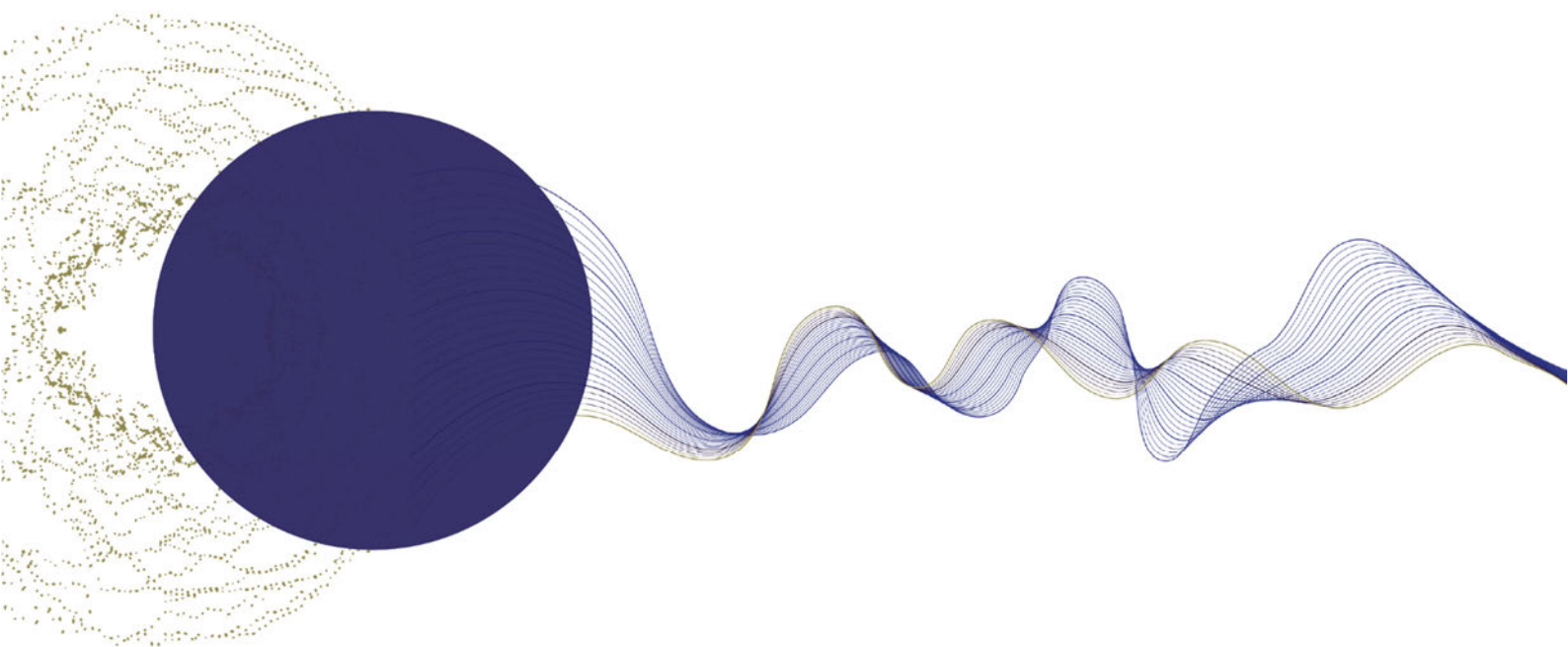
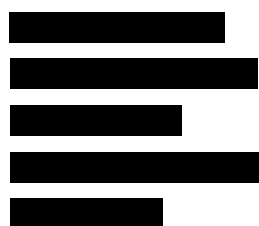




ANALIZA EKONOMICZNA

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

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.423.1.46.2025.2.MRd 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

[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	19
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	51
3.4. Zużycie zasobów	52
3.5. Użyteczności stanów zdrowia	63
3.6. Koszty	66
4. Wyniki	81
4.1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	81
4.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	85
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	86
5.1. Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH	86
5.2. Porównanie TIS + PMX + P vs PBR	89
5.3. Porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO	93
5.4. Porównanie TIS + PMX + P vs CEM	97
6. Analiza wrażliwości	102
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	102
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	104
7. Walidacja	114

