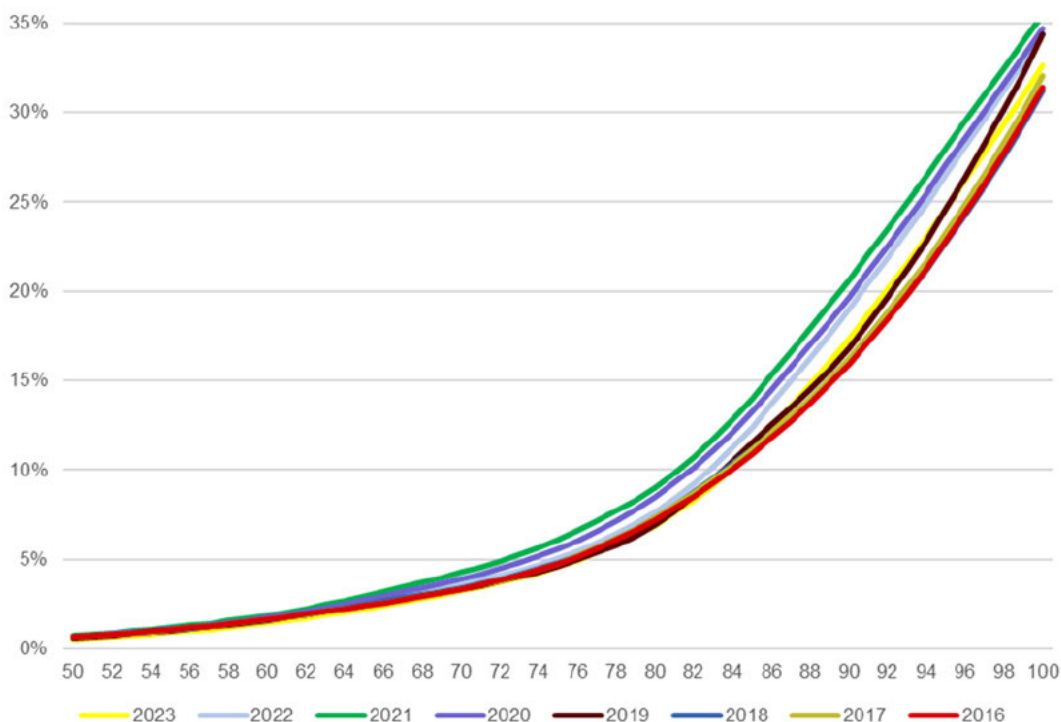
Wykres 13.

Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS



Wykres 14.

Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS



W poniższej tabeli zestawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu wśród kobiet i mężczyzn przyjęte w analizie, tj. dane GUS dotyczące śmiertelności pacjentów w populacji ogólnej Polski w 2023 roku [14] (Tabela 20).

Tabela 20.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2023)

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,31%	0,41%	51	0,24%	0,63%
1	0,02%	0,02%	52	0,26%	0,69%
2	0,02%	0,02%	53	0,29%	0,76%
3	0,01%	0,02%	54	0,32%	0,83%
4	0,01%	0,01%	55	0,35%	0,91%
5	0,01%	0,01%	56	0,39%	0,99%
6	0,01%	0,01%	57	0,43%	1,09%
7	0,01%	0,01%	58	0,48%	1,19%
8	0,01%	0,01%	59	0,53%	1,30%
9	0,01%	0,01%	60	0,59%	1,43%
10	0,01%	0,01%	61	0,66%	1,56%
11	0,01%	0,01%	62	0,73%	1,72%
12	0,01%	0,01%	63	0,81%	1,89%
13	0,01%	0,02%	64	0,89%	2,07%
14	0,02%	0,02%	65	0,98%	2,25%
15	0,02%	0,02%	66	1,08%	2,45%
16	0,02%	0,03%	67	1,18%	2,64%

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
17	0,02%	0,04%	68	1,29%	2,83%
18	0,03%	0,05%	69	1,42%	3,03%
19	0,03%	0,06%	70	1,56%	3,23%
20	0,03%	0,07%	71	1,72%	3,45%
21	0,03%	0,07%	72	1,89%	3,69%
22	0,03%	0,08%	73	2,09%	3,96%
23	0,03%	0,09%	74	2,30%	4,26%
24	0,03%	0,09%	75	2,54%	4,59%
25	0,03%	0,10%	76	2,81%	4,96%
26	0,03%	0,10%	77	3,11%	5,38%
27	0,03%	0,11%	78	3,45%	5,83%
28	0,03%	0,11%	79	3,85%	6,34%
29	0,04%	0,12%	80	4,31%	6,91%
30	0,04%	0,13%	81	4,85%	7,57%
31	0,04%	0,13%	82	5,49%	8,32%
32	0,04%	0,14%	83	6,23%	9,18%
33	0,05%	0,15%	84	7,09%	10,14%
34	0,05%	0,16%	85	8,06%	11,20%
35	0,06%	0,18%	86	9,13%	12,35%
36	0,06%	0,19%	87	10,30%	13,55%
37	0,07%	0,21%	88	11,55%	14,79%
38	0,07%	0,22%	89	12,88%	16,07%
39	0,08%	0,24%	90	14,29%	17,39%
40	0,08%	0,25%	91	15,79%	18,74%
41	0,09%	0,27%	92	17,36%	20,15%
42	0,10%	0,29%	93	19,03%	21,60%
43	0,11%	0,31%	94	20,76%	23,10%
44	0,12%	0,34%	95	22,56%	24,64%
45	0,13%	0,37%	96	24,42%	26,20%
46	0,14%	0,40%	97	26,31%	27,79%
47	0,16%	0,44%	98	28,22%	29,40%
48	0,17%	0,48%	99	30,14%	31,01%
49	0,19%	0,53%	100	32,04%	32,61%
50	0,22%	0,58%			

3.2.6. Zanikanie efektu terapeutycznego TIS

W analizie podstawowej, podobnie jak w modelu oryginalnym [7], nie uwzględniono procesu zanikania efektu terapeutycznego tiselizumabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych PFS i OS. Dane kliniczne z badania RATIONALE-307 potwierdzają trwałe korzyści z leczenia TIS + PAC + KAR dla kluczowych punktów końcowych. Aktualne dowody kliniczne potwierdzają trwałą skuteczność inhibitorów PD-L1, w tym tiselizumabu, bez występowania istotnego zanikania efektów leczenia w

okresie obserwacji badań klinicznych. Badania oceniające TIS i inne inhibitory PD-L1, takie jak pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab i durwalumab, konsekwentnie wykazały korzyści w zakresie wydłużonego PFS i OS. Przykładowo, przegląd systematyczny danych dotyczących efektywności i bezpieczeństwa tislelizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuc wykazał istotną poprawę PFS i OS bez zauważalnego spadku skuteczności leczenia w czasie [15].

Długoterminowe badania obserwacyjne dodatkowo wzmacniają uzasadnienie dla nieuwzględniania efektu zanikania leczenia. Metaanaliza dla inhibitorów PD-1/PD-L1 w różnych typach nowotworów wykazała, że terapie te znacząco zmniejszają ryzyko zgonu w porównaniu z konwencjonalnymi metodami leczenia, przy czym zaobserwowano stałe efekty leczenia zarówno u pacjentów z dodatnim, jak i ujemnym wynikiem PD-L1. Metaanaliza ta obejmowała dane dla ponad 4000 pacjentów, wykazując, że inhibitory PD-1/PD-L1 zapewniają trwałe korzyści bez znaczącego zanikania efektu terapeutycznego [16]. Badania wykazały, że wielu pacjentów, u których przerwano terapię inhibitorem PD-1/PD-L1 po osiągnięciu trwałej kontroli choroby, utrzymywało kontrolę choroby przez długi czas po zakończeniu leczenia. Sugeruje to, że korzyści terapeutyczne tych inhibitorów mogą utrzymywać się długoterminowo nawet po zaprzestaniu terapii [17, 18].

Na podstawie obecnych dowodów klinicznych i długoterminowych badań obserwacyjnych decyzja o nieuwzględnieniu efektu zaniku leczenia w tej analizie jest uzasadniona. Utrzymująca się skuteczność i trwałe wskaźniki odpowiedzi obserwowane w badaniach klinicznych i długoterminowych badaniach potwierdziły zasadność takiego podejścia, gwarantując, że wykorzystany model ekonomiczny odzwierciedla rzeczywiste długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1.

3.2.7. Podsumowanie

Na poniższych wykresach przedstawiono wykresy krzywych OS, PFS i ToT przyjętych w analizie podstawowej dla interwencji ocenianej oraz komparatorów na podstawie założeń opisanych w poprzednich rozdziałach.

W celu zapewnienia logicznego przepływu pacjentów w każdym cyklu w modelu zastosowano następujące ograniczenia:

1. prawdopodobieństwo przeżycia, prawdopodobieństwo braku progresji oraz prawdopodobieństwo pozostania na terapii w danym cyklu modelu dla modelowanej populacji nie może być wyższe niż prawdopodobieństwo przeżycia dla populacji ogólnej wyznaczone na podstawie śmiertelności populacji ogólnej z tablic trwania życia;
2. PFS i ToT są ograniczone przez OS w taki sposób, że liczba pacjentów, którzy są w stanie PFS i liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć całkowitej liczby żywych pacjentów;
3. ze względu na konstrukcję aktualnego programu lekowego oraz projektu programu lekowego dla tislelizumabu, zgodnie z którymi leczenie pacjentów odbywa się maksymalnie do progresji,

ToT jest ograniczone przez PFS w taki sposób, że liczba pacjentów leczonych nie może przekroczyć liczby pacjentów, którzy są w stanie PFS.

Wykres 15.
Krzywe OS, PFS i ToT - podsumowanie



3.3. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*; TEAE), stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w jednym z ramion.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 21). W analizie dla uproszczenia założono, że wszystkie zdarzenia niepożądane występują na początku leczenia i w konsekwencji koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i spadki użyteczności stanów zdrowia naliczono w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 21.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	TIS + PAC + KAR	P-CTH
Niedokrwistość	10%	13%
Leukopenia	16%	19%
Trombocytopenia	7%	6%
Neutropenia	33%	40%

Zdarzenie	TIS + PAC + KAR	P-CTH
Zapalenie płuc	5%	3%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	23%	24%
Zmniejszenie liczby neutrofilów	53%	45%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	5%	2%

3.4. Zużycie zasobów

3.4.1. Udział chemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora

Zgodnie z ChPL [3] tislelizumab w terapii płaskonabłonkowego NDRP może być stosowany w skojarzeniu z PAC + KAR lub nabPAC + KAR. NabPAC nie jest refundowany w Polsce w leczeniu NDRP. W analizie założono zatem, że wszyscy pacjenci w ramieniu interwencji stosują TIS + PAC + KAR.

W ramach scenariusza PoCh1 uwzględniono dane z badania RATIONALE-307 [20] – ze względu na brak refundacji nabPAC w analizowanym wskazaniu przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują PAC + KAR (Tabela 22).

Tabela 22.
Udział chemioterapii w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz w ramieniu P-CTH – wartości przyjęte w analizie

Schemat chemioterapii	TIS + PAC + KAR	P-CTH
PAC + KAR		
PAC + CIS		
GEM + CIS		
Scenariusz PoCh1 – badanie kliniczne RATIONALE-307		
PAC + KAR	100,00%	100,00%
PAC + CIS	0,00%	0,00%
GEM + CIS	0,00%	0,00%

W przypadku CEM + PAC + P rozkład chemioterapii dwulekowej stosowanej z cemiplimabem przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym EMPOWER-Lung 3 [22]. Badanie to obejmowało zarówno pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, jak i płaskonabłonkowym, a pacjenci w ramieniu CEM + PAC + P byli

kwalifikowani do jednego z czterech schematów chemioterapii: PMX + CIS, PMX + KAR (tylko pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym), PAC + CIS lub PAC + KAR. W badaniu 154 pacjentów stosowało PAC + KAR, a 17 CIS + KAR. Wśród pacjentów stosujących schematy CEM + PAC + KAR/CIS oprócz pacjentów z typem płaskonabłonkowym byli również pacjenci z typem niepłaskonabłonkowym (w badaniu 179 pacjentów miało typ niepłaskonabłonkowy NDRP, a 141 pacjentów otrzymywało schemat CEM + PMX + CIS/KAR (CEM + PMX + KAR – 116, a CEM + PMX + CIS – 26). Oznacza to, że pozostałych 38 pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym (179-141) otrzymało schemat CEM + PAC + CIS/KAR). Jako że pacjenci z typem płaskonabłonkowym NDRP stanowią większość stosujących w badaniu CEM + PAC + CIS/KAR (133 spośród 171) w analizie założono, że podział CEM + PAC + CIS i CEM + PAC + KAR jest odzwierciedlony przez udziały tych schematów w populacji ogólnej badania. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie.

Tabela 23.
Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PAC + P wśród pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym – na podstawie badania EMPOWER-Lung 3

Schemat chemioterapii	Odsetek pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP stosujących poszczególne schematy chemioterapii
PAC + KAR	90,06%
PAC + CIS	9,94%

W ramach scenariusza PoCh2 analizy wrażliwości uwzględniono, że 100% pacjentów leczonych CEM + PAC + P stosuje PAC + KAR, tj. schemat chemioterapii stosowany z TIS. Dodatkowo przetestowano scenariusz PoCh3 w którym 100% stosuje najtańszy schemat spośród powyższych schematów chemioterapii, tj. PAC + CIS (por. rozdz. A.3).

Podsumowanie rozkładów schematów chemioterapii stosowanych w ramach komparatora CEM + PAC + P w analizie minimalizacji kosztów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PAC + P – wartości przyjęte w analizie

Schemat chemioterapii	Udział
Analiza podstawowa – badanie EMPOWER-Lung 3	
PAC+KAR	90,06%
PAC+CIS	9,94%
Scenariusz PoCh2 – schemat jak dla TIS	
PAC KAR	100%
Scenariusz PoCh3 – najtańszy schemat chemioterapii	
PAC+CIS	100%

Zgodnie z ChPL [23] oraz zapisami programu lekowego B.6 [24] niwolumab w analizowanej populacji stosowany jest w skojarzeniu z ipilimumabem oraz dwoma cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W zapisach ChPL nie zostało sprecyzowane, o jakiej chemioterapii dokładnie mowa. Zapisy programu lekowego B.6 również nie precyzują, jaka chemioterapia może być stosowana w skojarzeniu

z NIV + IPI. W badaniu CheckMate 9LA [25] pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP stosowali wyłącznie NIV + IPI + PAC + KAR. W analizie podstawowej założono, zgodnie z badaniem CheckMate 9LA [25], że 100% pacjentów stosuje NIV + IPI + PAC + KAR. W ramach scenariusza PoCh3 analizy wrażliwości uwzględniono, że 100% pacjentów leczonych NIV + IPI + P-CTH stosuje najtańszy schemat chemioterapii dwulekowej, tj. PAC + CIS (por. rozdz. A.3).

Podsumowanie rozkładów schematów chemioterapii stosowanych w ramach komparatora NIV + IPI + P-CTH w analizie minimalizacji kosztów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 25).

Tabela 25.
Udział chemioterapii w ramieniu NIV + IPI + P-CTH – wartości przyjęte w analizie

Schemat chemioterapii	Udział
Analiza podstawowa – badanie CheckMate 9LA	
PAC+KAR	100%
Scenariusz PoCh3 – najtańszy schemat chemioterapii	
PAC+CIS	100%

3.4.2. Dawkowanie leków

W ramach niniejszej analizy określono schematy dawkowania substancji czynnych wchodzących w skład porównywanych interwencji (TIS + PAC + KAR, P-CTH, PBR, ATEZO, CEM, CEM + PAC + P, PBR + PAC + KAR oraz NIV + IPI + P-CTH).

Szczegóły odnośnie przyjętego dawkowania zaprezentowano poniżej.

TIS + PAC + KAR

W badaniu klinicznym RATIONALE-307 [26] ramach schematu TIS + PAC + KAR podawano TIS dożylnie w dawce 200 mg w skojarzeniu z PAC w dawce 175 mg/m² oraz KAR w dawce AUC5, raz na 3 tygodnie dożylnie przez 4 do 6 cykli, a następnie stosowano leczenie podtrzymujące TIS. Leczenie TIS kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dawkowanie TIS w badaniu klinicznym jest zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL [3].

Na podstawie danych z badania RATIONALE-307 [26] mediana planowanej dawki KAR wynosiła [REDACTED] w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz [REDACTED] w ramieniu PAC + KAR. W analizie konserwatywnie do obliczeń przyjęto wyższą z dawek tj. [REDACTED]. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano dawkę uwzględnioną w modelu globalnym – [REDACTED].

Ponadto w modelu ograniczono czas podawania PAC oraz KAR do 6 cykli (maksymalny czas uwzględniony w badaniu klinicznym), przy uwzględnieniu krzywej ToT (por. rozdz. 3.2.4). Dawkowanie TIS + PAC + KAR uwzględnione w analizie zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Dawkowanie TIS + PAC + KAR uwzględnione w analizie

Schemat	Lek	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
TIS + PAC + KAR	TIS	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-307 [26]
	PAC	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	RATIONALE-307 [26]
	Analiza podstawowa				RATIONALE-307 [20]
	KAR		dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 tygodni cykli	Założenie
	Analiza wrażliwości (scenariusz DK1)				

KOMPARATORY

Dawkowanie PAC + KAR zaczerpnięto z badania klinicznego RATIONALE-307 [26] – PAC w dawce 175 mg/m² oraz KAR w dawce AUC5, raz na 3 tygodnie dożylnie przez 4 do 6 cykli. W przypadku KAR, podobnie jak dla schematu TIS + PAC + KAR, przyjęto, że dawka AUC5 odpowiada dawce [REDACTED] (wyższa z dawek z ramienia TIS + PAC + KAR oraz PAC + KAR z badania RATIONALE-307 [20]). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano dawkę uwzględnioną w modelu globalnym – [REDACTED]. Ponadto w modelu ograniczono czas podawania KAR do 6 cykli (maksymalny czas uwzględniony w badaniu klinicznym), przy uwzględnieniu krzywej ToT (por. rozdz. 3.2.4).

Dawkowanie pozostałych schematów P-CTH uwzględnionych w analizie (PAC + CIS, GEM + CIS) określono w oparciu o wytyczne PTOK 2022 [27].

Dawkowanie PBR, ATEZO, CEM, CEM + PAC + P, PBR + PAC + KAR oraz NIV + IPI + P-CTH zaczerpnięto odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego lub badań klinicznych. W przypadku PBR i ATEZO możliwe są różne dawki z różnymi częstotliwościami podania. Dla uproszczenia w każdym z analizowanych schematów, w skład których wchodzi KAR, dawkę KAR przyjęto analogicznie jak w przypadku schematów TIS + PAC + KAR i P-CTH.

Zalecana dawka PBR to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [28]. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie najniższą możliwą częstotliwość podania, tj. dawkowanie 400 mg co 6 tygodni, natomiast w analizie wrażliwości – 200 mg co 3 tygodnie. Dawkowanie paklitakselu w ramieniu PBR + PAC + KAR ustalono w oparciu o zapisy ChPL pembrolizumabu dotyczące badania KEYNOTE-407.

Zalecana dawka ATEZO wynosi 840 mg podawana we wlewie dożylnym co 2 tygodnie, 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co 3 tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co 4 tygodnie [29]. W analizie podstawowej dla ATEZO przyjęto dawkowanie 1200 mg co 3 tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem stosowanym w badaniu IMpower110 [30], natomiast pozostałe możliwe dawki przetestowano w ramach analiz wrażliwości.

Zalecana dawka CEM w monoterapii (i w terapii skojarzonej) wynosi 350 mg co 3 tygodnie [29]. Przyjęte dawkowanie chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z CEM przedstawiono w tabeli poniżej. Dawkowanie P-CTH w ramieniu CEM + PAC + P określono w oparciu o wyniki badania EMPOWER-Lung 3 [22].

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała na podstawie ChPL [23]. Schemat NIV + IPI stosowany jest w populacji docelowej w skojarzeniu z P-CTH. W analizie uwzględniono schemat NIV + IPI+ PAC + KAR jako schemat uwzględniony w odpowiednim badaniu klinicznym (analiza podstawowa) i schemat NIV + IPI + PAC + CIS jako złożenie z najtańszym schematem P-CTH (scenariusz PoCh3).

Tabela 27.
Dawkowanie komparatorów uwzględnione w analizie

Schemat	Lek	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
PAC+KAR	PAC	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	RATIONALE-307 [26]
	KAR	Analiza podstawowa AUC5 – █████	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	█████ RATIONALE-307 [20]
		Analiza wrażliwości (scenariusz DK1) █████			Założenie
CIS+PAC	CIS ^a	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	a) Wytyczne PTOK [27]
	PAC ^b	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	b) jak w PAC+KAR
CIS+GEM	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	Wytyczne PTOK [27]
	GEM	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1 i dzień 8. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	
PBR	Analiza podstawowa	400 mg	dożylnie	dzień 1. co 6 tygodni	ChPL [28]
	Analiza wrażliwości (scenariusz DP1)	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
ATEZO	Analiza podstawowa	1200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [29], IMpower110 [30]
	Analiza wrażliwości (scenariusz DA1)	840 mg	dożylnie	dzień 1. co 2 tygodnie	ChPL [29]
	Analiza wrażliwości (scenariusz DA2)	1840 mg	dożylnie	dzień 1. co 4 tygodnie	
CEM + PAC + CIS	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [31]
	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [31]
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [22]
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	

Schemat	Lek	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło	
CEM + PAC + KAR	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [31]	
	KAR	Analiza podstawowa	AUC5 – █████	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [22]
		Analiza wrażliwości (scenariusz DK1)	█████			
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle		
PBR + PAC + KAR	PBR	Analiza podstawowa	400 mg	dożylnie	dzień 1. co 6 tygodni	ChPL [28]
		Analiza wrażliwości (scenariusz DP1)	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle		
	KAR	Analiza podstawowa	AUC5 – █████	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	
		Analiza wrażliwości (scenariusz DK1)	█████			
NIV + IPI + PAC + KAR	NIV	360 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [23] CheckMate 9LA [25]	
	IPI	1 mg/kg mc.	dożylnie	dzień 1. co 6 tygodni		
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 2 cykle		
	KAR	Analiza podstawowa	AUC5 – █████	dożylnie		dzień 1. co 3 tygodnie, przez 2 cykle
		Analiza wrażliwości (scenariusz DK1)	█████			
NIV + IPI + PAC + CIS	NIV	360 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [23] CheckMate 9LA [25]	
	IPI	1 mg/kg mc.	dożylnie	dzień 1. co 6 tygodni		
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 2 cykle	Wytyczne PTOK [27]	
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 2 cykle		

3.4.3. Względna intensywność dawki

W analizie kosztów-użyteczności zgodnie z założeniem oryginalnego modelu [7] dla leków stosowanych w interwencji ocenianej oraz dla komparatorów uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*). RDI to stosunek dawki podanej pacjentowi w porównaniu do zaplanowanej dawki w określonym okresie. Uwzględnienie RDI zapewnia, że analiza dokładnie odzwierciedla rzeczywiste dostarczanie leków, uwzględniając redukcje dawek, opóźnienia lub przerwanie leczenia, które często występują w praktyce klinicznej.