7.1.	Walidacja wewnętrzna	114
7.2.	Walidacja konwergencji	114
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	116
8.	Podsumowanie i wnioski.....	117
9.	Ograniczenia.....	120
10.	Dyskusja.....	121
11.	Bibliografia	123
12.	Spis elementów	131
13.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	137
Aneks A.....		139
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	139
A.2.	Koszty jednostkowe leków.....	168
A.3.	Porównanie kosztów schematów chemioterapii dwulekowych	183
A.4.	Porównanie kosztów winorelbiny	186
A.5.	Strategie wyszukiwania	186
A.6.	Odnalezione analizy ekonomiczne	193
A.7.	Odnalezione dane dotyczące użyteczności	194

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
ETO	Etopozyd
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
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>)
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 z grupą kontrolną (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)
VIN	Winorelbina

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (Tevimbra®) w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Analizę ekonomiczną 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 NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P). Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- pembrolizumab (PBR) w monoterapii,
- atezolizumab (ATEZO) w monoterapii,
- cemiplimab (CEM) w monoterapii,
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem lub paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P),
- standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z poniższych leków: pemetreksed, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, winorelbina, etopozyd.

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, progu opłacalności), wprowadzenia polskich danych kosztowych oraz o zużyciu zasobów, a także uzupełnienia arkuszy wynikowych (m.in. ceny progowe). Dane dotyczące efektywności TIS + PMX + P oraz komparatorów określono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, w której

efektywność względną analizowanych interwencji określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania RATIONALE-304 oraz wyników porównania pośredniego. 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).

[REDACTED]

[REDACTED]

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)

Wyniki zdrowotne

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [] dla TIS + PMX + P (w tym [] to koszt TIS) oraz [] dla P-CTH.

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

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

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

W przyjętym horyzoncie czasowym wartości cen zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) dla porównania TIS + PMX + P jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [].

Porównanie TIS + PMX + P vs immunoterapia

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [] dla TIS + PMX + P (w tym [] to koszt TIS), [] dla PBR, [] dla ATEZO oraz [] dla CEM. Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi [] dla porównania z PBR, [] dla porównania z ATEZO oraz [] dla porównania z CEM.

Oszacowane wartości współczynnika ICUR wynoszą: [] dla porównania z PBR, [] dla porównania z ATEZO, [] dla porównania z CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Oszacowana wartość współczynnika ICER dla porównania z PBR wynosi [] i znajduje się poniżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Oszacowana wartość współczynnika ICER wynosi: [] dla porównania z ATEZO, [] dla CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł).

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICUR jest równa założonemu progowi opłacalności, wynosi [] dla porównania z PBR, [] dla porównania z AZTEO oraz [] dla porównania z CEM.

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICER jest równa założonemu progowi opłacalności, wynosi [] dla porównania z PBR, [] dla porównania z ATEZO oraz [] dla porównania z CEM.

Porównanie TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P

Roczny koszt terapii za pomocą TIS + PMX + P wynosi [] (w tym [] to koszt TIS), natomiast za pomocą CEM + PMX/PAC + P wynosi []. Terapia TIS + PMX + P jest droższa niż terapia CEM + PMX/PAC + P. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem TIS + PMX + P i CEM + PMX/PAC + P wynosi []. Cena zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której koszty terapii TIS + PMX + P oraz CEM + PMX/PAC + P są równe wynosi [].

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS + PMX + P przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH. Mimo wyższych kosztów TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania wynosi [REDACTED], czyli poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z P-CTH i zostały potwierdzone w ramach wszystkich jednokierunkowych analizach wrażliwości.

W porównaniu z PBR, ATEZO oraz CEM zastosowanie terapii TIS + PMX + P wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, 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 + PMX + P generuje wyższe koszty niż terapia CEM + PMX/PAC + P.

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®) w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, 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 pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny (TIS + PMX + P), w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3].

KOMPARATORY

Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- pembrolizumab (PBR) w monoterapii,
- atezolizumab (ATEZO) w monoterapii,
- cemiplimab (CEM) w monoterapii,
- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksesem lub paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P),
- standardowa dwulekowa chemioterapia oparta o pochodną platyny (P-CTH), która obejmuje pochodną platyny (karboplatinę lub cisplatinę) oraz jeden z poniższych leków:
 - pemetreksed,
 - paklitaksel,
 - docetaksel,

- gemcytabina,
- winorelbina,
- etopozyd.

PUNKTY KOŃCOWE

Dla porównań TIS + PMX + P z PBR w monoterapii, ATEZO w monoterapii, CEM w monoterapii oraz 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 porównania TIS + PMX + P z CEM + PMX/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-304) umożliwiające bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TIS + PMX + P z P-CTH. Wyniki porównania bezpośredniego wskazują, że leczenie TIS + PMX + P w populacji pacjentów z nieplaskonabłonkowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ wiązało się z istotnie statystycznie przewagą nad P-CTH wyrażoną HR (hazard względny, ang. *hazard ratio*) w odniesieniu do:

- przeżycia całkowitego (HR [REDACTED])
- przeżycia wolnego od progresji (HR [REDACTED])

Ponadto w ramach analizy klinicznej [2] przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5] analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z ww. rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej [2] zidentyfikowano badanie randomizowane RATIONALE-304 porównujące bezpośrednio terapię TIS + PMX + P z P-CTH oraz dowodzące wyższości interwencji ocenianej TIS + PMX + P nad P-CTH. 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 [6].

[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 [5], 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 + PMX + P vs PBR, ATEZO, CEM oraz 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.

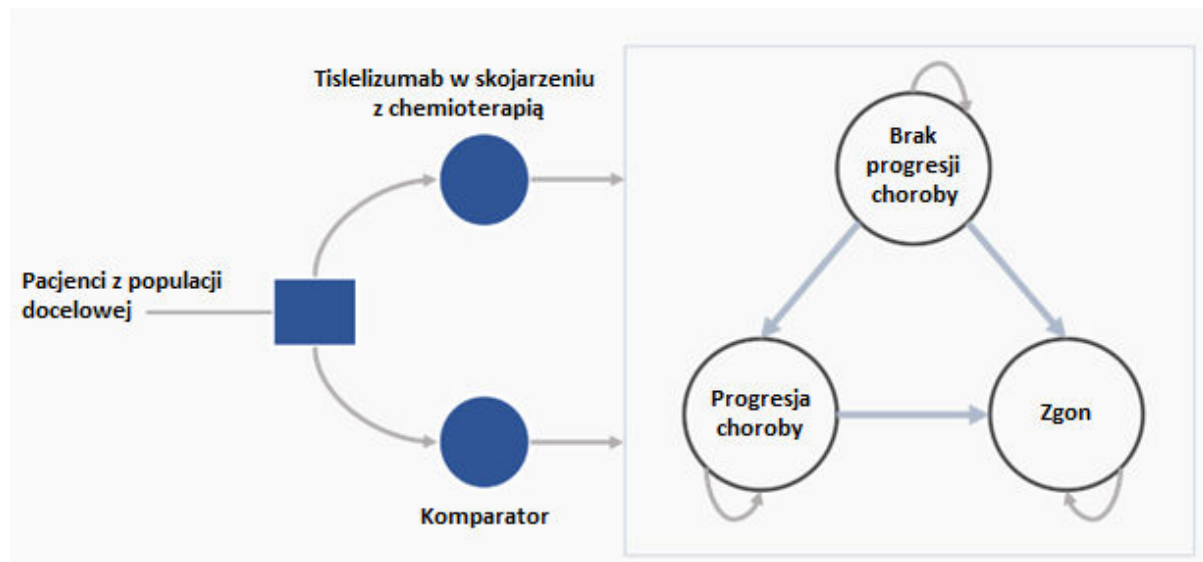
Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft Excel. Jest to model analityczno-decyzyjny oparty na podejściu czasu podzielonego (PSM, ang. *partitioned survival model*) ze stanami zdrowia zdefiniowanymi zgodnie z szacunkami przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. *progression free survival*) 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 wchodzą 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 + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P – analiza minimalizacji kosztów



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP o typie nieplaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest tislelizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (TIS + PMX + P), w schemacie dawkowania zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3].