Wartości RDI przyjęto z odpowiednich badań klinicznych, w przypadku braku badań przyjęto odpowiednie założenia. Wartości RDI oraz źródła danych zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl)
Strona **57**

[illegible]

W celu oszacowania kosztów związanych ze stosowaniem leczenia po progresji konieczne było określenie schematów dawkowania stosowanych w II linii leczenia.

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie uwzględnione w II linii leczenia (Tabela 32).

Tabela 32.
Dawkowanie leków w kolejnej linii leczenia

Schemat	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło	
P-CTH	KAR	AUC5 – █████	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	████ RATIONALE-307 [20]
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	RATIONALE-304 [36]
	PAC	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	RATIONALE-307 [26]
ATEZO	1200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [29], IMpower110 [30]	
NIV	240 mg	dożylne	dzień 1. co 2 tygodnie	ChPL Opdivo [23]	
DOC	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-303 [34]	
GEM	1000 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień przez 3 tygodnie, potem tydzień przerwy	ChPL Gemcitabinum Accord [35]	

3.4.4.3. WZGLĘDNA INTENSYWNOŚĆ DAWKI LEKÓW STOSOWANYCH W KOLEJNEJ LINII

Wartości RDI dla leków w kolejnej linii leczenia przyjęto z odpowiednich badań klinicznych, w przypadku braku badań przyjęto odpowiednie założenia. Wartości RDI oraz źródła danych zestawiono w poniższej tabeli.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano brak uwzględnienia RDI w kosztach leków, tj. przyjęcie wartości RDI na poziomie 100% (scenariusz RD11).

Tabela 33.
Względna intensywność dawki dla leków w kolejnej linii leczenia – wartości w analizie

Lek	Wartość	Źródło danych
PAC	████	RATIONALE-307 [20], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora
KAR	████	RATIONALE-307 [20], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora
CIS	████	RATIONALE-304 [32], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora, populacja ITT
NIV	████	Założenie, wartość jak dla TIS
ATEZO	████	Założenie, wartość jak dla TIS
DOC	████	RATIONALE-303 [33]
GEM	████	Założenie, wartość jak dla DOC

3.4.4.4. CZAS TRWANIA TERAPII W KOLEJNEJ LINII LECZENIA

W celu oszacowania średniego kosztu kolejnej linii konieczne było określenie czasu trwania leczenia danym schematem. Czas trwania leczenia kolejnej linii raportowano w badaniach w postaci mediany. Mediany raportowane w badaniach przeliczono na średnie (przy założeniu rozkładu wykładniczego). W

przypadku czasów trwania raportowanych w cyklach lub miesiącach konieczne było przeliczenie ich na tygodnie.

W przypadku schematów PAC + CIS/KAR medianę czasu trwania leczenia przyjęto jak dla leczenia w I linii z badaniem RATIONALE-307 [20] oraz RATIONALE-304 [32].

Czas trwania leczenia NIV przyjęto zgodnie z badaniem CheckMate 017/057 [37], dla ATEZO z badania OAK [38], natomiast dla DOC z badania RATIONALE-303 [33]. Dla GEM przyjęto taki sam czas trwania leczenia jak dla DOC.

W poniższej tabeli zestawiono czasy trwania leczenia uwzględnione w oszacowaniach kosztów kolejnych linii leczenia (Tabela 34).

Tabela 34.
Średni czas trwania leczenia w kolejnej linii leczenia

Lek	Czas z badania	Średni czas leczenia w tygodniach	Źródło
NIV	Mediana długości terapii : 2,8 msc	17,6	CheckMate 017/057 [37]
ATEZO	Mediana długości terapii: 3,4 msc	21,3	OAK [38]
PAC			RATIONALE-307 [20]
CIS			RATIONALE-304 [32]
KAR			RATIONALE-307 [20]
DOC			RATIONALE-303 [33]
GEM	-		Jak dla DOC w monoterapii

3.5. Użyteczności stanów zdrowia

W pierwszym kroku analizie poddano dane z badań RATIONALE 304 i 307. Wyniki przeprowadzonych obliczeń wydają się mało prawdopodobne i znacząco różniły się od oczekiwań klinicznych w tym zakresie. Zidentyfikowano szereg ograniczeń:

- W badaniach RATIONALE 304 i 307 odnotowano niewiele obserwacji QoL w okresie po progresji choroby – ocena dokonywana była w jednym punkcie czasowym w czasie wystąpienia progresji.
- Ostatnia ocena QoL w badaniach przeprowadzana była w czasie ostatniej wizyty związanej z leczeniem, co często związane było z jednoczesnym wystąpieniem progresji choroby – tak określona wartość użyteczności stanu zdrowia nie będzie odzwierciedlać jakości życia w czasie po wystąpieniu progresji choroby.
- Liczba pacjentów w czasie bliskim zgony była niewielka, co prowadzi do nierealistycznej oceny wartości QoL w tym czasie.

W związku z tym w analizie odstępiono od oceny wartości użyteczności stanów zdrowia na bazie wyników z badania RATIONALE-304 i RATIONALE-307. W analizie uwzględniono dane dotyczące

użyteczności stanów zdrowia z badania KEYNOTE-024, w którym ocenie poddano stosowanie pembrolizumabu i chemioterapii standardowej w leczeniu 1L NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. W badaniu KEYNOTE-024 do oceny użyteczności stanów zdrowia zastosowano kwestionariusz EQ-5D-3L, ocena przeprowadzana była w cyklach leczenia 1, 2, 3, 6, 9, 12 i co trzeci cykl leczenia do końca czasu leczenia, a następnie w czasie zakończenia leczenia i w czasie wizyty 30 dni po zakończeniu leczenia. Wartości EQ-5D przeliczono na wartości użyteczności przy uwzględnieniu norm US, UK oraz wartości europejskich (Finlandia, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Szwecja). W niniejszej analizie uwzględniono dane brytyjskie uwzględnione w analizie ocenianej przez NICE TA531 [39] – żadne z uwzględnionych norm nie zawierały zestawu polskiego.

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zróżnicowane względem statusu progresji choroby. Dane takie są spójne z postacią wyników klinicznych ocenianych w analizie klinicznej i uwzględnionych w modelu ekonomicznym. Podejście to jest często stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących chorób onkologicznych.

W analizie wrażliwości uwzględniono modelowanie użyteczności stanów zdrowia zależnie od czasu pozostałego do zgonu pacjenta. Podejście takie jest również stosowane w analizach ekonomicznych w przypadku zaawansowanych nowotworów, gdzie wraz ze zwiększeniem natężenia objawów choroby spada status funkcjonalny pacjentów, co wpływa na ich jakość życia.

Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w analizie ekonomicznej bazujące na wynikach badania KEYNOTE-024.

Tabela 35.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Scenariusz	PFS		PPS	
	Wartość średnia	SE	Wartość średnia	SE
Wartość	0,778	0,008	0,668	0,020

Tabela 36.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_KN024

Czas do zgonu	<1 miesiąc	1-2,9 miesięcy	3-5,9 miesięcy	6-8,9 miesięcy	9-12 miesięcy	>12 miesięcy
Wartość średnia	0,480	0,598	0,598	0,712	0,712	0,808

W celu zbadania wpływu wyboru zestawu użyteczności na finalne wyniki analizy, przeprowadzono następujące analizy wrażliwości:

- użyteczności z badania Chouaid 2013 [40] (zróżnicowane względem statusu progresji) – podejście to pozwala na zbadanie, w jaki sposób zmiana źródła wartości użyteczności wpływa na wyniki analizy; badanie Chouaid 2013 zostało wybrane jako często stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących NDRP.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 37.
Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_Ch

Parametr	PFS	PPS
Wartość średnia	0,778	0,668

Jako że tak określone użyteczności stanów zdrowia nie uwzględniają różnic w bezpieczeństwie analizowanych interwencji (mającemu wpływ na użyteczności stanów zdrowia), w analizie uwzględniono dodatkowo spadek użyteczności stanów zdrowia związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu globalnym istnieje możliwość uwzględnienia takich danych, z tym że otrzymany model nie zawierał danych wejściowych w tym zakresie. Istniała natomiast możliwość ich wprowadzenia na arkuszu danych. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych pozwalających na wyznaczenie spadku użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych. Do modelu zdecydowano się na zaimplementowanie danych wejściowych w tym zakresie na podstawie danych z innych analiz ekonomicznych ocenionych przez agencję NICE. Opis takich danych w przejrzysty sposób przedstawiono w opracowaniu do analizy TA683 [41] (Aneks 2 cytowanego opracowania).

Spadek użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych jest naliczany w pierwszym cyklu modelu dla każdej interwencji i obliczany jako iloczyn spadków użyteczności z poniższej tabeli oraz danych dotyczących częstości występowania tych zdarzeń dla każdej interwencji.

Tabela 38.
Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności
Niedokrwistość	0,0735
Leukopenia	0,0897
Trombocytopenia	0,0500
Neutropenia	0,0897
Zapalenie płuc	0,0080
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,0500
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0,0000 ^a
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0,0500

a) przyjęto, że zdarzenie nie wiąże się ze spadkiem użyteczności

W analizie uwzględniono również spadek użyteczności związany z wiekiem. Odpowiednie dane określono w oparciu o wartości polskie przedstawione w publikacji Golicki 2021 [42], które dostarczają polskich danych dotyczących wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D w wersji 5L.

Wartości użyteczności raportowane w publikacji Golicki 2021 oraz spadki użyteczności związane z wiekiem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku

Wiek [lata]	Użyteczności		Procentowy spadek użyteczności	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981	-	
25-34	0,978	0,973	0,71%	0,82%
35-44	0,969	0,966	0,92%	0,72%
45-54	0,947	0,924	2,27%	4,35%
55-64	0,890	0,908	6,02%	1,73%
65-74	0,880	0,845	1,12%	6,94%
75 i więcej	0,780	0,749	11,36%	11,36%

3.6. Koszty

3.6.1. Koszty leków

KOSZTY INTERWENCJI

Koszt preparatu Tevimbra®

Cenę zbytu netto preparatu Tevimbra® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu marży hurtowej w wysokości 6% oraz stawki VAT w wysokości 8%.

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

Tabela 40.
Cena preparatu Tevimbra®

Wielkość opakowania	Cena bez RSS					
	Cena zbytu netto	Cena hurtowa ^a	Cena hurtowa brutto ^b	Limit finansowania		
1 fiolka, 100mg/10 ml						

a) cena zbytu netto + marża hurtowa; b) cena hurtowa + VAT

Koszt chemioterapii opartej na platynie stosowanej w skojarzeniu z TIS

Koszty jednostkowe karboplatyny oraz paklitakselu stosowanych w skojarzeniu z TIS przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w rozdziale A.2. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 41).

Tabela 41.
Koszty substancji czynnych za mg – leki stosowane w skojarzeniu z TIS, dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Paklitaxel	0,37 zł	Dane refundacyjne NFZ

Podsumowanie

Na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania określonego w rozdziale 3.4.1 oszacowano koszty schematu TIS + PAC + KAR za cykl leczenia (3 tygodnie). W analizie CUA wykorzystano koszty z uwzględnieniem RDI, w analizie CMA nie uwzględniono RDI.

Tabela 42.
Koszty schematu TIS + PAC + KAR – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CUA

Schemat	Lek	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
TIS + PAC + KAR	TIS – z RSS		
	TIS – bez RSS		
	KAR		
	KAR (scen. DK1)		
	PAC		

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

Tabela 43.
Koszty schematu TIS + PAC+ KAR – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CMA

Schemat	Lek	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
TIS + PAC + KAR	TIS – z RSS		
	TIS – bez RSS		
	KAR		
	KAR (scen. DK1)		
	PAC	124,72 zł	

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

KOSZTY KOMPARATORÓW

Koszty jednostkowe komparatorów przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w rozdziale A.2. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty substancji czynnych za mg wchodzących w skład komparatorów – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Cisplatyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Paklitaksel	0,37 zł	Dane refundacyjne NFZ
Gemcytabina	0,05 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pembrolizumab	69,35 zł	Realizacja Programów Lekowych
Atezolizumab	8,33 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cemiplimab	29,98	Dane przetargowe
Niwolumab	38,26 zł	Realizacja Programów Lekowych
Ipilimumab	53,92 zł	Dane refundacyjne NFZ

Na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania określonego w rozdziale 3.4.1 oszacowano koszty komparatorów za cykl leczenia (3 tygodnie). W analizie CUA wykorzystano koszty z uwzględnieniem RDI, w analizie CMA nie uwzględniono RDI.

Tabela 45.
Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CUA

Schemat	Lek	Długość cyklu	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
P-CTH	CIS	3 tyg.		
	PAC			
	KAR			
	KAR (scen DK1)			
	GEM			
P-CTH (scen. PoCh1)	PAC	3 tyg.		
	KAR			

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

Tabela 46.
Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CMA

Schemat	Lek	Długość cyklu	Koszt na cykl	Koszt na cykl - łącznie
PBR	Analiza podstawowa	6 tyg.	27 741,94 zł	27 741,94 zł
	Analiza wrażliwości (scen. PD1)	3 tyg.	13 870,97 zł	13 870,97 zł
ATEZO	Analiza podstawowa	3 tyg.	9 994,51 zł	9 994,51 zł
	Analiza wrażliwości (scen. DA1)	2 tyg.	6 996,16 zł	6 996,16 zł
	Analiza wrażliwości (scen.DA2)	4 tyg.	13 992,31 zł	13 992,31 zł
	CEM	3 tyg.	10 493,28 zł	10 493,28 zł
	CEM	3 tyg.	10 493,28 zł	

Schemat	Lek	Długość cyklu	Koszt na cykl	Koszt na cykl - łącznie
CEM + PAC + KAR (AP)	CIS		77,91 zł	
	PAC		142,54 zł	
	KAR (AP)			
	KAR (scen. DK1)			
CEM + PAC + KAR (scen. PoCh2)	CEM		10 493,28 zł	
	CIS	3 tyg.	77,91 zł	10 713,73 zł
	PAC		142,54 zł	
PBR + PAC + KAR (AP)	PBR (AP)		27 741,94 zł	
	KAR (AP)	6 tyg.		
	PAC		285,08 zł	
PBR + PAC + KAR (scen. DP1)	PBR (scen. DP1)		13 870,97 zł	
	KAR (AP)	3 tyg.		
	PAC		142,54 zł	
PBR + PAC +KAR (scen. DK1)	PBR (AP)		27 741,94 zł	
	KAR (scen. DK1)	6 tyg.		
	PAC		285,08 zł	
NIV + IPI + P-CTH	NIV	3 tyg.	13 773,06 zł	
	IPI	6 tyg.	4 158,25 zł	
	KAR (AP)	3 tyg. przez 2 cykle		
	KAR (DK1)			
	PAC		142,54 zł	
NIV + IPI + P-CTH (scen. PoCh3)	NIV	3 tyg.	13 773,06 zł	
	IPI	6 tyg.	4 158,25 zł	
	CIS	3 tyg. przez 2 cykle	77,91 zł	18 151,76 zł
	PAC		142,54 zł	

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

KOSZTY LEKÓW STOSOWANYCH W KOLEJNEJ LINII LECZENIA



Koszty jednostkowe substancji stosowanych w kolejnej linii leczenia przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w rozdziale A.2. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 47).

Tabela 47.

Koszty substancji czynnych za mg stosowanych w kolejnej linii leczenia – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Niwolumab	38,26 zł	Realizacja Programów Lekowych
Atezolizumab	8,33 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cisplatyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Docetaksel	0,90 zł	Dane refundacyjne NFZ
Paklitaksel	0,37 zł	Dane refundacyjne NFZ
Gemcytabina	0,05 zł	Dane refundacyjne NFZ

Na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania określonego w rozdziale 3.4.4.2 oraz przy uwzględnieniu RDI (patrz rozdz. 3.4.3) oszacowano koszty tygodniowe schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia (Tabela 48). W kolejnej linii leczenia nie testowano dawkowania ATEZO.

Tabela 48.

Koszty leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – koszt tygodniowy

Schemat	Lek	Koszt tygodniowy	Koszt tygodniowy - łącznie
NIV			
ATEZO			
PAC + CIS	CIS		
	PAC		
PAC + KAR	KAR		
	PAC		
DOC			
GEM			

3.6.2. Koszty radioterapii

Koszt pełnego cyklu radioterapii oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [43] (Tabela 49). Uwzględniając liczby rozliczonych świadczeń w 2023 roku zgodne ze Statystykami NFZ [44] wyznaczono średni koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii wynoszący 20 288,52 zł. Koszt ten nie obejmuje zakwaterowania pacjentów. Nie odnaleziono jednakże danych pozwalających określić czas trwania radioterapii w populacji docelowej, dlatego w analizie przyjęto koszt radioterapii wynoszący 20 288,52 zł (Tabela 50Tabela 49).

Tabela 49.
Koszty radioterapii

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2023 (Statystyki NFZ)
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	1,55	27 038,19 zł	11 084
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	1,55	25 368,03 zł	46 106
5.07.01.0000013	"Teleradioterapia 3D - niekoplanama z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	1,55	23 061,71 zł	1 461
5.07.01.0000058	Teleradioterapia 3D - całego ciała (TBI) lub połowy ciała (HBI) lub skóry całego ciała	19 768	1,55	30 598,29 zł	1 461
5.07.01.0000056	Teleradioterapia stereotaktyczna	14 571	1,55	22 554,01 zł	10 142
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	1,55	17 893,37 zł	2 872
5.07.01.0000022	"Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	1,55	11 610,57 zł	366
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812	1,55	4 352,61 zł	7 772
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551	1,55	5 496,48 zł	14 683
Średnia ważona				20 288,52	

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] za rok 2025 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02

Tabela 50.
Koszt radioterapii uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii	20 288,52 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ

3.6.3. Koszty podania leków

INTERWENCJA I KOMPARATORY

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3] tislelizumab podawany jest w infuzji dożylniej. ATEZO, PBR, CEM oraz NIV również podawane są we wlewie dożylnym. Wycenę kosztu podania przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego [50]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania prezentowane w zarządzeniu (Tabela 51). W analizie w związku ze sposobem podania TIS, ATEZO, PBR oraz CEM koszt podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003). Wycena punktu została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ dla programu lekowego: B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (kod świadczenia 03.0000.306.02).

Tabela 51.
Koszt podania immunoterapii – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,77 zł	861,49 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,77 zł	861,49 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,77 zł	191,44 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.306.02 za rok 2025

Koszty podania chemioterapii określono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [51]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 52). W analizie koszt podania chemioterapii przyjęto na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod 5.08.05.0000175). Koszt podania chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z immunoterapią zawiera się w koszcie podania immunoterapii.

Tabela 52.
Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390	1,77 zł	690,26 zł
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322	1,77 zł	569,91 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181	1,77 zł	320,37 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2025

W poniższej tabeli zestawiono koszty podania interwencji i komparatorów na cykl leczenia (3 tygodnie) przy uwzględnieniu liczby podań w cyklu zgodnie przyjętym dawkowaniem (patrz rozdz.3.4.1).

Tabela 53.
Koszt podania interwencji i komparatorów, koszty na cykl leczenia – wartości w analizie

Schemat		Koszt podania na cykl
TIS + PAC + KAR	TIS	861,49 zł
	KAR	
	PAC	
PAC + KAR	KAR	690,26 zł
	PAC	
PAC + CIS	CIS	690,26 zł
	PMX	
GEM + CIS	CIS	1 380,52 zł

Schemat		Koszt podania na cykl
GEM		
PBR w monoterapii		861,49 zł
CEM w monoterapii		861,49 zł
CEM + PAC + CIS	CEM	861,49 zł
	CIS	
	PAC	
CEM + PAC + KAR	CEM	861,49 zł
	KAR	
	PAC	
PBR + PAC + KAR	PBR	861,49 zł
	PAC	
	KAR	
NIV + IPI + PAC + KAR	NIV	861,49 zł
	IPI	
	PAC	
	KAR	
NIV + IPI + PAC + CIS	NIV	861,49 zł
	IPI	
	PAC	
	CIS	

LEKI STOSOWANE W KOLEJNEJ LINII LECZENIA

Koszty podania chemioterapii, ATEZO oraz NIV przyjęto analogicznie jak w przypadku I linii leczenia.

W poniższej tabeli zestawiono koszty podania leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia na cykl leczenia przy uwzględnieniu liczby podań w cyklu zgodnie przyjętym dawkowaniem (patrz rozdz. 3.4.4.2). Dodatkowo na potrzeby analizy oszacowano koszty tygodniowe podania przy uwzględnieniu długości cyklu.

Tabela 54.
Koszt podania leków stosowanych w kolejnej linii – wartości w analizie

Schemat	Liczba podań na cykl	Moment podania	Koszt na cykl	Długość cyklu	Koszt na tydzień
PAC + KAR	KAR 1	Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,09 zł
	PAC 1	Dzień 1.			
PAC + CIS	CIS 1	Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,09zł
	PAC 1	Dzień 1.			
ATEZO	1	Dzień 1.	861,49 zł	3 tygodnie	287,16 zł
NIV	1	Dzień 1.	861,49 zł	2 tygodnie	430,75 zł
DOC		Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,13 zł
GEM	3	Dzień 1., 8 oraz 15	2 070,78 zł	4 tygodnie	517,69 zł

3.6.4. Koszty monitorowania

MONITOROWANIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Monitorowanie terapii złożonej z TIS + PAC + KAR, PBR, ATEZO, CEM, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH, CEM + PAC+P rozliczane jest w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [52], jak i monitorowania terapii TIS + PAC + KAR. Należy podkreślić, że w przypadku porównania TIS + PAC + KAR z PBR, ATEZO, CEM, PBR + PAC + KAR, NIV + IPI + P-CTH, CEM + PAC + P w ramach analizy minimalizacji kosztów nie uwzględniono kosztów monitorowania jako kosztów nieróżnicujących.