Rozważanymi komparatorami dla terapii tislelizumabem są:

- pembrolizumab (PBR) w monoterapii,
- atezolizumab (ATEZO) w monoterapii,
- cemiplimab (CEM) w monoterapii,

- cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem lub paklitakselem i pochodną platyny (CEM + PMX/PAC + P),
- 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, pemetreksed, 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 [5], 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 dożywności (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 dożywności 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 dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim 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 dożywotni 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. 3.4.4, 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 [5].

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-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (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 parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej,

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)

wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;

- 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 początkowej populacji,
- rozkładów krzywych OS, PFS oraz ToT,
- dawkowania leków (KAR, PBR oraz ATEZO),
- udziału schematów chemioterapii stosowanych w ramieniu interwencji i komparatora,
- uwzględnienia RDI,
- rozkładu leków stosowanych w kolejnej linii leczenia,
- użyteczności.

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

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-304 dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [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-304, pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w badaniu ^a	110
Średni wiek [lata]	[REDACTED]
Odsetek mężczyzn	[REDACTED]

a) suma pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z ramion TIS + PMX + P oraz P-CTH

Na podstawie danych z badania RATIONALE-304 dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ [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-304, pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$

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

a) suma pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ z ramion TIS + PMX + P oraz P-CTH

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

Należy zauważyć, że 100% pacjentów z populacji badania RATIONALE-304 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-304, 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-304 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-304 [9], populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%
Odsetek mężczyzn	██████	
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-304 [9], populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 50%
Odsetek mężczyzn	■	
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]	78,72	Średnia na podstawie danych dla kobiet i mężczyzn ważona rozkładem płci
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,94	

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. TIS + PMX + P vs P-CTH

3.2.1.1. ŹRÓDŁA DANYCH

Efektywność TIS + PMX + P oraz P-CTH przyjęto na podstawie danych z badania RATIONALE-304 zawartych w modelu globalnym [7]. Skuteczność została określona przez krzywe:

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

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

Badanie kliniczne RATIONALE-304 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, zaprojektowane w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stadium IIIB lub IV. Do badania włączono 320 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej TIS + PMX + P lub P-CTH. Badanie przeprowadzono w 47 ośrodkach w Chinach, przy czym pierwszy pacjent otrzymał dawkę 24 lipca 2018 r., a ostatni pacjent ukończył badanie 26 kwietnia 2023 r. Ostateczną datą blokady bazy danych badania był 5 czerwca 2023 roku.

Ekstrapolacja OS, PFS i ToT dla ramienia TIS i ramion chemioterapii 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 sklepanych. Modele sklepane 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-304. Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszej analizie uwzględniono dopasowania do krzywych dla podgrupy pacjentów z badania RATIONALE-304 z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$. W analizie uwzględniono niezależne dopasowanie krzywych w ramieniu TIS + PMX + P i ramieniu P-CTH.

Do oceny dopasowania modelu do obserwowanych danych wykorzystano miary statystyczne, takie jak współczynnik zgodności dopasowania – współczynnika AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) oraz współczynnika 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.

3.2.1.2. PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

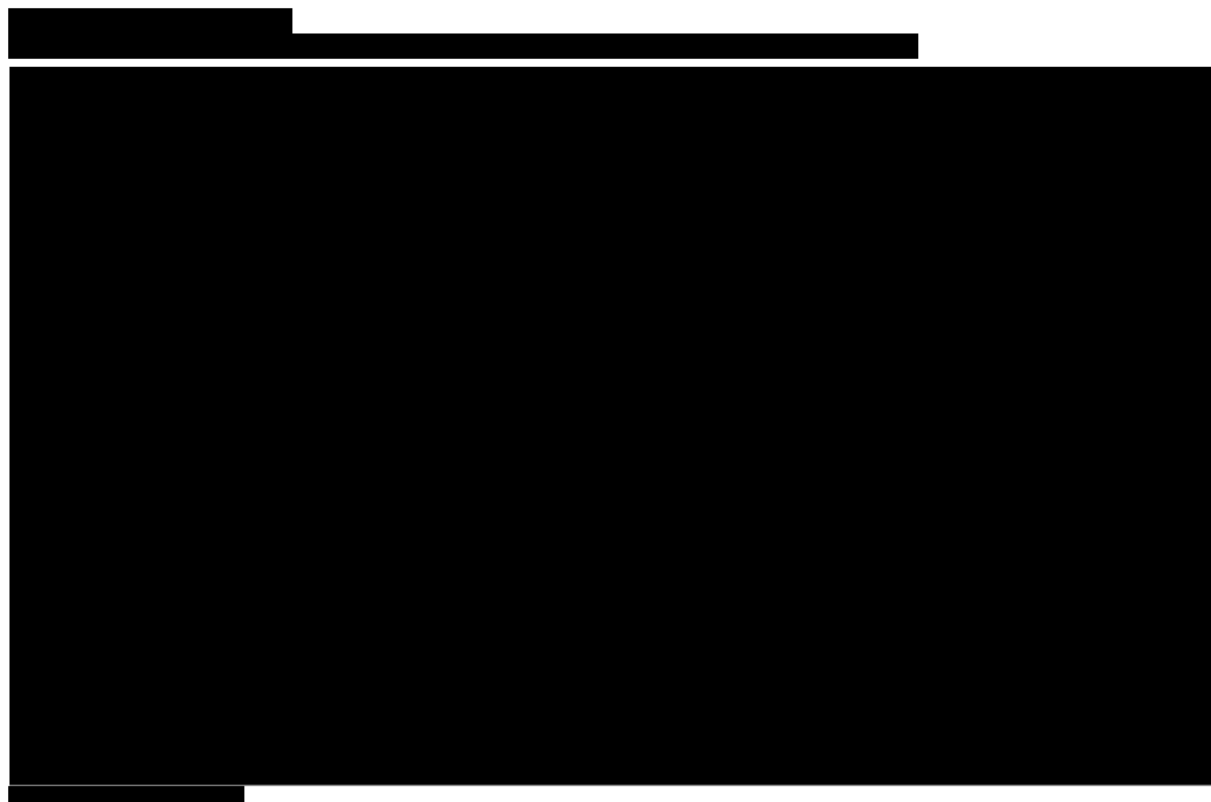
TIS + PMX + P

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

Tabela 9.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu TIS + PMX + P

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	525,1	527,4
Gompertza	527,0	531,6
Log-logistyczny	523,6	528,2
Lognormalny	521,0	525,6
Weibulla	526,4	531,0
Gamma	525,8	530,5
Uogólniony gamma	520,4	527,3
Sklejany z 1 węzłem – szanse	520,3	527,2
Sklejany z 1 węzłem – hazard	520,2	527,1
Sklejany z 1 węzłem – normalny	520,0	526,9
Sklejany z 2 węzłami – szanse	521,9	531,1
Sklejany z 2 węzłami – hazard	521,7	530,9
Sklejany z 2 węzłami – normalny	522,1	531,3

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu TIS + PMX + P oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne oraz krzywe sklejane