Badania przy kwalifikacji do leczenia:

- histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;
- potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów *EGFR*, lub *ALK* lub *ROS1* lub *KRAS*) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;
- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;
- lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;
- elektrokardiografia (EKG);
- badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);
- badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu);
- badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.

Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:

- morfologia krwi z rozmazem;
- oznaczenia stężenia kreatyniny;
- oznaczenie stężenia bilirubiny;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;

- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
- oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;
- oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;
- lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;
- EKG;
- oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku aлектynibu albo brygatynibu.

Monitorowanie skuteczności leczenia

- badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;
- inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.

Powyżej wymienione badania oraz ich częstotliwość jest zbieżna z badaniami w ramach kwalifikacji i monitorowania leczenia w aktualnym programie lekowym B.6. *Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)* [24]. Można zatem przyjąć, że roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej tislelizumabem będzie równy wycenie *Diagnostyki w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej* zgodnej z Zarządzeniem Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [50] (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt monitorowania w ramach programu lekowego

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa (ryczałt roczny)	Wycena punktu	Koszt świadczenia (ryczałt roczny)	Koszt monitorowania przed progresją / tydzień
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	5.08.08.0000011	3 927	1,77 zł	6 950,79 zł	133,21 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.306.02 za rok 2025

MONITOROWANIE P-CTH

Koszt monitorowania chemioterapii oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [51] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 56). Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące. Na potrzeby analizy oszacowano średni koszt monitorowania chemioterapii przypadający na jeden cykl (7 dni).

Tabela 56.
Koszt monitorowania – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (7 dni)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,77 zł	478,61 zł	55,03 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2025

MONITOROWANIE PACJENTA BEZ PROGRESJI I BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby oraz którzy nie otrzymują aktywnego leczenia. W analizie przyjęto, że tacy pacjenci odbywają 1 wizytę specjalistyczną u onkologa raz na 3 miesiące, co jest zgodne z zalecaniami ekspertów w zakresie częstotliwości wykonywania badań kontrolnych po leczeniu onkologicznym [53]. Koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – świadczenia w zakresie onkologii* zgodnie z Zarządzeniem Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [54] (Tabela 57).

Tabela 57.
Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł	134,06 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02 za rok 2025

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt monitorowania pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia na cykl (7 dni) (Tabela 58).

Tabela 58.
Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia

Nazwa świadczenia	Częstotliwość wizyt	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (7 dni)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	raz na 3 miesiące	134,06 zł	10,28 zł

MONITOROWANIE PO PROGRESJI

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, w analizie założono, że koszt ich monitorowania jest taki sam jak koszt monitorowania chemioterapii. Tak przypisane koszty pokrywają w szczególności koszty monitorowania kolejnej linii leczenia pacjentów, którzy w kolejnych liniach otrzymują chemioterapię. Koszt monitorowania po progresji choroby przyjęto zatem na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie Zarządzenia Nr 119/2024/DGL [51]) oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt monitorowania po progresji choroby

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (7 dni)
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,77 zł	478,61 zł	55,03 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2025

W ramach powyższego kosztu zawiera się w szczególności monitorowanie terapii chemioterapią stosowaną w kolejnej linii leczenia, dlatego w analizie nie doliczono dodatkowego kosztu monitorowania.

Część pacjentów po progresji w kolejnej linii stosuje immunoterapie, które jest finansowana w ramach programu lekowego. Zatem koszty monitorowania tych terapii są wyższe niż przyjęty koszt monitorowania po progresji (patrz rozdz. 3.6.4). W celu zniwelowania ryzyka niedoszacowania kosztu monitorowania kolejnej linii leczenia, a równocześnie w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, w analizie doliczono dodatkowy koszt monitorowania dla schematów immunoterapii w kolejnych liniach, wyznaczony jako różnica pomiędzy wyznaczonym powyżej kosztem monitorowania w ramach programu lekowego (Tabela 55) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania po progresji (Tabela 59).

3.6.5. Koszty kolejnych linii leczenia

Na podstawie tygodniowych kosztów leków oszacowanych w rozdziale 3.6.1, kosztów podania przedstawionych w rozdziale 3.6.2 oraz czasu trwania leczenia kolejnych linii z rozdziału 3.4.4.4 oszacowano koszty całkowite leków/schematów leczenia stosowanych w kolejnej linii. Dodatkowo w przypadku leków z programu lekowego stosowanych w kolejnej linii (ATEZO oraz NIV) doliczono dodatkowe koszty monitorowania wynikające z różnicy między kosztem monitorowania w programie lekowym a świadczeniem *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*, którego koszt naliczany jest wszystkim pacjentom przechodzącym po progresji choroby niezależnie czy otrzymują kolejną linię leczenia. Różnica ta wynosi 78,18 zł na tydzień. Całkowite koszty kolejnej linii leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszty całkowite leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia

Lek/schemat leczenia	Całkowity koszt leków	Całkowity koszt podania	Całkowity koszt monitorowania	Całkowity koszt leczenia
NIV	██████	7 565,99	1 373,16	██████
ATEZO	██████	6 124,85	1 667,41	██████
DOC	██████	3 520,32	0,00	██████
CIS + PAC	██████	3 983,33	0,00	██████
KAR + PAC	██████	3 983,33	0,00	██████
GEM	██████	7 920,71	0,00	██████
Radioterapia				20 288,52 zł

W poniższej tabeli podsumowano całkowite koszty jednorazowe kolejnej linii leczenia przy uwzględnieniu rozkładu terapii zgodnie z rozdziałem 3.4.4.1. Koszty te naliczane są pacjentom w momencie przejścia do stanu progresji choroby. Ze względu na relatywnie krótki czas trwania leczenia schematami kolejnej linii (por. rozdz. 3.4.4.4), nie uwzględniono dodatkowego dyskontowania w ramach jednorazowego kosztu kolejnej linii.

Tabela 61.
Koszty kolejnej linii leczenia – wartości w analizie

Parametr	Rodzaj leczenia zastosowanego w I linii			
	Przebyty schemat z TIS	Przebyta immunoterapia	Przebyta chemioterapia	Chemioimmunoterapia (z PBR, NIV i IPI)
Średni koszt kolejnej linii leczenia	██████	██████	██████	██████

3.6.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (por. rozdz. 3.3):

- niedokrwistość,
- leukopenia,
- trombocytopenia
- neutropenia,
- zapalenie płuc,
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- zmniejszenie liczby neutrofilów,
- zmniejszenie liczby płytek krwi.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM KRWIOTWÓRCZYM

Koszty leczenia niedokrwistości, leukopenii, trombocytopenii, neutropenii, zmniejszenia liczby białych krwinek, zmniejszenia liczby neutrofilów oraz zmniejszenia liczby płytek krwi przyjęto jako średnią kosztu hospitalizacji w trzech Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) związanych z leczeniem pacjentów z zaburzeniami krzepliwości i innymi chorobami krwi i śledziony. Średnia ta ważona została liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2023 roku [44]. Koszt hospitalizacji w każdej z uwzględnianych grup określono jako iloczyn średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach w danej grupie (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [44]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *Onkologia kliniczna – hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4240.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym wyniósł 11 525,10 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.

Koszt leczenia – zdarzenia niepożądane związane z układem krwiotwórczym

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu*	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,76 zł	20 436,75 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34	1,76 zł	7 149,72 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66	1,76 zł	1 403,88 zł
Średnia ważona				11 525,10 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030.02 za rok 2025

ZAPALENIE PŁUC

Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako średnią kosztu hospitalizacji w wybranych grupach JGP właściwych dla leczenia tej jednostki chorobowej ważoną liczbą odpowiadających im hospitalizacji w 2023 roku [44] Koszt hospitalizacji w każdej z uwzględnianych grup określono jako iloczyn średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach w danej grupie (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [44]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *Choroby wewnętrzne – hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4000.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach (wybór produktu związany z faktem, że ten zakres świadczeń wskazywany był w przypadku analizowanych grup JGP zdecydowanie najczęściej). Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zapalenia płuc wyniósł 7 108,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 63.

Koszt leczenia – zdarzenia niepożądane związane z układem krwiotwórczym

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu*	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
D18 - zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	25 070	5 422,84	1,77 zł	9 616,58 zł
D48 Zapalenie płuc	25 467	2 616,58	1,77 zł	4 640,10 zł
Średnia ważona				7 108,80 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [45] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 za rok 2025

3.6.7. Koszty opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi miesiąc.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [45] oraz Zarządzenia Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [55] oszacowano koszt

poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami w 2025 roku oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty jednostkowe opieki terminalnej

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	110,87 zł	7,19
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	109,01 zł	1,08

W poniższej tabeli (Tabela 65) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 65.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Świadczenie	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktu	Odsetek pacjentów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	797,15 zł	7 261 902	61,46%	30,4	24 263,32 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	117,73 zł	4 553 999	38,54%	30,4	3 583,30 zł
Średni koszt				16 292,98 zł	

[illegible]

Kategoria	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH
Łączny koszt, w tym:			
Koszt leków, w tym			

Kategoria	TIS + PAC + KAR vs P-CTH
ICUR [zł/QALY]	██████████
ICER [zł/LY]	██████████

Opakowanie	Cena progowa dla ICUR (QALY) ^a	Cena progowa dla ICER (LY) ^a
Tevimbra® 100 mg		

Oszacowany roczny koszt terapii wynosi [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [REDACTED].

[REDACTED]. Oznacza to, że terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH oraz droższa niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P.

Tabela 70.
Porównanie rocznych kosztów terapii – z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PAC + KAR	PBR	ATEZO	CEM	PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	CEM + PAC + P
Wynik							
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt immunoterapii, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]						
Koszt pozostałych leków	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica TIS + PAC + KAR vs komparator							
Łączny koszt, w tym:	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt immunoterapii, w tym	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pozostałych leków	–	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	–	[REDACTED]			[REDACTED]		

Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy których koszty terapii TIS + PAC + KAR oraz terapii komparatorem są równe wynoszą: [REDACTED]

Tabela 71.
Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - z uwzględnieniem RSS

Kategoria	TIS + PAC + KAR vs					
	PBR	ATEZO	CEM	PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	CEM + PAC + P
Cena progowa zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



Wykres 16.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

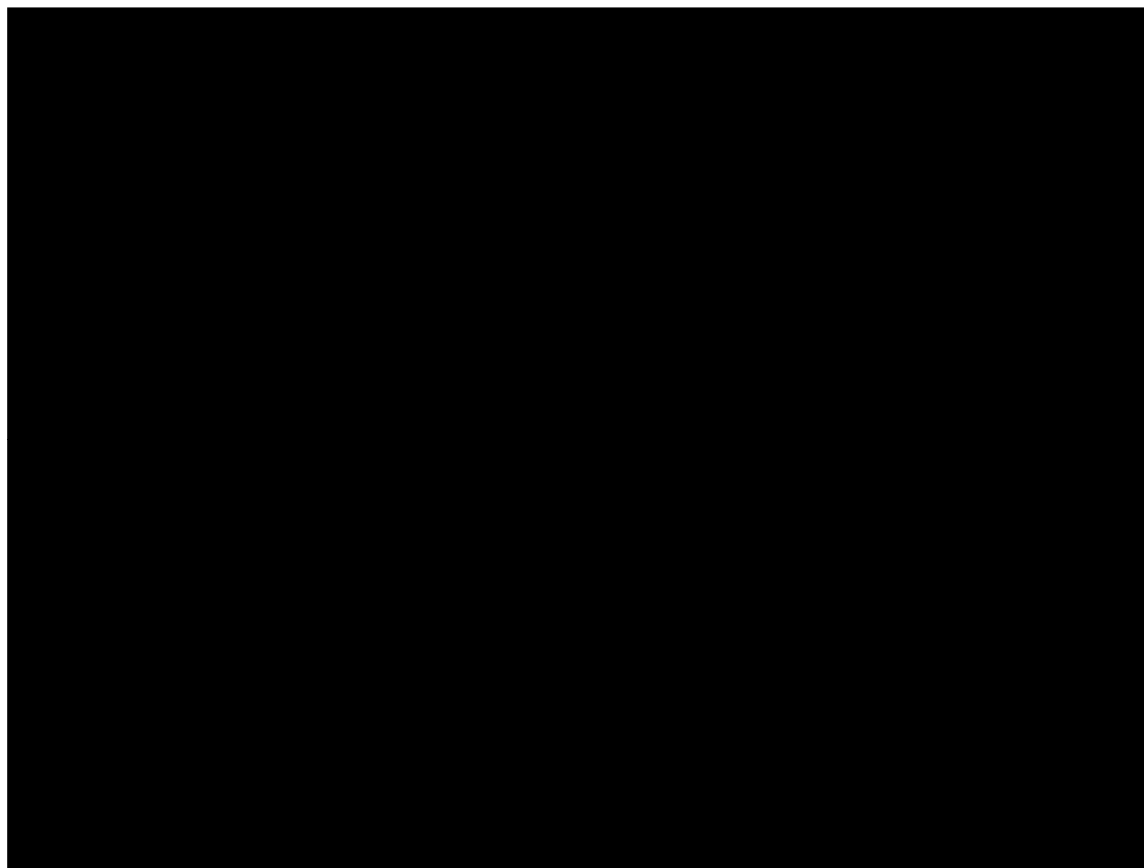
Tabela 72.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – QALY – z uwzględnieniem RSS

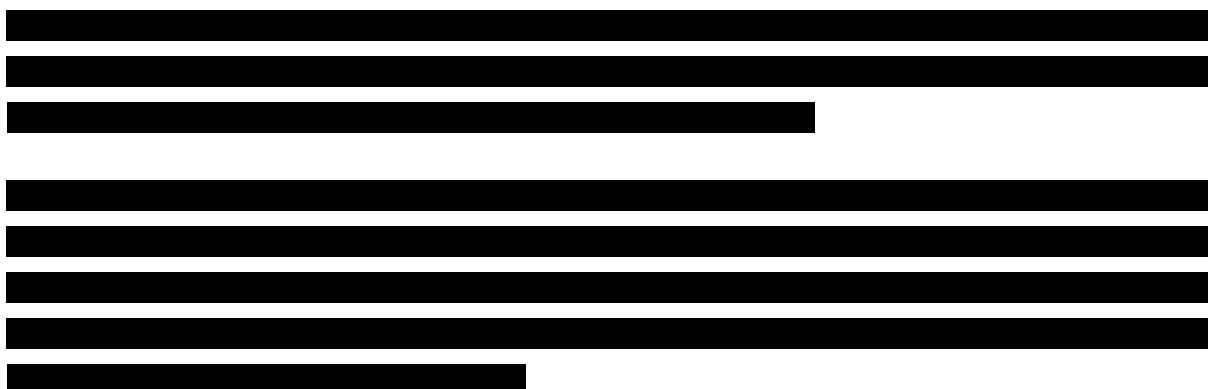
Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PAC + KAR vs P-CTH	■	■	■	■



Wykres 17.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 73.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – LY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PAC + KAR vs P-CTH	■	■	■	■

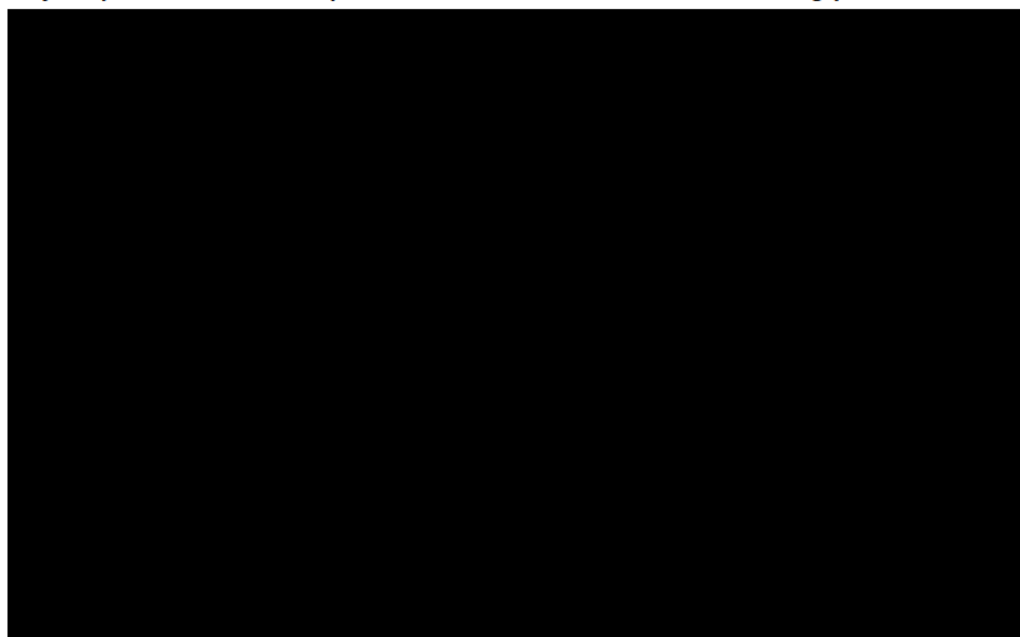
Wykres 18.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS



Wykres 19.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 74.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Horyzont czasowy (30)	20	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
BCH	Charakterystyka populacji (średnia masa i wzrost zgodnie z badaniem RATIONALE-303)	Średnia masa i wzrost na podstawie danych GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż.	Alternatywne dane (Rozdz. 3.1)
OS_1	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego	TIS+PAC+KAR: Rozkład uogólniony gamma	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2)
		P-CTH: Rozkład Weibulla	
OS_2	(TIS+PAC+KAR: Rozkład log-normlany	TIS+PAC+KAR: Rozkład gamma	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2)
		P-CTH: Rozkład Weibulla	
OS_3	P-CTH: Rozkład Weibulla)	TIS+PAC+KAR: Rozkład log-normlany	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.2)
		P-CTH: Rozkład wykładniczy	
PFS_1	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji (TIS+PAC+KAR: Model sklepany z 1 węzłem - hazard	TIS+PAC+KAR: Uogólniony gamma	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.3)
		P-CTH: Model sklepany z 1 węzłem - hazard	
PFS_2	P-CTH: Model sklepany z 1 węzłem - hazard)	TIS+PAC+KAR: Model sklepany z 1 węzłem - hazard	
		P-CTH: Rozkład log-logistyczny	
ToT_1	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii		Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.4)
	(TIS+PAC+KAR: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model uogólniony gamma	TIS+PAC+KAR: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model wykładniczy	
	P-CTH: Krzywa Kaplana-Meiera przez maksymalny czas leczenia)	P-CTH: Krzywa Kaplana-Meiera przez maksymalny czas leczenia	
DK1	Dawka KAR		Alternatywna wartość (Rozdz. 3.4.2)
DP1	Dawka PBR (400 mg, co 6 tygodni)	200 mg, co 3 tygodnie	Alternatywna wartość (Rozdz. 3.4.2)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
DA1	Dawka ATEZO	840 mg co 2 tygodnie	Alternatywna wartość (Rozdz. 3.4.2)
DA2	(1200 mg co 3 tygodnie)	1680 mg co 4 tygodnie	
PoCh1	Udział schematów chemioterapii w ramieniu P-CTH 	PAC+KAR: 100,00% PAC+CIS: 0,00% GEM+CIS: 0,00%	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.4.1)
PoCh2	Udział schematów chemioterapii w ramieniu CEM + PAC + P (PAC+KAR: 90% PAC+CIS: 10%)	PAC+KAR: 100% PAC+CIS: 0%	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.4.1)
PoCh3	Udział schematów chemioterapii w ramieniu NIV+ IPI + P-CTH oraz CEM + PAC + P (CEM + PAC + P: PAC+KAR: 90% PAC+CIS: 10% NIV+ IPI + P-CTH: PAC+KAR: 100%)	PAC+CIS: 100%	Najtańszy schemat CTH (Rozdz. 3.4.1)
RDI1	Względna intensywność dawki (RDI uwzględniona w obliczeniach)	RDI nie uwzględniona w obliczeniach (RDI=100% ale wszystkich leków)	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.4.3)
U_KN024	Wartości zależne od statusu progresji z badania KN024	Wartości zależne od czasu do zgonu z badania KN024	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.5)
U_Ch		Wartości zależne od statusu progresji z badania Chouiad 2013	

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM uwzględniono scenariusze BCh oraz DK1 jako scenariusze mające wpływ na wyniki analizy. Dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR uwzględniono scenariusze BCh, DK1 oraz DP1. Dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR uwzględniono scenariusze BCh, DK1 oraz DP1. Dla porównania TIS + PAC + KAR vs ATEZO scenariusze BCh, DK1 oraz DA1 i DA2. Dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P uwzględniono scenariusze BCh, DK1, PoCh2 oraz PoCh3. Dla porównania TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH uwzględniono scenariusze BCh, DK1 oraz PoCh3.

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.2.1. Porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH

Tabela 75.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR				P-CTH			TIS + PAC + KAR vs P-CTH			ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]	Cena progowa zbytu netto (ICUR) [zł]	Cena progowa zbytu netto (ICER) [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ΔKoszty [zł]	ΔQALY	ΔLY				
Podstawowy														
H														
D														
BCH														
OS_1														
OS_2														
OS_3														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.2.2. Porównanie TIS + PAC + KAR vs CEM

Tabela 76.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		CEM	TIS + PAC + KAR vs CEM	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					

PODSUMOWANIE

6.2.3. Porównanie TIS + PAC + KAR vs PBR

Tabela 77.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		PBR	TIS + PAC + KAR vs PBR	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
DP1					

PODSUMOWANIE

6.2.4. Porównanie TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR

Tabela 78.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		PBR + PAC + KAR	TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
DP1					

PODSUMOWANIE

6.2.5. Porównanie TIS + PAC + KAR vs ATEZO

Tabela 79.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs ATEZO z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		ATEZO	TIS + PAC + KAR vs ATEZO	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
DA1					
DA2					

PODSUMOWANIE

6.2.6. Porównanie TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P

Tabela 80.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		CEM + PAC + P	TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
PoCh2					
PoCh3					

PODSUMOWANIE

6.2.7. Porównanie TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH

Tabela 81.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		NIV + IPI + P- CTH	TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P- CTH	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
PoCh3					

PODSUMOWANIE

[Redacted content]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na dokonaniu porównania wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach ekonomicznych dotyczących tego samego problemu i – w przypadku wystąpienia różnic – wyjaśnieniach ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis metodyki procesu selekcji badań) przedstawiono w aneksie (rozdz. A.5.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną: Zhao 2023 [56].