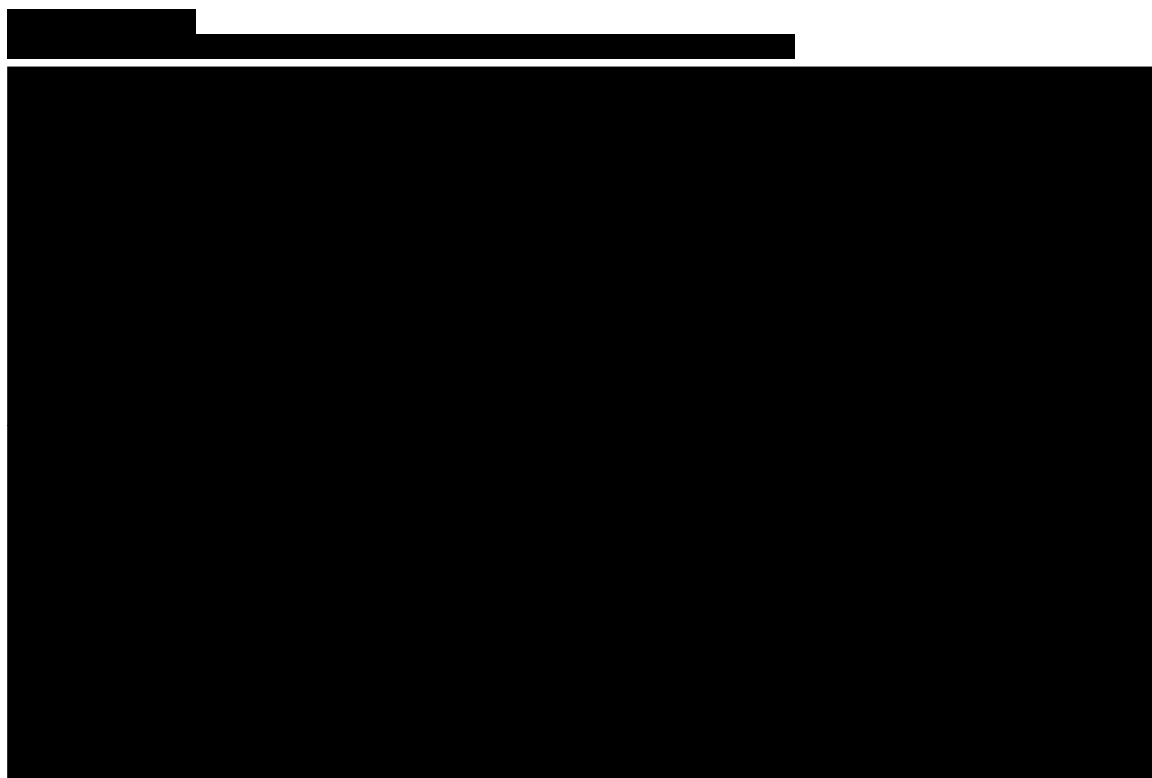
P-CTH

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do OS dla P-CTH. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklejanych [7] (Tabela 10).

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

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	309,7	311,3
Gompertza	307,9	311,0
Log-logistyczny	306,2	309,4
Lognormalny	305,2	308,4
Weibulla	311,4	314,6
Gamma	311,7	314,9
Uogólniony gamma	304,4	309,2
Sklejany z 1 węzłem – szanse	306,1	310,9
Sklejany z 1 węzłem – hazard	307,1	311,9
Sklejany z 1 węzłem – normalny	305,4	310,2
Sklejany z 2 węzłami – szanse	305,7	312,0
Sklejany z 2 węzłami – hazard	307,3	313,6
Sklejany z 2 węzłami – normalny	306,0	312,3

Na poniższym wykresie zestawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu P - CTH oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne [REDACTED]).



[REDACTED]



[REDACTED]

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramieniu P-CTH w modelu globalnym zalecany jest wybór krzywej Weibulla zgodnie z wyborem dla populacji ogólnej 1L NSCLC. Krzywa Weibulla w populacji PD-L1 $\geq 50\%$ nie jest wizualnie dobrze dopasowana do krzywej Kaplana-Meiera, dlatego odstąpiono od jej wyboru. W analizie podstawowej uwzględniono krzywą lognormalną, która jest dobrze dopasowana wizualnie do danych. Krzywa ta charakteryzuje się również bardzo dobrym dopasowaniem statystycznym (drugi AIC oraz najniższy BIC). Dodatkowo wybór modelu lognormalnego będzie spójny z wyborem krzywej OS w ramieniu TIS + PMX + P. Dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano model gamma uogólniony oraz gamma, analogicznie jak w ramieniu TIS + PMX + P.

Tabela 12.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite

Scenariusz	TIS + PMX + P	P-CTH
Analiza podstawowa	Lognormalny	Lognormalny
Scenariusz OS_1	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma
Scenariusz OS_2	Gamma	Gamma

3.2.1.3. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS)

TIS + PMX + P

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do PFS dla TIS + PMX + P. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklejanych (Tabela 13) [7].

Tabela 13.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PMX + P

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	491,3	493,6
Gompertza	489,2	493,8
Log-logistyczny	488,4	493,0
Lognormalny	487,7	492,4
Weibulla	492,8	497,4
Gamma	493,2	497,8
Uogólniony gamma	489,5	496,4
Sklejany z 1 węzłem – szanse	488,6	495,5
Sklejany z 1 węzłem – hazard	488,7	495,6
Sklejany z 1 węzłem – normalny	489,6	496,5
Sklejany z 2 węzłami – szanse	487,9	497,1
Sklejany z 2 węzłami – hazard	487,9	497,1
Sklejany z 2 węzłami – normalny	487,8	497,0

Na poniższych wykresach zestawiono krzywą Kapłana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PMX + P oraz dopasowane do niej krzywe parametryczne i krzywe sklejane

[REDACTED]

[REDACTED]

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 14).

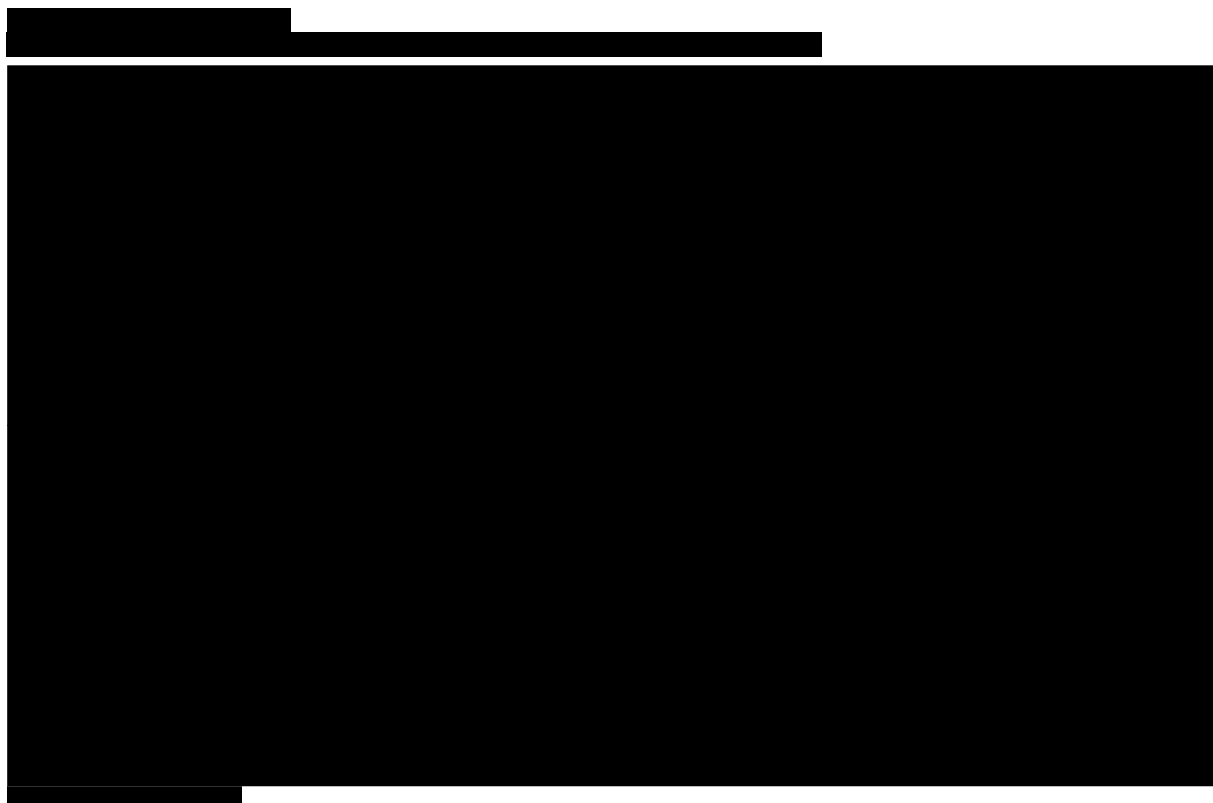
Tabela 14.
Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu P-CTH