W tabelach poniżej zestawiono wyniki opublikowanej analizy Zhao 2023 [56] oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów, tam gdzie było to możliwe.

Tabela 82.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Zhao 2023 [56]	Niniejsza analiza
Populacja	Dorośli pacjenci, w stadium IIIB–IV płaskonabłonkowego NDRP	Dorośli pacjenci w 1. linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o typie płaskonabłonkowym, u których stwierdzono stadium miejscowo zaawansowane lub uogólnione i którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego.
Interwencja	TID (leczenie 1. linii tislelizumabem w połączeniu z chemioterapią, a następnie leczenie 2. linii docetakselem)	TIS + PAC + KAR
Komparator	PED (leczenie 1. linii pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią, a następnie leczenie 2. linii docetakselem)	P-CTH
Stopa dyskontowa	5%	3,5%

Parametr/wynik	Zhao 2023 [56]	Niniejsza analiza
Horyzont czasowy	20 lat	30 lat
Model	Sekwencyjny model mikrosymulacji	PSM
Efektywności	Badanie RATIONALE-307	Badanie RATIONALE-307
QALY	1,179	■

Tabela 83.

Porównanie wyników analizy Zhao 2023 [56] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Zhao 2023 [56]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy	20 lat	
Dyskontowanie	5%	
Efektywności	Badanie RATIONALE-307	
Interwencja	T1D (leczenie 1. linii TIS+CTH, następnie 2. linii DOC)	TIS + PAC + KAR
QALY	1,179	■

Wyniki niniejszej analizy odbiegają od wyników przedstawionych w odnalezionej publikacji Zhao 2023 [56]. Należy podkreślić, że w ramach odnalezionej analizy interwencja zawierająca tislelizumab została określona jako sekwencja dwóch linii leczenia (2. linia z zastosowaniem docetakselu). Ponadto inna struktura modelu (sekwencyjny model mikrosymulacji vs model PSM), inne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz odmienny sposób modelowania krzywych przeżycia (modelowanie efektywności TIS+P-CTH przy uwzględnieniu HR względem standardowej chemioterapii vs modelowanie niezależne krzywych) to zmienne wpływające na różnice w wynikach modelu.

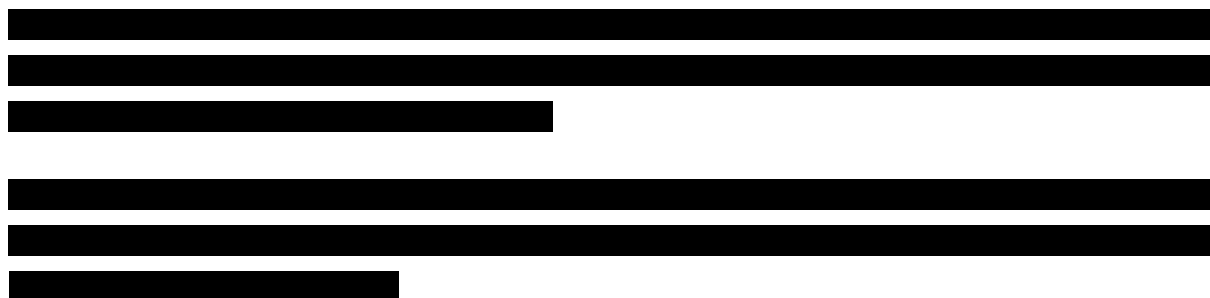
7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Walidacja zewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu globalnego.

8. Podsumowanie i wnioski

Analiza kosztów użyteczności (wyniki z uwzględnieniem RSS)

Wyniki zdrowotne



Wyniki ekonomiczne

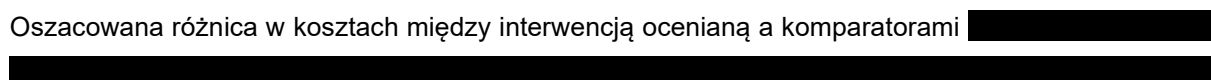
Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [redacted] dla TIS + PAC + KAR [redacted] oraz [redacted] dla P-CTH. Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [redacted]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi [redacted] i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi [redacted] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/LY).

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [redacted]

Analiza minimalizacji kosztów (wyniki z uwzględnieniem RSS)



[REDAKCE] Oznacza to, że terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH oraz droższa niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P.

Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy których koszty terapii TIS + PAC + KAR oraz terapii komparatorem są równe, wynoszą: [REDAKCE]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS + PAC + KAR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Ponadto przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia TIS + PAC + KAR generuje wyższe koszty niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P. Równocześnie terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

9. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania RATIONALE-303 i RATIONALE-307. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.
- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów dla TIS + PAC + KAR i P-CTH przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania RATIONALE-307. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przeprowadzono szerokie testowanie przyjętych założeń.
- Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-024, w którym porównano stosowanie pembrolizumabu i chemioterapii standardowej w pierwszoliniowym leczeniu zaawansowanego NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Dane z badania RATIONALE-307 nie były wystarczające do oceny użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.
- Użyteczności stanów zdrowia określono przy uwzględnieniu norm brytyjskich. Nie odnaleziono adekwatnych danych polskich w tym zakresie.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności tislelizumabu (Tevimbra®) stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną oraz paklitakselem (TIS + PAC + KAR) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania platyny w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Efektywność terapii TIS + PAC + KAR i P-CTH (reprezentowanej przez PAC + KAR) określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy RATIONALE-307. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę TIS + PAC + KAR względem P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby. [REDACTED]

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na różne schematy chemioterapii opartej o pochodne platyny stosowane u pacjentów z populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku chemioterapii stosowanej z CEM oraz NIV + IPI, rozkład stosowanych CTH określono na podstawie odnalezionych badań klinicznych. Wartości zostały również przetestowane w analizie wrażliwości. Należy podkreślić, że rozkład schematów chemioterapii standardowej nie wpływa znacząco na wyniki przeprowadzonej analizy ze względu na relatywnie niskie koszty CTH względem kosztów immunoterapii stosowanych w analizowanej grupie pacjentów.

W analizie nie przeprowadzono oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia na bazie wyników badania RATIONALE-307. Konstrukcja badania uniemożliwiła wiarygodne oszacowanie wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. W konsekwencji w analizie uwzględniono wyniki odnalezionych badań, w szczególności w analizie podstawowej wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-024, w którym oceniano poddanie stosowanie pembrolizumabu i chemioterapii standardowej w leczeniu 1L NDRP z wysoką ekspresją PD-L1. Jednocześnie nie odnaleziono danych pozwalających na wyznaczenie użyteczności stanów zdrowia przy uwzględnieniu norm polskich – w analizie wykorzystano normy brytyjskie.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS + PAC + KAR przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Ponadto przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia TIS + PAC + KAR generuje wyższe koszty niż terapie ATEZO, CEM i CEM + PAC + P. Równocześnie terapia TIS + PAC + KAR jest tańsza niż terapie PBR, PBR + PAC + KAR i NIV + IPI + P-CTH.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

11. Bibliografia

- [REDACTED] (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting.
- [REDACTED] (2025) Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf (13.12.2024).
4. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016. Dostęp: https://www2.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
6. (2024) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154>.
- [REDACTED]
8. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp: <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-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html> (11.12.2024).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
11. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (17.3.2024).
12. GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 30.06). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stan-w-dniu-30-06,6,37.html> (2.1.2025).
13. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html> (2.1.2025).
14. (2024) Trwanie życia w 2023 roku. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>.
15. Daei Sorkhabi A, ZareDini M, Fazlollahi A, Sarkesh A, Naseri A, Mousavi SE, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Kolahi A-A, Safiri S. (2023) The safety and efficacy of tislelizumab, alone or in combination with chemotherapy, for the treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review of clinical trials. *BMC Pulm Med* 23(1):495.
16. Shen X, Zhao B. (2018) Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ* k3529.
17. Gauci M-L, Lanoy E, Champiat S, Caramella C, Ammari S, Aspeslagh S, Varga A, Baldini C, Bahleda R, Gazzah A, Michot J-M, Postel-Vinay S, Angevin E, Ribrag V, Hollebecque A, i in. (2019) Long-Term Survival in Patients Responding to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy and Disease Outcome upon Treatment Discontinuation. *Clinical Cancer Research* 25(3):946–956.
18. Sharma H, Moturi KR, Pankratz VS, Yilmaz E, Gbolahan OB, Kumar A, Hashemi-Sadraei N. (2023) Outcomes of responders to PD-1/PD-L1 inhibitors who discontinue therapy after sustained disease control. *J Cancer Res Clin Oncol* 149(11):8673–8680.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- (2025) Analiza wpływu na budżet. Tisielizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. HTA Consulting.
22. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, i in. (2022) Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28(11):2374–2380.
 23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (21.1.2025).
 24. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> (25.12.2024).
 25. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet P-J, i in. (2021) First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 22(2):198–211.
 26. Wang J, Lu S, Yu X, Hu Y, Sun Y, Wang Z, Zhao J, Yu Y, Hu C, Yang K, Feng G, Ying K, Zhuang W, Zhou J, Wu J, i in. (2021) Tisielizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First-line Treatment for Advanced Squamous Non–Small-Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7(5):709.
 27. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, i in. (2022) Nowotwory klatki piersiowej. *Oncol Clin Pract* 18(1):1–39.
 28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
 29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
 30. Herbst RS, Giaccone G, Marinis F de, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, Felip E, Andric Z, Geater S, Özgüroğlu M, Zou W, Sandler A, Enquist I, Komatsubara K, i in. (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine* 383(14):1328–1339.
 31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
- [Redacted]
- [Redacted]
34. Zhou C, Huang D, Fan Y, Yu X, Liu Y, Shu Y, Ma Z, Wang Z, Cheng Y, Wang J, Hu S, Liu Z, Poddubskaya E, Disel U, Akopov A, i in. (2023) Tisielizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 18(1):93–105.
 35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic> (28.1.2025).
 36. Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, Ma Z, Li X, Zhuang W, Liu Y, Li W, Cui J, Wang D, Liao W, Zhou J, i in. (2021) Tisielizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 16(9):1512–1522.
 37. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, De Castro Carpeno J, Pluzanski A, Arrieta O, Frontera OA, Chiari R, Butts C, Wójcik-Tomaszewska J, Coudert B, Garassino MC, Ready N, i in. (2021) Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 39(7):723–733.
 38. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, i in. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 389(10066):255–265.
 39. NICE TA531. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>.

40. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
41. (2021) Overview | Pembrolizumab with pemetrexed and platinum chemotherapy for untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta683> (10.12.2024).
42. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med* 131(5):484–486.
43. Zarządzenie Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarządzenie-120_2024_DSOZ.
44. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
45. Informator o zawartych umowach. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> (6.2.2025).
46. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarządzenie-37_2024_DSOZ.
47. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/> (31.10.2023).
48. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/>.
49. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz> (27.11.2023).
50. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43479/Zarządzenie-9_2025_DGL.
51. Zarządzenie Nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43426/Zarządzenie-119_2024_DGL.
52. Projekt Programu Lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45) – propozycja zapisów dla produktu leczniczego Tevimbra (tiselizumab).
53. Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A, Duchnowska R, Dziadziuszko R, Mastalerz-Migas A, Kawecki A, Krzakowski M, Potemski P, Rutkowski P, Wysocki P. (2022) Badania kontrolne po leczeniu najczęstszych nowotworów łitych u dorosłych: zalecenia panelu ekspertów. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 7(6):440–465.
54. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ (6.2.2025).
55. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarządzenie-54_2024_DSOZ.
56. Zhao M, Shao T, Chi Z, Tang W. (2023) Effectiveness and cost-effectiveness analysis of 11 treatment paths, seven first-line and three second-line treatments for Chinese patients with advanced wild-type squamous non-small cell lung cancer: A sequential model. *Front. Public Health* 11:1051484.
57. Ikar Pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
58. Komunikat DGL - Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8723.html> (24.2.2025).
59. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Accord. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37020/characteristic> (10.2.2025).
60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Zentiva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39664/characteristic> (27.1.2025).

61. NICE. ID6162. Tislezumab in combination for untreated advanced non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11101> (27.9.2024).
 62. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/>.
 63. Zlecenie 18/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7672-18-2022-zlc> (14.1.2025).
 64. Zlecenie 28/2022. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7693-28-2022-zlc> (14.1.2025).
 65. Zlecenie 75/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7799-75-2022-zlc> (14.1.2025).
 66. Zlecenie 77/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7805-77-2022-zlc> (14.1.2025).
 67. Zlecenie 114/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib). Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7934-137-2022-zlc> (14.1.2025).
 68. Zlecenie 137/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lumykras (sotorasib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7934-137-2022-zlc> (14.1.2025).
 69. Zlecenie 4/2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2023_Tecentriq_BIP_R_EOPTR.pdf.
 70. Zlecenie 4/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8313-4-2024-zlc> (14.1.2025).
 71. Zlecenie 108/2024. Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/8567-108-2024-zlc> (14.1.2025).
 72. Zlecenie 165/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8685-165-2024-zlc> (14.1.2025).
-
74. Yang S-C, Ou H-T, Su W-C, Wang S-Y. (2023) Cost-effectiveness of first-line immunotherapies for advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 12(7):8838–8850.
 75. Rui M, Fei Z, Wang Y, Zhang X, Ma A, Sun H, Li H. (2022) Cost-effectiveness analysis of sintilimab + chemotherapy versus camrelizumab + chemotherapy for the treatment of first-line locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC in China. *Journal of Medical Economics* 25(1):618–629.
 76. Chen P, Wang X, Zhu S, Li H, Rui M, Wang Y, Sun H, Ma A. (2022) Economic evaluation of sintilimab plus chemotherapy vs. pembrolizumab plus chemotherapy for the treatment of first-line advanced or metastatic squamous NSCLC. *Front. Public Health* 10:.
 77. Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, Greystoke A, Large S, Dyer M. (2018) Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *Journal of Medical Economics* 21(2):113–121.
 78. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannouna J, Felipe E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Cheng Y, Sakai H, Paz-Ares L, Lu S, i in. (2023) First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in metastatic non-small cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year patient-reported outcomes. *European Journal of Cancer* 183:174–187.
 79. Polyzois M, Sandhu H, Maervoet J, Yuan Y, Chaudhary MA, Varol N, Lee A, Dale P, Jones C, Lubinga SJ, Penrod JR. (2022) Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab plus two cycles of platinum-doublet chemotherapy versus platinum-doublet chemotherapy alone for first-line treatment of stage IV or recurrent non-small cell lung cancer in the United States. *J Med Econ* 25(1):660–668.
 80. Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S, Kong F, Pickard AS. (2019) Q-TWiST Analysis to Assess Benefit-Risk of Pembrolizumab in Patients with PD-L1-Positive Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics* 37(1):105–116.
 81. Liu W, Huo G, Chen P. (2023) First-line tremelimumab plus durvalumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for metastatic non-small cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis in the United States. *Front Pharmacol* 14:1163381.

82. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, Leighl NB. (2010) Derivation of Utility Values from European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 Questionnaire Values in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 5(12):1953–1957.
83. Jiang SX, Walton RN, Hueniken K, Baek J, McCartney A, Labbé C, Smith E, Chan SWS, Chen R, Brown C, Patel D, Liang M, Eng L, Sacher A, Bradbury P, i in. (2019) Real-world health utility scores and toxicities to tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor mutated advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med* 8(18):7542–7555.
84. Limwattananon C, Limwattananon S, Waleekhachonloet O, Rattanachotphanit T. (2018) Cost-effectiveness analysis of policy options on first-line treatments for advanced, non-small cell lung cancer in Thailand. *Lung Cancer* 120:91–97.
85. (2018) Overview | Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536> (11.12.2024).
86. Wood R, Taylor-Stokes G, Lees M. (2019) The humanistic burden associated with caring for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in three European countries-a real-world survey of caregivers. *Support Care Cancer* 27(5):1709–1719.
87. Reck M, Ciuleanu T-E, Lee J-S, Schenker M, Audigier-Valette C, Zurawski B, Linardou H, Otterson GA, Salman P, Nishio M, Mora Jimenez E de la, Lesniewski-Kmak K, Albert I, Ahmed S, Syrigos K, i in. (2021) First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1. *Journal of Thoracic Oncology* 16(4):665–676.
88. Galetta D, Cinieri S, Pisconti S, Gebbia V, Morabito A, Borsellino N, Maiello E, Febbraro A, Catino A, Rizzo P, Montrone M, Misino A, Logroscino A, Rizzi D, Di Maio M, i in. (2015) Cisplatin/Pemetrexed Followed by Maintenance Pemetrexed Versus Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Advanced Nonsquamous Lung Cancer: The GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale) ERACLE Phase III Randomized Trial. *Clin Lung Cancer* 16(4):262–273.
89. Barbier MC, Pardo E, Panje CM, Gautschi O, Lupatsch JE, Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). (2021) A cost-effectiveness analysis of pembrolizumab with or without chemotherapy for the treatment of patients with metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression in Switzerland. *Eur J Health Econ* 22(5):669–677.
90. Huang M, Chandwani S, Insinga R, Burke T, Pellissier J, Pickard AS. (2018) PCN345 - HEALTH STATE UTILITIES IN METASTATIC NSCLC: A STUDY OF MULTIPLE IMMUNO-ONCOLOGY TRIALS. *Value in Health* 21:S72–S73.
91. (2016) National Institute for Health and Care Excellence: Single Technology Appraisal. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840].
92. Matter-Walstra K, Schwenkglenks M, Aebi S, Dedes K, Diebold J, Pietrini M, Klingbiel D, Moos R von, Gautschi O, Swiss Group for Clinical Cancer Research. (2016) A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *J Thorac Oncol* 11(11):1846–1855.
93. Borget I, Cadranel J, Pignon J-P, Quoix E, Coudert B, Westeel V, Dansin E, Madelaine J, Madroszyk A, Friard S, Daniel C, Morin F, Chouaid C, ERMETIC Collaborative Group. (2012) Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. *Eur Respir J* 39(1):172–179.
94. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, Orden M de la. (2010) Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J Int Med Res* 38(1):9–21.
95. Bhadhuri A, Insinga R, Guggisberg P, Panje C, Schwenkglenks M. (2019) Cost effectiveness of pembrolizumab vs chemotherapy as first-line treatment for metastatic NSCLC that expresses high levels of PD-L1 in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 149:w20170.
96. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, i in. (2016) Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 375(19):1823–1833.
97. Huang M, Lou Y, Pellissier J, Burke T, Liu FX, Xu R, Velcheti V. (2017) Cost Effectiveness of Pembrolizumab vs. Standard-of-Care Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic NSCLC that Expresses High Levels of PD-L1 in the United States. *Pharmacoeconomics* 35(8):831–844.
98. Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin Saborido C, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R. (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 17(31):1–278.
99. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 6:84.
100. Chouaid C, Bensimon L, Clay E, Millier A, Levy-Bachelot L, Huang M, Levy P. (2019) Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus standard-of-care chemotherapy for first-line treatment of PD-L1 positive

- (>50%) metastatic squamous and non-squamous non-small cell lung cancer in France. *Lung Cancer* 127:44–52.
101. Courtney PT, Yip AT, Cherry DR, Salans MA, Kumar A, Murphy JD. (2021) Cost-effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy for the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* 4(5):e218787.
 102. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. (2017) Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* 13(5):e195–e203.
 103. Hornberger J, Hirsch FR, Li Q, Page RD. (2015) Outcome and economic implications of proteomic test-guided second- or third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: extended analysis of the PROSE trial. *Lung Cancer* 88(2):223–230.
 104. Freeman K, Connock M, Cummins E, Gurung T, Taylor-Phillips S, Court R, Saunders M, Clarke A, Sutcliffe P. (2015) Fluorouracil plasma monitoring: systematic review and economic evaluation of the My5-FU assay for guiding dose adjustment in patients receiving fluorouracil chemotherapy by continuous infusion. *Health Technol Assess* 19(91):1–321, v–vi.
 105. Criss SD, Mooradian MJ, Watson TR, Gainor JF, Reynolds KL, Kong CY. (2019) Cost-effectiveness of Atezolizumab Combination Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *JAMA Netw Open* 2(9):e1911952.
 106. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Burke T. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC in the US. *J Med Econ* 21(12):1191–1205.
 107. Ding D, Hu H, Liao M, Shi Y, She L, Yao L, Zhu Y, Zeng S, Huang J. (2020) Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Plus Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 37(5):2116–2126.
 108. Georgieva M, Silveira Nogueira Lima JP da, Aguiar P, Lima Lopes G de, Haaland B. (2018) Cost-effectiveness of pembrolizumab as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 124:248–254.
 109. Hao X, Shen A, Wu B. (2021) Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab as First-Line Therapy in Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *Front Pharmacol* 12:573852.
 110. Insinga RP, Vanness DJ, Feliciano JL, Vandormael K, Traore S, Ejzykowicz F, Burke T. (2019) Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US. *Curr Med Res Opin* 35(7):1241–1256.
 111. Hu H, She L, Liao M, Shi Y, Yao L, Ding D, Zhu Y, Zeng S, Carbone DP, Huang J. (2020) Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 10:1649.
 112. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, Sangha R, Ahmed S, Raimbourg J, Feeney K, Corre R, Franke FA, Richardet E, Penrod JR, Yuan Y, i in. (2019) Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 116:137–147.
 113. Hatswell AJ, Pennington B, Pericleous L, Rowen D, Lebmeier M, Lee D. (2014) Patient-reported utilities in advanced or metastatic melanoma, including analysis of utilities by time to death. *Health Qual Life Outcomes* 12:140.
 114. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. (2005) US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care* 43(3):203–220.
 115. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csöszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, i in. (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379(21):2040–2051.
 116. Insinga RP, Feliciano JL, Qiao N, Vandormael K, Zhang Y. (2021) Cost-effectiveness of pembrolizumab + chemotherapy versus chemotherapy and pembrolizumab monotherapy in first line treatment of NSCLC in the US - updated analyses with additional trial follow-up. *J Med Econ* 24(1):792–805.
 117. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, De Angelis F, Dómine M, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, i in. (2021) Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 32(7):881–895.
 118. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee S, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, i in. (2020) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 15(10):1657–1669.
 119. Kuznik A, Smare C, Chen C-I, Venkatachalam M, Keeping S, Atsou K, Xu Y, Wilson F, Guyot P, Chan K, Glowienka E, Konidaris G. (2022) Cost-Effectiveness of Cemiplimab Versus Standard of Care in the United States for First-Line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With Programmed Death-Ligand 1 Expression ≥50. *Value Health* 25(2):203–214.

120. Li J, Zhang T, Xu Y, Lu P, Zhu J, Liang W, Jiang J. (2020) Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced NSCLC. *Immunotherapy* 12(14):1067–1075.
121. Lin S, Luo S, Zhong L, Lai S, Zeng D, Rao X, Huang P, Weng X. (2020) Cost-effectiveness of atezolizumab plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Pharm* 42(4):1175–1183.
122. Liu Q, Zhou Z, Luo X, Yi L, Peng L, Wan X, Tan C, Zeng X. (2021) First-Line ICI Monotherapies for Advanced Non-small-cell Lung Cancer Patients With PD-L1 of at Least 50%: A Cost-Effectiveness Analysis. *Front Pharmacol* 12:788569.
123. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, i in. (2017) Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 18(12):1600–1609.
124. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Speranza G, Domine M, Hochmair MJ, Powell S, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, i in. (2020) Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21(3):387–397.
125. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Laktionov K, Hermes B, Cicin I, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Kato T, Ramlau R, Novello S, Reddy S, i in. (2020) Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(3):271–280.
126. (2022) Overview | Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated metastatic squamous non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta770> (10.12.2024).
127. (2019) Overview | Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584> (10.12.2024).
128. (2021) Overview | Atezolizumab monotherapy for untreated advanced non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705> (10.12.2024).
129. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, i in. (2019) Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 37(7):537–546.
130. Pacheco JM, Gao D, Camidge DR. (2019) Extended follow-up on KEYNOTE-024 suggests significant survival benefit for pembrolizumab in patients with PD-L1 ≥50%, but unanswered questions remain. *Ann Transl Med* 7(Suppl 3):S127.
131. Christos C, Hervé LC, Chrystelle L, Cecile D, Pascal T, Jean Bernard A, Isabelle M, Alain V. (2012) Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). *BMC Cancer* 12:301.
132. ISPOR - PCN116 COST-EFFECTIVENESS OF PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) PLUS PLATINUM-PEMETREXED FOR FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN FRANCE. Dostęp: [https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-22--Supplemental-S3/PCN116-COST-EFFECTIVENESS-OF-PEMBROLIZUMAB-\(KEYTRUDA%C2%AE\)-PLUS-PLATINUM-PEMETREXED-FOR-FIRST-LINE-TREATMENT-OF-METASTATIC-NON-SQUAMOUS-NON-SMALL-CELL-LUNG-CANCER-IN-FRANCE](https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-22--Supplemental-S3/PCN116-COST-EFFECTIVENESS-OF-PEMBROLIZUMAB-(KEYTRUDA%C2%AE)-PLUS-PLATINUM-PEMETREXED-FOR-FIRST-LINE-TREATMENT-OF-METASTATIC-NON-SQUAMOUS-NON-SMALL-CELL-LUNG-CANCER-IN-FRANCE) (10.12.2024).
133. Chouaid C. (2011) Real life outcomes and health-related quality of life (HRQOL) in 1st line non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): A european pilot study analysing bevacizumab-based versus non-bevacizumab-based treatments.
134. (2021) Overview | Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta724> (10.12.2024).
135. Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. (2021) Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab Combined with Two Cycles of Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 38(7):3962–3972.
136. Peng Y, Zeng X, Peng L, Liu Q, Yi L, Luo X, Li S, Wang L, Qin S, Wan X, Tan C. (2021) First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther* 38(5):2447–2457.
137. Wan X, Luo X, Tan C, Zeng X, Zhang Y, Peng L. (2019) First-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: A United States-based cost-effectiveness analysis. *Cancer* 125(20):3526–3534.
138. She L, Hu H, Liao M, Xia X, Shi Y, Yao L, Ding D, Zhu Y, Zeng S, Shen L, Huang J, Carbone DP. (2019) Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus chemotherapy as first-line treatment in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score 1% or greater. *Lung Cancer* 138:88–94.

139. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, i in. (2018) Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378(24):2288–2301.
140. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, Wit M de, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, i in. (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377(20):1919–1929.
141. SMC. Pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda) 2017. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-123917/> (11.12.2024).
142. Wan N, Zhang T-T, Hua S-H, Lu Z-L, Ji B, Li L-X, Lu L-Q, Huang W-J, Jiang J, Li J. (2020) Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC. *Cancer Med* 9(5):1683–1693.
143. Wan X, Zeng X, Peng L, Peng Y, Liu Q, Yi L, Luo X, Deng Q, Tan C. (2021) Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Plus Ipilimumab for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Pharmacol* 12:580459.
144. Wang L, Peng Y, Zeng X, Peng L, Li S, Qin S, Wan X, Tan C. (2021) Cost-Effectiveness Analysis of Cemiplimab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced NSCLC with PD-L1 Expression Levels of at Least 50. *Adv Ther* 38(8):4354–4365.
145. Weng X, Luo S, Lin S, Zhong L, Li M, Xin R, Huang P, Xu X. (2020) Cost-Utility Analysis of Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Levels. *Oncol Res* 28(2):117–125.
146. Hu X, Hay JW. (2018) First-line pembrolizumab in PD-L1 positive non-small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis from the UK health care perspective. *Lung Cancer* 123:166–171.
147. Wu B, Lu S. (2020) The effect of PD-L1 categories-directed pembrolizumab plus chemotherapy for newly diagnosed metastatic non-small-cell lung cancer: a cost-effectiveness analysis. *Transl Lung Cancer Res* 9(5):1770–1784.
148. Yang S-C, Kunst N, Gross CP, Wang J-D, Su W-C, Wang S-Y. (2021) Cost-Effectiveness of Nivolumab Plus Ipilimumab With and Without Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 11:760686.
149. Yang S-C, Kuo C-W, Lai W-W, Lin C-C, Su W-C, Chang S-M, Wang J-D. (2019) Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. *J Thorac Oncol* 14(11):1892–1900.
150. Zeng X, Wan X, Peng L, Peng Y, Ma F, Liu Q, Tan C. (2019) Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated metastatic non-small cell lung cancer in the USA. *BMJ Open* 9(12):e031019.
151. Zhang M, Liu X, Wen F, Wu Q, Zhou K, Bai L, Li Q. (2022) First-line Cemiplimab versus Standard Chemotherapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with at Least 50% Programmed Cell Death Receptor Ligand-1 Positivity: Analysis of Cost-effectiveness. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 34(3):e123–e129.
152. Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D, Shtivelband M, González Larriba JL, Rothenstein J, Früh M, Yu W, Deng Y, Coleman S, Shankar G, Patel H, i in. (2020) Safety and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab Versus Bevacizumab Plus Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 38(22):2530–2542.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Średni wiek i odsetek mężczyzn – badanie RATIONALE-307	25
Tabela 2.	Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-307	25
Tabela 3.	Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-303 (NDRP, ≥II linia leczenia)	26
Tabela 4.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – analiza podstawowa	27
Tabela 5.	Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009	27
Tabela 6.	Rozkład mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) – dane GUS 2019	28
Tabela 7.	Średni wzrost i masa ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce – obliczenia własne na podstawie danych GUS	28
Tabela 8.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – scenariusz BCh	29
Tabela 9.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu TIS + PAC + KAR	31
Tabela 10.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu P-CTH	33
Tabela 11.	Prognozowane prawdopodobieństwo OS w czasie w zależności od modelu - TIS + PAC + KAR	35
Tabela 12.	Prognozowane prawdopodobieństwo OS w czasie w zależności od modelu – P-CTH	36
Tabela 13.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite	37
Tabela 14.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PAC + KAR	37
Tabela 15.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu P-CTH	39
Tabela 16.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji	41
Tabela 17.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu TIS + PAC + KAR	41
Tabela 18.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu P-CTH	43
Tabela 19.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia	44
Tabela 20.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2023)	46
Tabela 21.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	49
Tabela 22.	Udział chemioterapii w ramieniu TIS + PAC + KAR oraz w ramieniu P-CTH – wartości przyjęte w analizie	50
Tabela 23.	Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PAC + P wśród pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym – na podstawie badania EMPOWER-Lung 3	51
Tabela 24.	Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PAC + P – wartości przyjęte w analizie	51
Tabela 25.	Udział chemioterapii w ramieniu NIV + IPI + P-CTH – wartości przyjęte w analizie	52
Tabela 26.	Dawkowanie TIS + PAC + KAR uwzględnione w analizie	53
Tabela 27.	Dawkowanie komparatorów uwzględnione w analizie	54
Tabela 28.	Względna intensywność dawki – wartości w analizie	56
		57
		57
		58
Tabela 32.	Dawkowanie leków w kolejnej linii leczenia	59
Tabela 33.	Względna intensywność dawki dla leków w kolejnej linii leczenia – wartości w analizie	59
Tabela 34.	Średni czas trwania leczenia w kolejnej linii leczenia	60
Tabela 35.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa	61
Tabela 36.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_KN024	61
Tabela 37.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_Ch	62
Tabela 38.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych	62
Tabela 39.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku	63
Tabela 40.	Cena preparatu Tevimbra®	64

Tabela 41.	Koszty substancji czynnych za mg – leki stosowane w skojarzeniu z TIS, dane przyjęte w analizie	64
Tabela 42.	Koszty schematu TIS + PAC + KAR – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CUA	64
Tabela 43.	Koszty schematu TIS + PAC+ KAR – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CMA	64
Tabela 44.	Koszty substancji czynnych za mg wchodzących w skład komparatorów – dane przyjęte w analizie	65
Tabela 45.	Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CUA.....	65
Tabela 46.	Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CMA	65
Tabela 47.	Koszty substancji czynnych za mg stosowanych w kolejnej linii leczenia – dane przyjęte w analizie	67
Tabela 48.	Koszty leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – koszt tygodniowy.....	67
Tabela 49.	Koszty radioterapii	68
Tabela 50.	Koszt radioterapii uwzględniony w analizie	68
Tabela 51.	Koszt podania immunoterapii – program lekowy	69
Tabela 52.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	69
Tabela 53.	Koszt podania interwencji i komparatorów, koszty na cykl leczenia – wartości w analizie	69
Tabela 54.	Koszt podania leków stosowanych w kolejnej linii – wartości w analizie	70
Tabela 55.	Koszt monitorowania w ramach programu lekowego	72
Tabela 56.	Koszt monitorowania – chemioterapia	73
Tabela 57.	Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia	73
Tabela 58.	Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia	73
Tabela 59.	Koszt monitorowania po progresji choroby	74
Tabela 60.	Koszty całkowite leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia	74
Tabela 61.	Koszty kolejnej linii leczenia – wartości w analizie	75
Tabela 62.	Koszt leczenia – zdarzenia niepożądane związane z układem krwiotwórczym	76
Tabela 63.	Koszt leczenia – zdarzenia niepożądane związane z układem krwiotwórczym	76
Tabela 64.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej	77
Tabela 65.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	77
		78
Tabela 67.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – z uwzględnieniem RSS [zł]	78
Tabela 68.	Współczynniki ICUR i ICER – z uwzględnieniem RSS	79
Tabela 69.	Ceny progowe – z uwzględnieniem RSS.....	79
Tabela 70.	Porównanie rocznych kosztów terapii – z uwzględnieniem RSS [zł]	80
Tabela 71.	Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - z uwzględnieniem RSS	80
Tabela 72.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – QALY – z uwzględnieniem RSS	81
Tabela 73.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – LY – z uwzględnieniem RSS	83
Tabela 74.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	84
Tabela 75.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH z uwzględnieniem RSS	86
Tabela 76.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM z uwzględnieniem RSS	88
Tabela 77.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR z uwzględnieniem RSS	88
Tabela 78.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR z uwzględnieniem RSS	89
Tabela 79.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs ATEZO z uwzględnieniem RSS	89
Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P z uwzględnieniem RSS.....	90
Tabela 81.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH z uwzględnieniem RSS	90

Tabela 82.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji	92
Tabela 83.	Porównanie wyników analizy Zhao 2023 [56] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	93
Tabela 84.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	111
Tabela 85.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – bez uwzględnienia RSS [zł]	114
Tabela 86.	Współczynniki ICUR i ICER – bez uwzględnienia RSS	115
Tabela 87.	Ceny progowe – bez uwzględnienia RSS	115
Tabela 88.	Porównanie rocznych kosztów terapii – bez uwzględnienia RSS [zł]	115
Tabela 89.	Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - bez uwzględnienia RSS	116
Tabela 90.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – QALY – bez uwzględnienia RSS	117
Tabela 91.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – LY – bez uwzględnienia RSS	118
Tabela 92.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH bez uwzględnienia RSS	121
Tabela 93.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM bez uwzględnienia RSS	122
Tabela 94.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR bez uwzględnienia RSS	123
Tabela 95.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR bez uwzględnienia RSS	123
Tabela 96.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs ATEZO bez uwzględnienia RSS	124
Tabela 97.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P bez uwzględnienia RSS	125
Tabela 98.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH bez uwzględnienia RSS	125
Tabela 99.	Koszty leków na podstawie Obwieszczenia MZ	127
Tabela 100.	Ceny realne leków z serwisu IkarPro	129
Tabela 101.	Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – średnia koszty z ostatnich 12 miesięcy	132
Tabela 102.	Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	132
Tabela 103.	Ceny leków – przetargi – IkarPro [57] (dane na dzień 10.01.2025 r.)	134
Tabela 104.	Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie	139
Tabela 105.	Dawkowanie leków w chodzących w skład chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny	140
Tabela 106.	Koszty chemioterapii dwulekowych – koszty za cykl leczenia	141
Tabela 107.	Dawkowanie monochemioterapii	143
Tabela 108.	Porównanie kosztów monochemioterapii	143
Tabela 109.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	144
Tabela 110.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	144
Tabela 111.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	146
Tabela 112.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	151
Tabela 113.	Badania dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeszukania AOTMiT	152
		154
		155
		155

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	32
Wykres 2.	Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane	32
Wykres 3.	Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	34
Wykres 4.	Przeżycie całkowite pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklejane	34
Wykres 5.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	38
Wykres 6.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane	38
Wykres 7.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	39
Wykres 8.	Przeżycie wolne od progresji pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklejane	40
Wykres 9.	Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	42
Wykres 10.	Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu TIS + PAC + KAR – ekstrapolacja, krzywe sklejane	42
Wykres 11.	Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe parametryczne	43
Wykres 12.	Czas trwania leczenia pacjentów w ramieniu P-CTH – ekstrapolacja, krzywe sklejane	44
Wykres 13.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu kobiet w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS	45
Wykres 14.	Roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn w wieku 50-100 lat w latach 2016-2023 – dane GUS	46
Wykres 15.	Krzywe OS, PFS i ToT - podsumowanie	49
Wykres 16.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS	81
Wykres 17.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS	82
Wykres 18.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 19.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS	83
Wykres 20.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	117
Wykres 21.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	118
Wykres 22.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	119
Wykres 23.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	120
Wykres 24.	Szczegółowe wyniki badania Reck 2023	154

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich	17
Rysunek 2.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych	147
		150

13. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 84.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 2.13, rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.5.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. 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;	
4. 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;	Rozdz. 4
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	
§ 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 (...)	Rozdz. 4
§ 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.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.1
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Nie dotyczy
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	
	3. 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.	
§ 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.	Rozdz. 2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.5.2	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 3, rozdz. 6.1	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 3, rozdz. 6.1	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5	
2. 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.	Rozdz. 2.6	
§ 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.	.Rozdz. A.5	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

A.1.1. Wyniki deterministyczne

A.1.1.1 WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Wyniki ekonomiczne

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym

Tabela 85.
Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PAC + KAR	P-CTH	TIS + PAC + KAR vs P-CTH
Łączny koszt, w tym:			
Koszt leków, w tym			
Koszt TIS			
Koszt podania			
Koszt monitorowania			
Koszt leczenia AE			
Koszt kolejnych linii leczenia			
Koszt opieki terminalnej			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi 635 566 zł/QALY i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania TIS + PAC + KAR zamiast P-CTH wynosi 525 924 zł/LY i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/LY).

Tabela 86.
Współczynniki ICUR i ICER – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	TIS + PAC + KAR vs P-CTH
ICUR [zł/QALY]	635 566
ICER [zł/LY]	525 924

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra® przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Tevimbra® przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi odpowiednio [REDACTED]

Tabela 87.
Ceny progowe – bez uwzględnienia RSS

Opakowanie	Cena progowa dla ICUR (QALY) ^a	Cena progowa dla ICER (LY) ^a
Tevimbra® 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]

a) cena zbytu netto

A.1.1.2 WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Oszacowany roczny koszt terapii wynosi [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 88.
Porównanie rocznych kosztów terapii – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PAC + KAR	PBR	ATEZO	CEM	PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	CEM + PAC + P
Wynik							
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt immunoterapii, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]						
Koszt pozostałych leków	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	TIS + PAC + KAR	PBR	ATEZO	CEM	PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	CEM + PAC + P
Różnica TIS + PAC + KAR vs komparator							
Łączny koszt, w tym:	–						
Koszt immunoterapii, w tym	–						
Koszt TIS	–						
Koszt pozostałych leków	–						
Koszt podania	–						

Ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy których koszty terapii TIS + PAC + KAR oraz terapii komparatorem są równe wynoszą:

Tabela 89.
Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - bez uwzględnienia RSS

Kategoria	TIS + PAC + KAR vs					
	PBR	ATEZO	CEM	PBR + PAC + KAR	NIV + IPI + P-CTH	CEM + PAC + P
Cena progowa zbytu netto						

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

Wykres 20.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



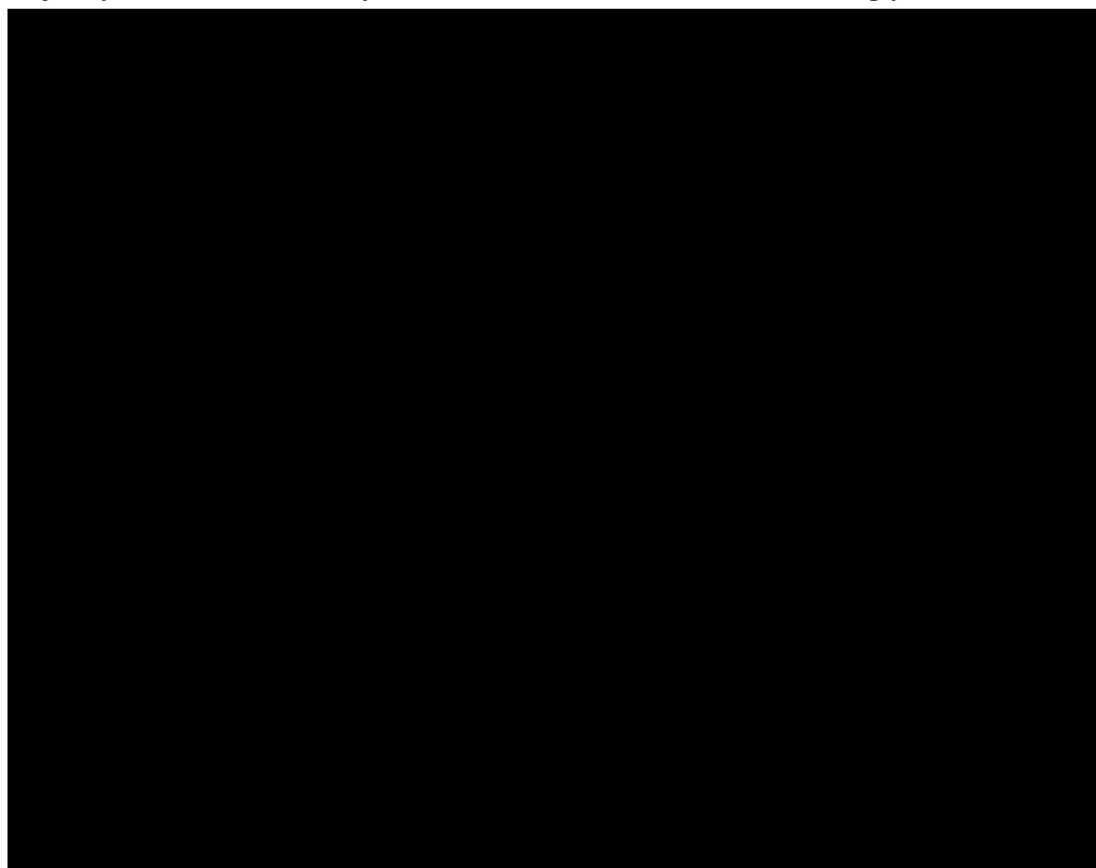
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 90.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – QALY – bez uwzględnienia RSS

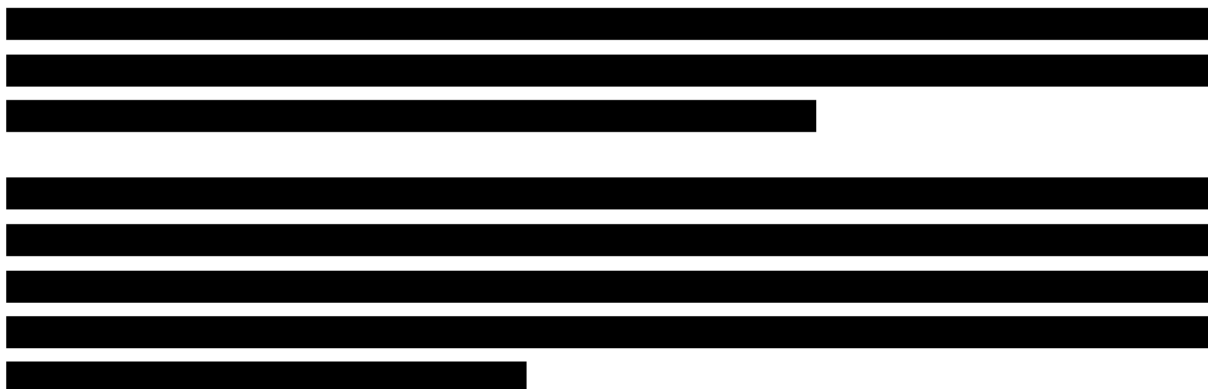
Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PAC + KAR vs P-CTH				

Wykres 21.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

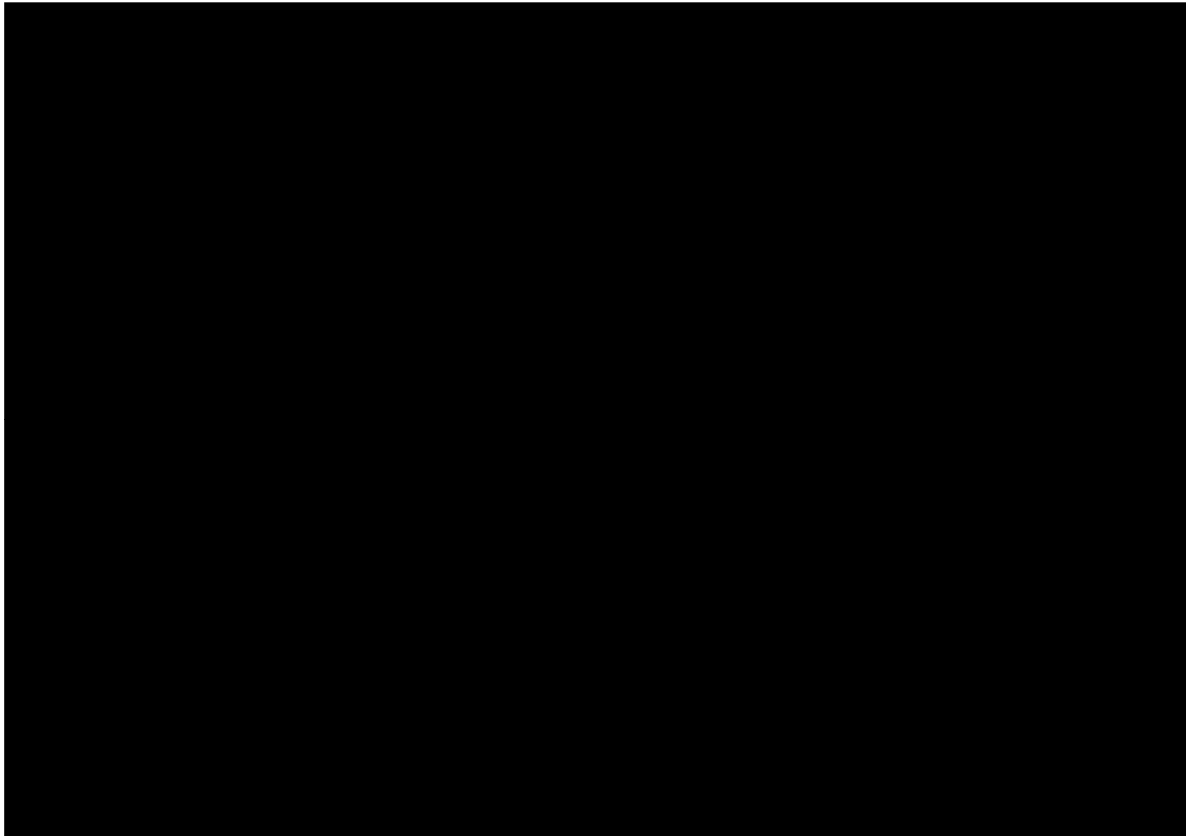
Tabela 91.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PAC + KAR vs P-CTH – LY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PAC + KAR vs P-CTH	■	■	■	■

Wykres 22.

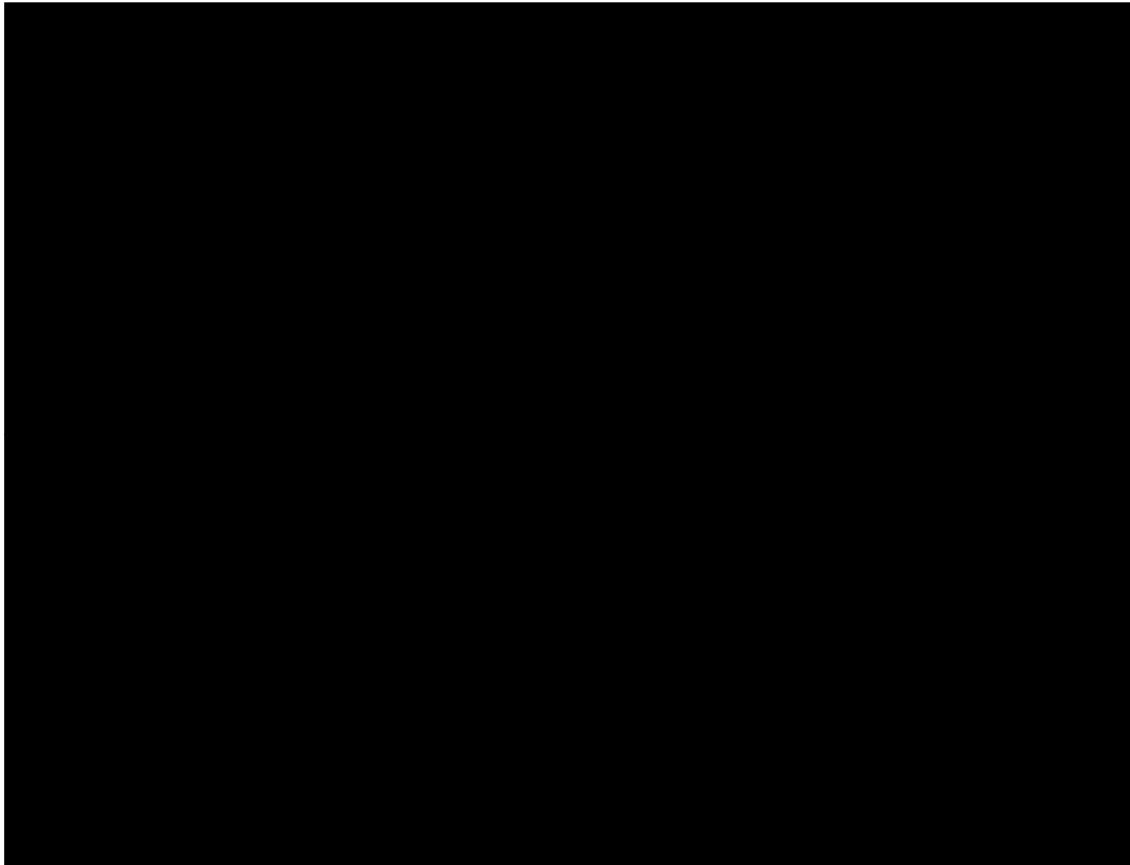
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



[Redacted text block]

Wykres 23.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



A.1.3. Analiza wrażliwości

A.1.3.1 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS P-CTH

Tabela 92.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs P-CTH bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR				P-CTH			TIS + PAC + KAR vs P-CTH			ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]	Cena progowa zbytu netto (ICUR) [zł]	Cena progowa zbytu netto (ICER) [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	QALY	LY	Koszty całkowite [zł]	QALY	LY	ΔKoszty [zł]	ΔQALY	ΔLY				
Podstawowy														
H														
D														
BCH														
OS_1														
OS_2														
OS_3														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
U_KN024														
U_Ch														

Podsumowanie

A.1.3.3 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS PBR

Tabela 94.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		PBR	TIS + PAC + KAR vs PBR	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
DP1					

Podsumowanie

A.1.3.4 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS PBR + PAC + KAR

Tabela 95.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		PBR + PAC + KAR	TIS + PAC + KAR vs PBR + PAC + KAR	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
DP1					

Podsumowanie

A.1.3.5 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS ATEZO

Tabela 96.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs ATEZO bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		ATEZO	TIS + PAC + KAR vs ATEZO		Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]		
Podstawowy						
BCh						
DK1						
DA1						
DA2						

Podsumowanie

A.1.3.6 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS CEM + PAC + P

Tabela 97.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		CEM + PAC + P	TIS + PAC + KAR vs CEM + PAC + P	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
PoCh2					
PoCh3					

Podsumowanie

A.1.3.7 PORÓWNANIE TIS + PAC + KAR VS NIV + IPI + P-CTH

Tabela 98.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P-CTH bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PAC + KAR		NIV + IPI + P- CTH	TIS + PAC + KAR vs NIV + IPI + P- CTH	Cena progowa zbytu netto [zł]
	Koszty całkowite [zł]	Koszty TIS [zł]	Koszty całkowite [zł]	ΔKoszty [zł]	
Podstawowy					
BCh					
DK1					
PoCh3					

Podsumowanie

A.2. Koszty jednostkowe leków

Na potrzeby niniejszej analizy konieczne było oszacowania kosztów jednostkowych następujących substancji czynnych:

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- cemiplimab,
- niwolumab,
- ipilimumab,
- cisplatyna,
- karboplatyna,
- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel,
- paklitaksel.

Pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab niwolumab oraz ipilimumab finansowane są w ramach programów lekowych, natomiast pozostałe substancje tj. cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel oraz paklitaksel finansowane są w ramach katalogu chemioterapii. Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. [24]. Uwzględniono również dane z przetargów raportowanych na stronie IkarPro [57], dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IkarPro [57], dane z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. [58], dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie IkarPro [57] – pod uwagę wzięto średnie ceny rozliczeniowe za jednostkę (bez korekty DGL). Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 99, Tabela 100, Tabela 101, Tabela 102).

Poniżej zestawiono koszty jednostkowe leków wyznaczone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. [24].

Tabela 99.
Koszty leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Koszt leku za mg
Atezolizumab						
Tecentriq	5902768001167	1200 mg / 20 ml	1 fiol.	18 701,82 zł	15 482 408	15,58 zł
Tecentriq	7613326025546	840 mg / 14 ml	1 fiol.a 14 ml	13 091,27 zł	3 749 295	15,58 zł
Tecentriq	7613326061872	1875 mg / 15 ml	1 fiol.a 15 ml	18 701,82 zł	-	9,97 zł
Średnia ważona						15,58 zł
Cemiplimab						
Libtayo	5909991408329	350 mg	1 fiol.	16 256,16 zł	1 201 725	46,45 zł
Średnia ważona						46,45 zł
Niwolumab						
Opdivo	5909991220518	10 mg / ml	1 fiol.po 10 ml	6 772,18 zł	13 625 238	67,72 zł
Opdivo	5909991220501	10 mg / ml	1 fiol.po 4 ml	2 708,87 zł	3 075 795	67,72 zł
Średnia ważona						67,72 zł
Ipilimumab						
Yervoy	5909990872459	5 mg / ml	1 fiol.a 40 ml	53 927,02 zł	260 258	269,64 zł
Yervoy	5909990872442	5 mg / ml	1 fiol.a 10 ml	13 718,27 zł	570 026	274,37 zł
Średnia ważona						272,88 zł
Pembrolizumab						
Keytruda	5901549325126	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	14 927,60 zł	13 982 420	149,28 zł
Średnia ważona						149,28 zł
Cisplatyna						
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	1 mg / ml	1 fiol.a 50 ml	37,78 zł	731 637	0,76 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	1 mg / ml	1 fiol.a 10 ml	7,56 zł	62 872	0,76 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	1 mg / ml	1 fiol.a 100 ml	75,56 zł	3 821 433	0,76 zł
Cisplatinum Accord	5909990838745	1 mg / ml	1 fiol. a 10 ml	7,56 zł	30 623	0,76 zł
Cisplatinum Accord	5909990838769	1 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	37,78 zł	284 369	0,76 zł
Cisplatinum Accord	5909990894772	1 mg / ml	1 fiol. a 100 ml	66,40 zł	1 657 021	0,66 zł
Średnia ważona						0,73 zł
Karboplatyna						
Carbomedac	5909990816187	10 mg / ml	1 fiol. po 60 ml	180,88 zł	8 003 394	0,30 zł
Carbomedac	5909990816156	10 mg / ml	1 fiol. po 5 ml	15,07 zł	58 105	0,30 zł
Carbomedac	5909990816163	10 mg / ml	1 fiol. po 15 ml	42,36 zł	210 925	0,28 zł
Carbomedac	5909990816170	10 mg / ml	1 fiol. po 45 ml	108,18 zł	1 712 923	0,24 zł
Carbomedac	5909990816194	10 mg / ml	1 fiol. po 100 ml	272,46 zł	1 463 218	0,27 zł
Carboplatin Accord	5909990851058	10 mg / ml	1 fiol.a 60 ml	180,88 zł	5 767 571	0,30 zł
Carboplatin Accord	5909990776733	10 mg / ml	1 fiol. a 15 ml	45,22 zł	561 701	0,30 zł
Carboplatin Accord	5909990776740	10 mg / ml	1 fiol. a 45 ml	135,66 zł	4 883 911	0,30 zł
Carboplatin Accord	5909990776726	10 mg / ml	1 fiol.a 5 ml	15,07 zł	58 533	0,30 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450039	450 mg / 45 ml	1 fiol. a 45 ml	135,66 zł	6 216 600	0,30 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Koszt leku za mg
Carboplatin – Ebewe	5909990450022	150 mg / 15 ml	1 fiol. a 15 ml	45,22 zł	601 918	0,30 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450015	50 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	15,07 zł	122 469	0,30 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990662753	600 mg / 60 ml	1 fiol. a 60 ml	180,88 zł	13 741 255	0,30 zł
Średnia ważona						0,30 zł
Etopozyd						
Etoposid - Ebewe	5909990776016	50 mg / 2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml	8,00 zł	41 868	0,16 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776115	100 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	16,00 zł	1 354 987	0,16 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776214	200 mg / 10 ml	1 fiol. a 10 ml	32,00 zł	1 926 086	0,16 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776313	400 mg / 20 ml	1 fiol. a 20 ml	63,99 zł	3 877 898	0,16 zł
Etopozyd Accord	5909991198121	20 mg / ml	1 fiol. a 5 ml	16,00 zł	143 421	0,16 zł
Etopozyd Accord	5909991233303	20 mg / ml	1 fiol. po 20 ml	63,99 zł	3 686 558	0,16 zł
Etopozyd Accord	5909991233297	20 mg / ml	1 fiol. po 10 ml	31,94 zł	2 212 667	0,16 zł
Średnia ważona						0,16 zł
Winorelbina - fiołki						
Navirel	5909990573325	10 mg / ml	10 fiol. a 1 ml	228,96 zł	5 203	2,29 zł
Navirel	5909990573349	10 mg / ml	10 fiol. a 5 ml	1 144,80 zł	93 914	2,29 zł
Neocitec	5909990668045	10 mg / ml	1 fiol. po 1ml	22,90 zł	29 538	2,29 zł
Neocitec	5909990668052	10 mg / ml	1 fiol. po 5ml	114,50 zł	151 881	2,29 zł
Vinorelbine Accord	5909991314446	10 mg / ml	1 fiol. 5 ml	114,48 zł	357 843	2,29 zł
Vinorelbine Accord	5909991314439	10 mg / ml	1 fiol. 1 ml	22,90 zł	42 834	2,29 zł
Średnia ważona						2,29 zł
Winorelbina - kapsułki						
Navelbine	5909990945016	20 mg	1 kaps.	133,25 zł	490 025	6,66 zł
Navelbine	5909990945115	30 mg	1 kaps.	199,88 zł	683 816	6,66 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402402	80 mg	1 kaps.	533,00 zł	67 280	6,66 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402389	30 mg	1 kaps.	199,88 zł	890 931	6,66 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402365	20 mg	1 kaps.	133,25 zł	552 258	6,66 zł
Średnia ważona						6,66 zł
Gemcytabina						
Gemcitabinum Accord	5909990976102	100 mg / ml	1 fiol. a 20 ml	171,72 zł	31 347 239	0,09 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg / ml	1 fiol. a 10 ml	85,86 zł	6 966 827	0,09 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg / ml	1 fiol. a 2 ml	18,89 zł	607 201	0,09 zł
Gemsol	5909990870998	200 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	18,89 zł	1 319 186	0,09 zł
Gemsol	5909990871032	1000 mg / 25 ml	1 fiol. a 25 ml	94,45 zł	9 274 984	0,09 zł
Gemsol	5909990871049	2000 mg / 50 ml	1 fiol. a 50 ml	188,90 zł	59 788 555	0,09 zł
Średnia ważona						0,09 zł
Docetaksel						
Docetaxel Accord	5909990994557	20 mg / ml	1 fiol. a 1 ml	34,34 zł	65 266	1,72 zł
Docetaxel Accord	5909990994564	20 mg / ml	1 fiol. a 4 ml	137,36 zł	490 049	1,72 zł
Docetaxel Accord	5909990994601	20 mg / ml	1 fiol. a 8 ml	274,72 zł	2 854 482	1,72 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	20 mg / 2 ml	1 fiol. a 2 ml	34,34 zł	31 816	1,72 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	80 mg / 8 ml	1 fiol. a 8 ml	137,36 zł	575 841	1,72 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Koszt leku za mg
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	160 mg / 16 ml	1 fiol. a 16 ml	274,72 zł	1 765 171	1,72 zł
Średnia ważona						1,72 zł
Paklitaksel						
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	30 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	20,61 zł	47 277	0,69 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	100 mg / 16,7 ml	1 fiol. a 16,7 ml	68,69 zł	656 378	0,69 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	150 mg / 25 ml	1 fiol. a 25 ml	103,04 zł	114 924	0,69 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	300 mg / 50 ml	1 fiol. a 50 ml	206,07 zł	5 871 250	0,69 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874347	6 mg / ml	5 ml	20,61 zł	41 733	0,69 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874361	6 mg / ml	1 fiol. a 16,7 ml	53,46 zł	353 463	0,53 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874385	6 mg / ml	1 fiol. a 25 ml	70,98 zł	77 362	0,47 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874408	6 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	141,38 zł	10 870 632	0,47 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840267	6 mg / ml	1 fiol. a 5 ml	20,61 zł	13 895	0,69 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840274	6 mg / ml	1 fiol. a 16,7 ml	68,69 zł	307 886	0,69 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840281	6 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	154,55 zł	3 270 815	0,52 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037093	6 mg / ml	1 fiol. a 100 ml	274,75 zł	4 965 787	0,46 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037086	6 mg / ml	1 fiol. a 25 ml	77,27 zł	110 877	0,52 zł
Średnia ważona						0,53 zł

Tabela poniżej przedstawia średnie ceny realne z serwisu IkarPro [57]. Przy uwzględnieniu kwoty refundacji danego opakowania w okresie od grudnia 2023 do listopada 2024 oraz liczby sprzedanych opakowań w tym okresie policzono średnią cenę za mg. W analizie uwzględniono średnią cenę za mg danej substancji czynnej ważoną liczbą sprzedanych mg (Tabela 100).

Tabela 100.
Ceny realne leków z serwisu IkarPro

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
Atezolizumab						
Tecentriq	5902768001167	1200 mg / 20 ml	1 fiol.	15 482 408	128 950 660 zł	8,33 zł
Tecentriq	7613326025546	840 mg / 14 ml	1 fiol. a 14 ml	3 749 295	31 225 969 zł	8,33 zł
Tecentriq	7613326061872	1875 mg / 15 ml	1 fiol. a 15 ml	-	0 zł	-
Średnia cena za mg						8,33 zł
Cemiplimab						
Libtayo	5909991408329	350 mg	1 fiol.	1 201 725	36 028 693 zł	29,98 zł
Średnia cena za mg						29,98 zł
Niwolumab						
Opdivo	5909991220518	10 mg / ml	1 fiol. po 10 ml	13 625 238	521 293 494 zł	38,26 zł
Opdivo	5909991220501	10 mg / ml	1 fiol. po 4 ml	3 075 795	117 682 109 zł	38,26 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023- 11.2024	Kwota refundacji 12.2023- 11.2024	Cena realna za mg
Średnia cena za mg						38,26 zł
Ipilimumab						
Yervoy	5909990872459	5 mg / ml	1 fiol.a 40 ml	260 258	15 545 999 zł	59,73 zł
Yervoy	5909990872442	5 mg / ml	1 fiol.a 10 ml	570 026	29 225 903 zł	51,27 zł
Średnia cena za mg						53,92 zł
Pembrolizumab						
Keytruda	5901549325126	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	13 982 420	969 994 815 zł	69,37 zł
Średnia cena za mg						69,37 zł
Cisplatyna						
Cisplatin-Ebewe	5909990958504	1 mg / ml	1 fiol.a 50 ml	731 637	428 982 zł	0,59 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958481	1 mg / ml	1 fiol.a 10 ml	62 872	44 956 zł	0,72 zł
Cisplatin-Ebewe	5909990958535	1 mg / ml	1 fiol.a 100 ml	3 821 433	2 134 947 zł	0,56 zł
Cisplatinum Accord	5909990838745	1 mg / ml	1 fiol. a 10 ml	30 623	19 824 zł	0,65 zł
Cisplatinum Accord	5909990838769	1 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	284 369	157 409 zł	0,55 zł
Cisplatinum Accord	5909990894772	1 mg / ml	1 fiol. a 100 ml	1 657 021	787 004 zł	0,47 zł
Średnia cena za mg						0,54 zł
Karboplatyna						
Carbomedac	5909990816187	10 mg / ml	1 fiol. po 60 ml	8 003 394	1 703 902 zł	0,21 zł
Carbomedac	5909990816156	10 mg / ml	1 fiol. po 5 ml	58 105	16 687 zł	0,29 zł
Carbomedac	5909990816163	10 mg / ml	1 fiol. po 15 ml	210 925	56 932 zł	0,27 zł
Carbomedac	5909990816170	10 mg / ml	1 fiol. po 45 ml	1 712 923	390 299 zł	0,23 zł
Carbomedac	5909990816194	10 mg / ml	1 fiol. po 100 ml	1 463 218	371 513 zł	0,25 zł
Carboplatin Accord	5909990851058	10 mg / ml	1 fiol.a 60 ml	5 767 571	1 248 581 zł	0,22 zł
Carboplatin Accord	5909990776733	10 mg / ml	1 fiol. a 15 ml	561 701	134 072 zł	0,24 zł
Carboplatin Accord	5909990776740	10 mg / ml	1 fiol. a 45 ml	4 883 911	1 124 448 zł	0,23 zł
Carboplatin Accord	5909990776726	10 mg / ml	1 fiol.a 5 ml	58 533	15 574 zł	0,27 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450039	450 mg / 45 ml	1 fiol. a 45 ml	6 216 600	1 593 316 zł	0,26 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450022	150 mg / 15 ml	1 fiol. a 15 ml	601 918	163 742 zł	0,27 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990450015	50 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	122 469	31 726 zł	0,26 zł
Carboplatin – Ebewe	5909990662753	600 mg / 60 ml	1 fiol. a 60 ml	13 741 255	3 112 910 zł	0,23 zł
Średnia cena za mg						0,23 zł
Etopozyd						
Etoposid - Ebewe	5909990776016	50 mg / 2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml	41 868	6 688 zł	0,16 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776115	100 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	1 354 987	206 004 zł	0,15 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776214	200 mg / 10 ml	1 fiol. a 10 ml	1 926 086	305 550 zł	0,16 zł
Etoposid - Ebewe	5909990776313	400 mg / 20 ml	1 fiol. a 20 ml	3 877 898	612 105 zł	0,16 zł
Etopozyd Accord	5909991198121	20 mg / ml	1 fiol.a 5 ml	143 421	21 806 zł	0,15 zł
Etopozyd Accord	5909991233303	20 mg / ml	1 fiol.po 20 ml	3 686 558	551 470 zł	0,15 zł
Etopozyd Accord	5909991233297	20 mg / ml	1 fiol.po 10 ml	2 212 667	336 582 zł	0,15 zł
Średnia cena za mg						0,15 zł
Winoreblina - fiołki						
Navirel	5909990573325	10 mg / ml	10 fiol. a 1 ml	5 203	11 688 zł	2,25 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
Navirel	5909990573349	10 mg / ml	10 fiol. a 5 ml	93 914	194 512 zł	2,07 zł
Neocitec	5909990668045	10 mg / ml	1 fiol.po 1ml	29 538	66 289 zł	2,24 zł
Neocitec	5909990668052	10 mg / ml	1 fiol.po 5ml	151 881	333 334 zł	2,19 zł
Vinorelbine Accord	5909991314446	10 mg / ml	1 fiol. 5 ml	357 843	708 484 zł	1,98 zł
Vinorelbine Accord	5909991314439	10 mg / ml	1 fiol. 1 ml	42 834	94 961 zł	2,22 zł
Średnia cena za mg						2,07 zł
Winoreblina - kapsułki						
Navelbine	5909990945016	20 mg	1 kaps.	490 025	1 426 076 zł	2,91 zł
Navelbine	5909990945115	30 mg	1 kaps.	683 816	2 027 705 zł	2,97 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402402	80 mg	1 kaps.	67 280	258 884 zł	3,85 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402389	30 mg	1 kaps.	890 931	3 367 148 zł	3,78 zł
Vinorelbine Alvogen	5909991402365	20 mg	1 kaps.	552 258	2 090 238 zł	3,78 zł
Średnia cena za mg						3,42 zł
Gemcytabina						
Gemcitabinum Accord	5909990976102	100 mg / ml	1 fiol.a 20 ml	31 347 239	1 709 107 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg / ml	1 fiol.a 10 ml	6 966 827	355 912 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg / ml	1 fiol.a 2 ml	607 201	55 526 zł	0,09 zł
Gemsol	5909990870998	200 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	1 319 186	112 015 zł	0,08 zł
Gemsol	5909990871032	1000 mg / 25 ml	1 fiol. a 25 ml	9 274 984	487 954 zł	0,05 zł
Gemsol	5909990871049	2000 mg / 50 ml	1 fiol. a 50 ml	59 788 555	2 979 208 zł	0,05 zł
Średnia cena za mg						0,05 zł
Docetaksel						
Docetaxel Accord	5909990994557	20 mg / ml	1 fiol. a 1 ml	65 266	84 734 zł	1,30 zł
Docetaxel Accord	5909990994564	20 mg / ml	1 fiol. a 4 ml	490 049	420 559 zł	0,86 zł
Docetaxel Accord	5909990994601	20 mg / ml	1 fiol. a 8 ml	2 854 482	2 615 201 zł	0,92 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777006	20 mg / 2 ml	1 fiol. a 2 ml	31 816	40 563 zł	1,27 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990777020	80 mg / 8 ml	1 fiol. a 8 ml	575 841	571 444 zł	0,99 zł
Docetaxel - Ebewe	5909990850280	160 mg / 16 ml	1 fiol. a 16 ml	1 765 171	1 492 663 zł	0,85 zł
Średnia cena za mg						0,90 zł
Paklitaksel						
Paclitaxel-Ebewe	5909990018383	30 mg / 5 ml	1 fiol. a 5 ml	47 277	26 910 zł	0,57 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018390	100 mg / 16,7 ml	1 fiol. a 16,7 ml	656 378	347 086 zł	0,53 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018406	150 mg / 25 ml	1 fiol. a 25 ml	114 924	58 592 zł	0,51 zł
Paclitaxel-Ebewe	5909990018420	300 mg / 50 ml	1 fiol. a 50 ml	5 871 250	2 461 589 zł	0,42 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874347	6 mg / ml	5 ml	41 733	24 343 zł	0,58 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874361	6 mg / ml	1 fiol. a 16,7 ml	353 463	126 412 zł	0,36 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874385	6 mg / ml	1 fiol. a 25 ml	77 362	26 657 zł	0,34 zł
PACLITAXEL KABI	5909990874408	6 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	10 870 632	3 395 443 zł	0,31 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840267	6 mg / ml	1 fiol. a 5 ml	13 895	7 635 zł	0,55 zł
Paclitaxelum Accord	5909990840274	6 mg / ml	1 fiol. a 16,7 ml	307 886	133 930 zł	0,43 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
Paclitaxelum Accord	5909990840281	6 mg / ml	1 fiol. a 50 ml	3 270 815	1 299 473 zł	0,40 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037093	6 mg / ml	1 fiol.a 100 ml	4 965 787	1 981 748 zł	0,40 zł
Paclitaxelum Accord	5909991037086	6 mg / ml	1 fiol.a 25 ml	110 877	46 843 zł	0,42 zł
Średnia cena za mg						0,37 zł

Wykorzystano także dane z komunikatów dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. [58]. W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych z ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2023 – listopad 2024), które przedstawiono poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.

Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – średnia koszty z ostatnich 12 miesięcy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Cena za mg
Cisplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000009	0,55 zł
Carboplatinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000007	0,23 zł
Etoposidum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000024	0,15 zł
Vinorelbinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000063	2,07 zł
Vinorelbinum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.10.0000064	3,39 zł
Gemcitabinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000030	0,05 zł
Docetaxelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000017	0,92 zł
Paclitaxelum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000050	0,37 zł

Koszty leków refundowanych w ramach programu lekowego oszacowano również na podstawie raportów o realizacji programów lekowych prezentowanych na stronie Ikar Pro [57] (Tabela 102). W analizie uwzględniono najnowsze dane z I półrocza 2024 r.

Tabela 102.

Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba świadczeń	Szacowane wydatki NFZ	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
I półrocze 2024				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	3 062 255	212 382 235,79 zł	69,35 zł
Atezolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000156	6 847 807	57 033 717,35 zł	8,33 zł
Cemiplimabum - pi - dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	5.08.09.0000211	154 326	4 626 823,04 zł	29,98 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	2 106 295	80 583 715,30 zł	38,26 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	121 017	6 870 838,10 zł	56,78 zł
Rok 2023				

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba świadczeń	Szacowane wydatki NFZ	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	5 482 568	380 290 695,11 zł	69,36 zł
Atezolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000156	12 816 770	106 725 060,38 zł	8,33 zł
Cemiplimabum - pi - dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	5.08.09.0000211	147 349	4 417 627,07 zł	29,98 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 442 915	131 716 504,18 zł	38,26 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	121 364	14 926 115,26 zł	122,99 zł
I półrocze 2023				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	2 413 555	167 428 083,32 zł	69,37 zł
Atezolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000156	5 818 149	48 435 241,92 zł	8,32 zł
Cemiplimabum - pi - dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	5.08.09.0000211	27 650	828 968,38 zł	29,98 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 398 515	53 495 905,97 zł	38,25 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	32 231	4 922 625,66 zł	152,73 zł
Rok 2022				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	4 596 673	318 874 742,99 zł	69,37 zł
Atezolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000156	11 533 002	96 043 044,26 zł	8,33 zł
Cemiplimabum - pi - dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	5.08.09.0000211	-	-	-
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	2 465 105	90 738 397,97 zł	36,81 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	-	-	-
I półrocze 2022				
Pembrolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000148	1 904 361	132 112 368,83 zł	69,37 zł
Atezolizumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000156	4 976 316	41 448 131,00 zł	8,33 zł
Cemiplimabum - pi - dożylnie (parentera-intravesicular) - 1 mg	5.08.09.0000211	-	-	-
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 100 046	40 414 207,30 zł	36,74 zł
Ipilimumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000086	-	-	-

Poniżej, w przypadku leków refundowanych w ramach programu lekowego, uwzględniono dane z przetargów z 2024 roku raportowanych na stronie IkarPro [57] (25.02.2025 r.) (Tabela 103).

Tabela 103.
Ceny leków – przetargi – IkarPro [57] (dane na dzień 10.01.2025 r.)

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
Atezolizumab				
2024.12.16	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	84 000	699 641,71 zł	8,33 zł
2024.11.18	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	240 000	1 999 000,08 zł	8,33 zł
2024.11.12	Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii	276 000	2 298 850,09 zł	8,33 zł
2024.11.12	"Poddębickie Centrum Zdrowia" Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	144 000	1 199 400,05 zł	8,33 zł
2024.11.05	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	120 000	999 500,04 zł	8,33 zł
2024.10.30	Zespół Opieki Zdrowotnej w Oświęcimiu	38 400	319 840,00 zł	8,33 zł
2024.10.25	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tamowie	114 000	949 525,04 zł	8,33 zł
2024.08.30	Szpital Powiatowy	20 400	169 866,72 zł	8,33 zł
2024.08.29	Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM w Szczecinie	64 800	539 730,02 zł	8,33 zł
2024.08.14	COPERNICUS PODMIOT LECZNICZY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	63 000	524 737,50 zł	8,33 zł
2024.07.26	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	18 000	149 925,01 zł	8,33 zł
2024.07.22	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego	84 720	705 647,02 zł	8,33 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	4 080	33 983,00 zł	8,33 zł
2024.06.24	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	96 000	799 600,03 zł	8,33 zł
2024.06.24	Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	96 000	799 600,03 zł	8,33 zł
2024.04.05	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W OŚWIECIMIU	14 400	119 940,00 zł	8,33 zł
2024.03.21	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	144 000	1 199 400,05 zł	8,33 zł
2024.03.14	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	60 000	499 750,02 zł	8,33 zł
2024.03.11	Mazowiecki Szpital Specjalistyczny Sp. z o. o.	228 000	1 899 050,08 zł	8,33 zł
2024.03.04	Beskidzkie Centrum Onkologii- Szpital Miejski im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej.	120 000	999 500,04 zł	8,33 zł
2024.03.01	Wojskowy Instytut Medyczny - Państwowy Instytut Badawczy	168 000	1 399 299,84 zł	8,33 zł
2024.02.12	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	540 000	4 497 750,18 zł	8,33 zł
2024.02.09	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	84 000	699 650,03 zł	8,33 zł
2024.02.05	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	73 680	613 693,00 zł	8,33 zł
Średnia ważona cena za mg				8,33 zł
Cemiplimab				
2024.12.16	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	4 200	125 919,36 zł	29,98 zł
2024.12.13	Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej	4 200	125 919,36 zł	29,98 zł
2024.12.11	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	122 500	3 672 648,00 zł	29,98 zł
2024.11.05	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	26 250	786 996,00 zł	29,98 zł
2024.10.11	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	80 500	2 413 454,40 zł	29,98 zł
2024.10.07	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	31 500	944 395,20 zł	29,98 zł
2024.09.20	Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki"	14 000	419 731,20 zł	29,98 zł

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
2024.09.09	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	21 000	629 596,80 zł	29,98 zł
2024.08.30	Szpital Powiatowy	6 300	188 879,04 zł	29,98 zł
2024.08.29	Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM w Szczecinie	28 700	860 448,96 zł	29,98 zł
2024.08.14	COPERNICUS PODMIOT LECZNICZY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	7 000	209 865,60 zł	29,98 zł
2024.08.09	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	6 300	188 879,04 zł	29,98 zł
2024.07.31	Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II	21 000	629 596,80 zł	29,98 zł
2024.07.22	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego	16 800	503 677,44 zł	29,98 zł
2024.07.22	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	52 500	1 573 992,00 zł	29,98 zł
2024.07.15	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	45 500	1 364 126,40 zł	29,98 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	1 050	31 479,84 zł	29,98 zł
2024.07.08	"Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie"	77 000	2 308 521,60 zł	29,98 zł
2024.07.05	Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku	105 000	3 147 984,00 zł	29,98 zł
2024.07.01	Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi	210 000	6 295 968,00 zł	29,98 zł
2024.06.24	Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	17 500	524 664,00 zł	29,98 zł
2024.06.11	Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc	33 250	996 861,60 zł	29,98 zł
2024.05.09	Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie Sp. z o.o.	35 000	1 049 328,00 zł	29,98 zł
2024.03.21	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	21 000	629 596,80 zł	29,98 zł
2024.02.29	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka w Słupsku Sp. z o.o.	5 250	157 399,20 zł	29,98 zł
2024.02.12	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	52 500	1 573 992,00 zł	29,98 zł
2024.01.30	WOJEWÓDZKI SZPITAL IM. ZOFII Z ZAMOYSKICH TARNOWSKIEJ W TARNOBRZEGU	21 000	629 596,80 zł	29,98 zł
2024.01.19	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	17 850	535 157,28 zł	29,98 zł
2024.01.15	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie	245 000	7 345 296,00 zł	29,98 zł
Średnia ważona cena za mg				29,98 zł
Niwolumab				
2024.12.16	Instytut "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka"	6 400	433 419,34 zł	67,72 zł
2024.12.16	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	32 000	2 167 095,17 zł	67,72 zł
2024.11.22	Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	738 400	50 005 796,15 zł	67,72 zł
2024.11.12	"Poddębickie Centrum Zdrowia" Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	110 000	7 449 398,28 zł	67,72 zł
2024.11.05	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	78 000	5 282 299,98 zł	67,72 zł
2024.10.30	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W OŚWIECIMIU	7 680	520 103,36 zł	67,72 zł
2024.10.25	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie	200 000	13 544 359,92 zł	67,72 zł

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
2024.09.13	Szpital Miejski Specjalistyczny im. Gabriela Narutowicza w Krakowie	1 920	130 025,87 zł	67,72 zł
2024.09.10	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	76 000	5 146 856,64 zł	67,72 zł
2024.09.09	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	37 200	2 519 250,98 zł	67,72 zł
2024.09.06	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W KOŚCIERZYŃNIE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	17 280	1 170 232,79 zł	67,72 zł
2024.08.30	Szpital Powiatowy	12 480	845 095,68 zł	67,72 zł
2024.08.30	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	75 000	5 078 700,00 zł	67,72 zł
2024.08.05	Szpital Miejski w Rudzie Śląskiej Sp. z o.o.	27 400	1 855 577,49 zł	67,72 zł
2024.07.22	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	30 600	2 072 287,15 zł	67,72 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	2 400	162 532,33 zł	67,72 zł
2024.07.08	Wielospecjalistyczny Szpital - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu	30 000	2 031 651,72 zł	67,72 zł
2024.07.01	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	12 000	812 661,66 zł	67,72 zł
2024.06.24	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	98 000	6 636 735,00 zł	67,72 zł
2024.05.06	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	24 000	1 625 323,00 zł	67,72 zł
2024.04.30	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	8 420	570 217,19 zł	67,72 zł
2024.04.05	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W OŚWIECIMIU	4 320	292 558,14 zł	67,72 zł
2024.03.08	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	48 000	3 250 642,32 zł	67,72 zł
2024.02.23	Państwowy Instytut Medyczny MSWiA	102 400	6 934 703,55 zł	67,72 zł
2024.02.12	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	60 000	4 063 300,20 zł	67,72 zł
2024.02.12	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	400 000	27 088 689,60 zł	67,72 zł
2024.02.09	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	52 000	3 521 529,00 zł	67,72 zł
2024.01.16	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne im. prof. K. Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	18 000	1 218 989,09 zł	67,72 zł
Średnia ważona cena za mg				67,72 zł
Ipilimumab				
2024.11.27	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	4 250	1 203 846,73 zł	283,26 zł
2024.11.13	Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	52 000	14 729 420,05 zł	283,26 zł
2024.11.12	"Poddębickie Centrum Zdrowia" Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	1 000	283 258,08 zł	283,26 zł
2024.11.05	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	7 200	2 039 458,11 zł	283,26 zł
2024.10.25	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie	11 050	3 130 001,53 zł	283,26 zł
2024.09.19	Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji	2 750	778 959,67 zł	283,26 zł
2024.08.30	Szpital Powiatowy	1 000	283 258,08 zł	283,26 zł
2024.08.27	Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Belchatowie	2 750	778 959,61 zł	283,26 zł
2024.08.09	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	6 400	1 830 918,28 zł	286,08 zł
2024.07.22	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokolowskiego	10 200	2 889 232,31 zł	283,26 zł

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
2024.07.15	Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM w Szczecinie	4 000	1 133 032,27 zł	283,26 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	500	141 629,03 zł	283,26 zł
2024.06.24	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	5 000	1 416 290,40 zł	283,26 zł
2024.06.24	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	47 000	13 313 124,68 zł	283,26 zł
2024.05.06	Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	2 600	736 470,92 zł	283,26 zł
2024.03.14	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	10 000	2 832 580,80 zł	283,26 zł
2024.03.11	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	260 000	73 647 092,16 zł	283,26 zł
2024.03.11	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A.Miełckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	4 500	1 274 632,20 zł	283,25 zł
2024.02.05	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	33 000	9 347 514,70 zł	283,26 zł
2024.01.30	WOJEWÓDZKI SZPITAL IM. ZOFII Z ZAMOYSKICH TARNOWSKIEJ W TARNOBRZEGU	1 200	339 909,67 zł	283,26 zł
Średnia ważona cena za mg				283,30 zł
Pembrolizumab				
2024.12.16	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	30 000	4 309 287,48 zł	143,64 zł
2024.12.05	COPERNICUS PODMIOT LECZNICZY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	100 000	14 364 290,00 zł	143,64 zł
2024.11.27	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	66 500	9 552 253,91 zł	143,64 zł
2024.11.18	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	30 000	4 309 287,48 zł	143,64 zł
2024.11.12	"Poddębickie Centrum Zdrowia" Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	40 000	5 745 716,64 zł	143,64 zł
2024.11.05	Zagłębiowskie Centrum Onkologii Szpital Specjalistyczny im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej	130 000	18 673 579,08 zł	143,64 zł
2024.10.30	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W OŚWIECIMIU	6 000	861 857,40 zł	143,64 zł
2024.10.18	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	36 500	5 242 966,43 zł	143,64 zł
2024.10.25	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie	130 000	18 673 579,08 zł	143,64 zł
2024.10.01	10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	1 500	215 464,37 zł	143,64 zł
2024.09.24	Szpital Kliniczny im. ks. Anny Mazowieckiej	15 000	2 154 643,74 zł	143,64 zł
2024.09.10	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	20 000	2 872 858,32 zł	143,64 zł
2024.09.09	GINEKOLOGICZNO-POŁOŻNICZY SZPITAL KLINICZNY IM. HELIODORA ŚWIECICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	60 000	8 618 574,96 zł	143,64 zł
2024.09.04	Centrum Onkologii im. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	325 000	46 225 877,50 zł	142,23 zł
2024.08.30	Szpital Powiatowy	7 200	1 034 229,00 zł	143,64 zł
2024.08.29	Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchej Beskidzkiej	7 500	1 077 321,87 zł	143,64 zł
2024.08.06	Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	220 000	31 601 438,00 zł	143,64 zł
2024.07.31	Krakowski Szpital Specjalistyczny im. św. Jana Pawła II	180 000	25 855 724,88 zł	143,64 zł
2024.07.22	Specjalistyczny Szpital im. dra Alfreda Sokołowskiego	40 000	5 745 716,64 zł	143,64 zł

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
2024.07.16	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	3 000	430 928,70 zł	143,64 zł
2024.07.15	Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego PUM w Szczecinie	25 000	3 591 072,90 zł	143,64 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	2 000	287 285,83 zł	143,64 zł
2024.07.10	Szpital Grochowski im. dr med. Rafała Masztaka spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	25 900	3 720 351,52 zł	143,64 zł
2024.07.10	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu	36 000	5 171 144,98 zł	143,64 zł
2024.07.05	Białostockie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Białymstoku	350 000	50 275 020,60 zł	143,64 zł
2024.06.24	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	75 000	10 773 218,70 zł	143,64 zł
2024.06.24	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie	450 000	64 639 312,20 zł	143,64 zł
2024.05.07	Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o.	21 500	3 088 322,69 zł	143,64 zł
2024.04.05	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W OŚWIĘCIMIU	2 400	344 742,96 zł	143,64 zł
2024.03.14	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu	80 000	11 491 433,28 zł	143,64 zł
2024.03.08	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Łodzi	40 000	5 745 716,64 zł	143,64 zł
2024.02.12	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	460 000	66 075 741,36 zł	143,64 zł
2024.02.09	Mazowiecki Szpital Wojewódzki im. św. Jana Pawła II w Siedlcach Sp. z o.o.	55 000	7 900 360,38 zł	143,64 zł
2024.01.25	Zespół Opieki Zdrowotnej w Suchoj Beskidzkiej	800	114 914,33 zł	143,64 zł
2024.01.25	Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki”	160 000	22 982 866,56 zł	143,64 zł
2024.01.15	Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy	1 800 000	258 557 248,80 zł	143,64 zł
Średnia ważona cena za mg				143,55 zł

Podsumowanie przyjętych kosztów poszczególnych leków wraz ze wskazaniem źródła, na podstawie którego przyjęto dany koszt, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 104). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

Tabela 104.
Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Pembrolizumab	69,35 zł	Realizacja Programów Lekowych
Atezolizumab	8,33 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cemiplimab	29,98 zł	Dane przetargowe
Niwolumab	38,26 zł	Realizacja Programów Lekowych
Ipilimumab	53,92 zł	Dane refundacyjne NFZ
Cisplatyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Etopozyd	0,15 zł	Dane refundacyjne NFZ
Winoreblina – dożylnie	2,07 zł	Dane refundacyjne NFZ
Winoreblina – doustnie	3,39 zł	Komunikat DGL
Gemcytabina	0,05 zł	Dane refundacyjne NFZ
Docetaksel	0,90 zł	Dane refundacyjne NFZ
Paklitaksel	0,37 zł	Dane refundacyjne NFZ

A.3. Porównanie kosztów schematów chemioterapii dwulekowych

Na potrzeby niniejszej analizy konieczne było oszacowanie najtańszego schematu dwulekowego chemioterapii stosowanego u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej schematy dwulekowe stosowane w płaskonabłonkowym NDRP to schematy złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel) [2].

Dawkę KAR, CIS, GEM i PAC przyjęto zgodnie z założeniami niniejszej analizy (patrz rozdz. 3.4.1). Dawkowanie pozostałych schematów dwulekowych zaczerpnięto w wytycznych PTOK [27].

Tabela 105.
Dawkowanie leków w chodzących w skład chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny

Schemat	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27] (por. rozdz. 3.4.2)
KAR		dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-307 (por. rozdz. 3.4.2)
ETO	110 mg/m ²	dożylnie	dzień 1., 2., 3. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27], wartość środkowa z zakresu 100 -120 mg/m ²
WIN	30 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27]
	30 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27]
	60 mg/m ²	doustnie	dzień 8. co 3 tygodnie	
	60 mg/m ²	doustnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27]
GEM	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27] (por. rozdz. 3.4.2)
DOC	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [27]
PAC	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-307 (por. rozdz. 3.4.2)

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty za cykl leczenia, zgonie z wytycznymi cykl leczenia trwa 21 dni. (Tabela 106).

Tabela 106.
Koszty chemioterapii dwulekowych – koszty za cykl leczenia

Schemat	Leki	Cena za mg	Dawka na podanie	Jednostka	Ilość podań na cykl	Koszt na cykl	Razem (na cykl)	Koszty podania	koszt na cykl (leki + podanie)
CIS + ETO	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	175,27 zł	2 957,67 zł	701,08 zł
	ETO	0,15 zł	110	mg/m2	3	97,36 zł			
KAR + ETO	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	2 957,67 zł	■
	ETO	0,15 zł	110	mg/m2	3	97,36 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	315,63 zł	1 380,52 zł	1 262,53 zł
	VIN - dożylnie	2,07 zł	30	mg/m2	2	237,73 zł			
KAR + VIN	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	1 380,52 zł	■
	VIN - dożylnie	2,07 zł	30	mg/m2	2	237,73 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	857,88 zł	690,26 zł	3 431,53 zł
	VIN - doustnie	3,39 zł	60	mg/m2	2	779,98 zł			
KAR + VIN	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	VIN - doustnie	3,39 zł	60	mg/m2	2	779,98 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	586,76 zł	690,26 zł	2 347,03 zł
	VIN (jedno podanie dożylnie, jedno doustne)	2,07 zł / 3,39 zł	30 mg/m2 / 60 mg/m2	mg/m2	2	508,85 zł			
KAR + VIN	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	VIN (jedno podanie dożylnie, jedno doustne)	2,07 zł / 3,39 zł	30 mg/m2 / 60 mg/m2	mg/m2	2	508,85 zł			
CIS + GEM	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	277,64 zł	1 380,52 zł	1 110,58 zł
	GEM	0,05 zł	1000	mg/m2	2	199,74 zł			
KAR + GEM	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	1 380,52 zł	■
	GEM	0,05 zł	1000	mg/m2	2	199,74 zł			
CIS + DOC	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	207,70 zł	690,26 zł	830,80 zł

Schemat	Leki	Cena za mg	Dawka na podanie	Jednostka	Ilość podań na cykl	Koszt na cykl	Razem (na cykl)	Koszty podania	koszt na cykl (leki + podanie)
KAR + DOC	DOC	0,90 zł	75	mg/m2	1	129,79 zł	202,63 zł	690,26 zł	810,51 zł
	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■			
	DOC	0,90 zł	75	mg/m2	1	129,79 zł			
CIS + PAC	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	77,91 zł	202,63 zł	690,26 zł	810,51 zł
	PAC	0,37 zł	175	mg/m2	1	124,72 zł			
KAR + PAC	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	202,63 zł	690,26 zł	810,51 zł
	PAC	0,37 zł	175	mg/m2	1	124,72 zł			

A.4. Porównanie kosztów monoterapii

Na potrzeby analizy konieczne było porównanie kosztów monoterapii stosowanych w leczeniu kolejnej linii płaskonabłonkowego NDRP. Dawkowanie analizowanych leków określono na podstawie odpowiednich ChPL. Dawkowanie DOC przyjęto zgodnie z badaniem RATIONALE-303. W oszacowaniach kosztu całkowitego wykorzystano koszty jednostkowe z rozdz. A.2, koszty podania zgodnie z rozdz. 3.6.3 oraz średni czas trwania leczenia jak dla DOC w monoterapii z badania RATIONALE-303 (por. rozdz. 3.4.4.4).

Tabela 107.
Dawkowanie monochemioterapii

Schemat	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
VIN	30 mg/m ^{2p}	dożylnie	dzień 1. co tydzień	ChPL Vinorelbine Accord [59]
VIN	60 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tygodnie 1-3	ChPL Vinorelbine Zentiva [60]
	80 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tydzień 4 i kolejne	
GEM	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1., 8. i 15. co 4 tygodnie	ChPL Gemcitabinum Accord [35]
DOC	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-303 [34]

Tabela 108.
Porównanie kosztów monochemioterapii

Schemat	Cena za mg	Koszt leków na tydzień	Koszty podania na tydzień	Koszt całkowity na tydzień	Średnia długość terapii [tyg.]	Koszt całkowity łącznie
VIN - dożylnie	2,07 zł	118,86 zł	690,26 zł	809,12 zł	15,3	12 379,55 zł
VIN - doustnie	3,39 zł	389,99 zł	0,00 zł	389,99 zł	15,3	7 565,78 zł
	3,39 zł	519,98 zł	0,00 zł	519,98 zł		
GEM	0,05 zł	74,90 zł	517,69 zł	592,60 zł	15,3	9 066,71 zł
DOC	0,90 zł	43,26 zł	230,09 zł	273,35 zł	15,3	4 182,26 zł

A.5. Strategie wyszukiwania

A.5.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz danych medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>),
- Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>),
- AOTMiT (<https://bipold.aotm.gov.pl/>),
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence; <https://www.nice.org.uk/>),
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; <https://www.ispor.org/>),
- CDA-AMC (Canada's Drug Agency) dawniej CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health); <https://www.cda-amc.ca/>),
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination; <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <https://www.pbs.gov.au/>),
- SMC (Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/>).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 109).

Tabela 109.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja – tislelizumab; • Populacja dorosłych z wcześniej nieleczonym histologicznie rozpoznany płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia; • Interwencja inna niż tislelizumab.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 110, Tabela 111).

Tabela 110.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L,p,	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#1	tislelizumab [Supplementary Concept]	175	344
#2	tislelizu* OR tislelizumab	467	345
#3	Tevimbra OR Tizveni	2	0

L,p,	Zapytanie / słowo klucz	Pubmed	Cochrane
#4	BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317"	471	57
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	471	358
#6	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR DES OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 975 965	80 657
#7	#5 AND #6	39	10
Data przeszukania: 13 stycznia 2025 r.			

Tabela 111.

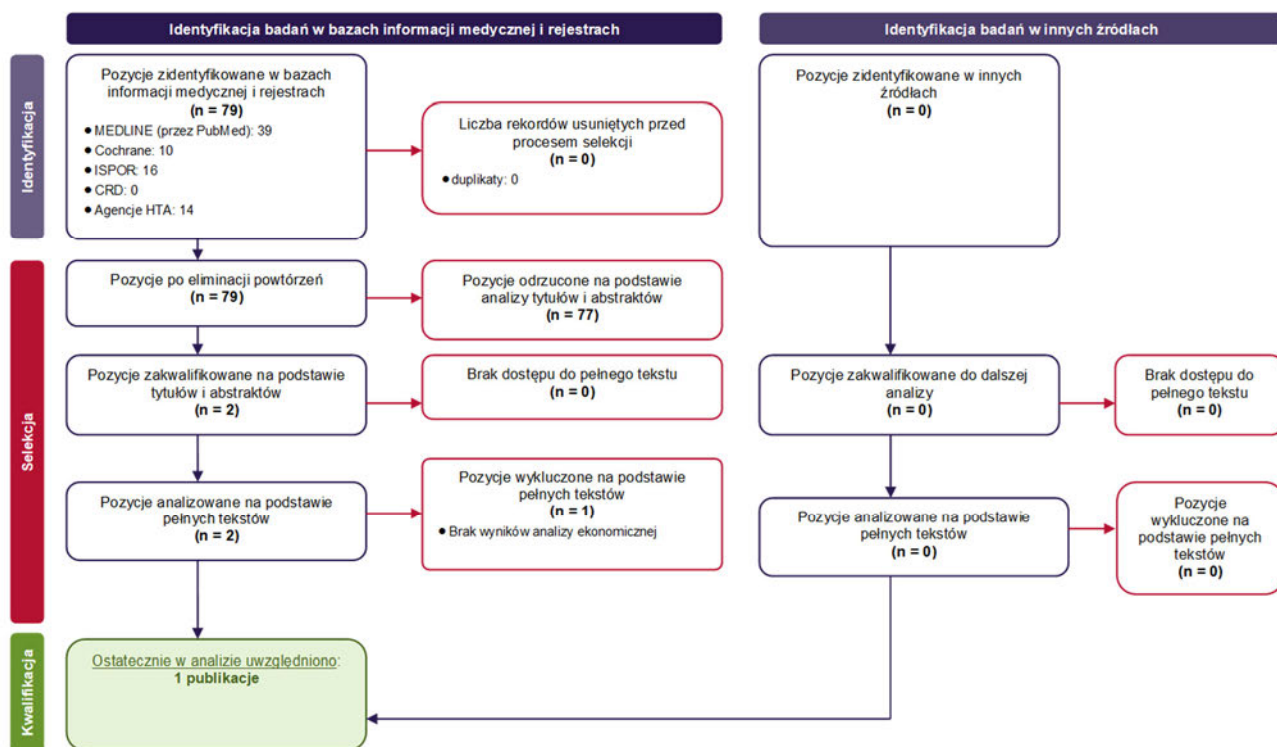
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

Baza danych		Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
				Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	TEVIMBRA	-	1	0	
	tislelizumab		1	0	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		1	0	
NICE	TEVIMBRA	Guidance	0	0	
	tislelizumab		10	1	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		10	0	
ISPOR	TEVIMBRA	Economic Evaluation	0	0	
	tislelizumab		16	1	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		16	1	
CADTH	TEVIMBRA	Result type: Reports	0	0	
	tislelizumab		3	0	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		3	0	
CRD	TEVIMBRA	-	0	0	
	tislelizumab		0	0	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		0	0	
PBAC	TEVIMBRA	Public Summary Documents by Product	0	0	
	Tislelizumab		0	0	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		0	0	
SMC	TEVIMBRA	-	0	0	
	tislelizumab		0	0	
	Tizveni		0	0	
	Łącznie niepowtarzające się		0	0	
Łącznie (niepowtarzające się)			30	2	
Data przeszukania: 14 stycznia 2025 r.					

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 79 publikacji: 39 pozycji zostało odnalezionych w PubMed, 10 pozycji w Cochrane, zaś 30 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 publikacje. Raport odnaleziony na stronie NICE (ID6162) [61] dotyczący tislelizumabu w skojarzeniu w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca, a ocena analizy jest obecnie przewidywana na połowę kwietnia 2025 r..

Ostatecznie uwzględniono jedną publikację, która spełnia wszystkie wymagane warunki analizy. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.5.2. Użyteczności

A.5.2.1 PRZEGŁĄD UŻYTECZNOŚCI PRZEPROWADZONY W RAMACH NINIEJSZEJ ANALIZY

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono przeszukanie zleceń MZ dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca dostępnych na stronie AOTMiT [62]. Przeszukanie zawężono do najnowszych analiz tj. po 2022 roku. Dokumenty publikowane na stronie AOTMiT (analizy weryfikacyjne i analizy ekonomiczne) przeszukano pod kątem użyteczności. Przeszukanie przeprowadzono 19 listopada 2024 roku.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 10 wniosków o objęcie refundacją we wskazaniu rak płuca:

- Zlecenia AOTMiT nr 18/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [63]
- Zlecenia AOTMiT nr 28/2022. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) [64]
- Zlecenia AOTMiT nr 75/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Rybrevant (amiwantamab) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny [65]
- Zlecenia AOTMiT nr 77/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” [66]
- Zlecenia AOTMiT nr 114/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego (...) [67]
- Zlecenia AOTMiT nr 137/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lumykras (sotorasib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [68]
- Zlecenia AOTMiT nr 4/2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [69]
- Zlecenia AOTMiT nr 4/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (nivolumabum) w ramach programu lekowego: PL: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [70]
- Zlecenie AOTMiT nr 108/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Imfinzi (durwalumab) + Imjudo (tremelimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” [71]
- Zlecenie AOTMiT nr 165/2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” [72].

Strategie przeprowadzonych przeszukań użyteczności, metodykę oraz szczegółowe wyniki przedstawiono w dokumentach źródłowych.

Finalnie odnaleziono 12 publikacji źródłowych w których raportowano użyteczności stanów zdrowia. Odnalezione publikacje przedstawiono w rozdziale A.7 (Tabela 113).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.6. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 112.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Zhao 2023 [56]	Dorośli pacjenci, w stadium IIIB–IV płaskonabłonkowego NDRP	TID (leczenie 1. linii tislelizumabem w połączeniu z chemioterapią, a następnie leczenie 2. linii docetakselem) PED (leczenie 1. linii pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią, a następnie leczenie 2. linii docetakselem)	Sekwencyjny model mikrosymulacji, CUA	20 lat, 21 dni	Chiny, płatnik publiczny	QALY: TID: 1,179 PED: 1,807 LY: TID: 1,858 PED: 2,834 Koszty całkowite: TID: 16 072\$ PED: 117 369\$ ICUR (\$/QALY): PED vs TID: 161 344\$	5%

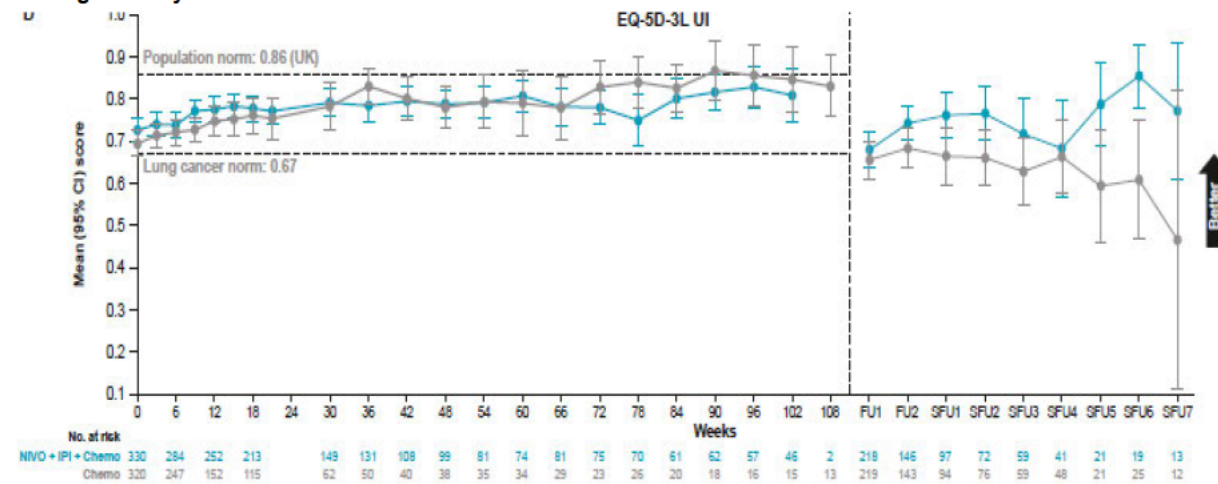
A.7. Odnalezione dane dotyczące użyteczności

Tabela 113.
Badania dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeszkania AOTMiT

Publikacja	Charakterystyka badania	Źródło i metodyka wyznaczania wartości użyteczności	Wyniki
Rui 2022 [75]	Ocena opłacalności sintilimabu z CTH w porównaniu z kamrelizumabem z CTH w leczeniu 1. rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niepłaskonabłonkowego NDRP w Chinach.	EORTC QLQ-C30, mapowanie do EQ-5D-5L	Przed progresją: 0,75; Po progresji: 0,59
Chen 2022 [76]	Ocena opłacalności sintilimabu z CTH w porównaniu z PBR+CTH w przypadku miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego NDRP w Chinach.	W analizie podstawowej na podstawie Nafees 2008, w analizie wrażliwości wartości QLQ-C30 z badania ORIENT-12 zmapowane do EQ-5D-5L.	Analiza podstawowa: PFS 0,804, PPS 0,321; Analiza wrażliwości: PFS sintilimab 0,730, PPS sintilimab 0,615; dla PBR wartości dostosowane zgodnie z częstością występowania zdarzeń niepożądanych
Bertranou 2019 [77]	Ocena opłacalności ozymertynybu w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR-T790M, z progresją lub nawrotem po terapii EGFR-TKI.	Wartości EQ-5D na podstawie danych z badań IMPRESS i AURA.	Wartość średnia: PFS 0,805; PPS 0,715 Wyniki AURA2 EQ-5D-5L UK crosswalk: PFS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,812; PPS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,751; PFS z odpowiedzią, CTH 0,781; PFS z odpowiedzią OSI 0,808; PPS z odpowiedzią łącznie 0,751 Wyniki AURA2 EQ-5D-5L UK: PFS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,874; PPS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,821; PFS z odpowiedzią, CTH 0,848; PFS z odpowiedzią OSI 0,870; PPS z odpowiedzią łącznie 0,821 Wyniki IMPRESS EQ-5D-3L UK: PFS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,779; PPS brak odpowiedzi na leczenie łącznie 0,679
Reck 2023 [78]	Badanie RCT CheckMate 9LA NIV+IPI+/-CTH vs CTH; pacjenci z przerzutowym NDRP EGFR/ALK-, 1. linia	EQ-5D-3L, normy brytyjskie Wyniki na podstawie analizy CheckMate 9LA.	Szczegółowe wyniki w postaci graficznej przedstawiono poniżej.
Polyzoi 2022 [79]	Ocena opłacalności NIV+IPI+CTH vs CTH w 1. linii leczenia zaawansowanego NDRP w USA.	EQ-5D-3L Wyniki przeżycia z CheckMate 9LA ekstrapolowano z dłuższymi danymi obserwacyjnymi z CheckMate 227 część 1 (NIV, IPI).	NIV+IPI: PFS 0,797, PPS 0,738 CTH: PFS 0,772, PPS 0,696 Czas do zgonu >52 tyg. 0,813; 27-52 tyg. 0,794; 5-26 tyg. 0,725; ≤4 tyg. 0,566
Huang 2019 [80]	Ocena stosunku korzyści do ryzyka stosowania pembrolizumabu w odniesieniu do przeżycia skorygowanego o jakość u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z ekspresją PD-L1 w leczeniu 1. linii w badaniu KN024 oraz u pacjentów wcześniej leczonych w badaniu KN010.	EQ-5D-3L na podstawie wyników badań KEYNOTE-024 i KEYNOTE-010	KN024 1L NDRP, PD-L1 ≥50%: TOX 0,727; TWiST 0,803; REL 0,716 KN010 2+L: TOX 0,710; TWiST 0,755; REL 0,688 TOX - toksyczność: czas od randomizacji do progresji choroby ze współwystępującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3+; TWiST - czas bez objawów lub toksyczności: czas od randomizacji do progresji choroby bez współwystępujących zdarzeń niepożądanych stopnia 3+; REL - nawrót: czas od progresji choroby do śmierci

Publikacja	Charakterystyka badania	Źródło i metodyka wyznaczania wartości użyteczności	Wyniki
Liu 2023 [81]	Ocena opłacalności tremelimumabu w skojarzeniu z durwalumabem i CTH w porównaniu z CTH u osób z wcześniej nieleczonym przerzutowym NDRP z perspektywy płatnika w USA.	Nafees 2008	Przed progresją: 0,673; Po progresji: 0.473
Chouaid 2013 [40]	Pomiar użyteczności stanu zdrowia reprezentujących indywidualne preferencje dotyczące konkretnych wyników zdrowotnych u pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz ocena parametrów predykcyjnych. W badaniu wzięło udział 263 pacjentów z 25 ośrodków międzynarodowych.	EQ-5D	1L PFS 0,71, PPS 0,67 2L PFS 0,74, PPS 0,59 3/4L PFS 0,62, PPS 0,46 Razem 1-4L PFS 0,70, PPS 0,58, łącznie 0,66
Jang 2010 [82]	Ocena wykonalności konwersji danych QoL na wyniki użyteczności przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EQ-5D u pacjentów z NDRP. W badaniu wzięło udział łącznie 172 pacjentów.	EORTC QLQ-C30 i EQ-5D	CTH: 0,76; PFS po CTH 0,76; PFS bez CTH 0,77; PPS CTH 0,69, PPS ERL 0,77, choroba miejscowo zaawansowana brak aktywnego leczenia 0,75; choroba miejscowo zaawansowana CTH 0,78
Jiang 2019 [83]	Ocena wpływ stanu zdrowia, rodzaju leczenia, toksyczności i zmiennych klinicznych na rzeczywiste wyniki użyteczności u pacjentów z NDRP z mutacjami w receptorze naskórkowego czynnika wzrostu (EGFRm). Uczestnikami (260 pacjentów) byli pacjenci ambulatoryjni w Princess Margaret Cancer Centre, u których w okresie od listopada 2014 r. do lipca 2018 r. stwierdzono zaawansowanego EGFR- NDRP	EQ-5D	PFS w trakcie leczenia CTH lub TKI: 0,803; PFS bez względu na leczenie: 0,795 PPS w trakcie leczenia CTH lub TKI: 0,771; PPS bez względu na leczenie: 0,764
Limwattananon 2018 [84]	Ocena opłacalności (A) stosowania P-CTH u pacjentów bez testowania EGFR oraz (B) u pacjentów testowanych na EGFR, a następnie ocena opłacalności TKI lub P-CTH w zależności od wyników testu wśród pacjentów z NDRP z Tajlandii, zwłaszcza u pacjentów z mutacją receptora z naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR M+).	EQ-5D, badanie wśród 135 pacjentów hospitalizowanych z powodu NDRP.	PFS 0,68; PPS 0,32
NICE TA536 [85]	Ocena opłacalności alektynibu w porównaniu z kryzotynibem u osób z nieleczonym ALK+ zaawansowanym NDRP.	EQ-5D Model mieszany na danych z badania ALEX	PFS 0,814; PPS 0,725

Wykres 24.
Szczegółowe wyniki badania Reck 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]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[				

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