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	226,3	227,9
Gompertza	228,1	231,3
Log-logistyczny	223,8	227,0
Lognormalny	222,1	225,2
Weibulla	226,3	229,5
Gamma	225,2	228,3
Uogólniony gamma	223,8	228,5
Sklejany z 1 węzłem – szanse	225,8	230,5
Sklejany z 1 węzłem – hazard	225,3	230,1
Sklejany z 1 węzłem – normalny	224,0	228,8
Sklejany z 2 węzłami – szanse	226,8	233,2
Sklejany z 2 węzłami – hazard	226,8	233,1
Sklejany z 2 węzłami – normalny	225,4	231,8

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 (

■





PODSUMOWANIE

W ramieniu TIS + PMX + P model lognormalny ma najniższe wartości AIC (487,7) i BIC (492,4) spośród testowanych modeli, co wskazuje, że ten rozkład najlepiej odzwierciedla dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z $PD-L1 \geq 50\%$. Ocena wizualna również wskazuje na dobre dopasowanie.

Autorzy modelu globalnego w populacji ogólnej NDRP wskazali model sklepany z 1 węzłem – hazard jako najbardziej odpowiedni do ekstrapolacji krzywej PFS w ramieniu TIS + PMX + P. Model ten ma najniższy BIC i konkurencyjny AIC w populacji ogólnej [7]. Spójnie z wyborem w populacji ogólnej krzywa sklejana z 1 węzłem została wybrana do modelowania PFS w omawianym ramieniu w populacji $PD-L1 \geq 50\%$. Ze względu na fakt, że model lognormalny jest prostszy oraz lepiej dopasowany statystycznie do danych surowych, zasadne jest się przyjęcie innej funkcji w populacji $PD-L1 \geq 50\%$. W związku z tym model lognormalny został uwzględniony w ramach analizy podstawowej.

W analizie wrażliwości przetestowano model z 1 węzłem sklepany – hazard, który został wybrany jako w analizie podstawowej w modelu globalnym. Dodatkowo uwzględniono model wykładniczy, który pod względem wizualnym jest najmniej optymistyczny.

Autorzy modelu globalnego w ramieniu P-CTH w populacji ogólnej NDRP wskazali model lognormalny jako najbardziej odpowiedni do ekstrapolacji krzywej PFS w ramieniu P-CTH [7]. Na bazie wyboru w populacji ogólnej krzywa lognormalna została również uwzględniona w populacji $PD-L1 \geq 50\%$. Model ten ma najniższy AIC i BIC w populacji pacjentów z ekspresją $PD-L1 \geq 50\%$. Ocena wizualna również

wskazuje na dobre dopasowanie. Dodatkowo wybór rozkładu lognormalnego w ramieniu P-CTH będzie spójny z wyborem modelu w populacji TIS + PMX + P. Zatem wybór modelu log-normalnego w ramieniu P-CTH jest uzasadniony.

W analizie wrażliwości przetestowano model z 1 węzłem sklepany – hazard oraz model wykładniczy, analogicznie jak w ramieniu TIS + PMX + P.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dopasowania oraz modele testowane w ramach analiz wrażliwości (Tabela 15).

Tabela 15.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji

Scenariusz	TIS + PMX + P	P-CTH
Analiza podstawowa	Lognormalny	Lognormalny
Scenariusz PFS_1	Model sklepany 1-węzłowy - hazard	Model sklepany 1-węzłowy - hazard
Scenariusz PFS_2	Wykładniczy	Wykładniczy

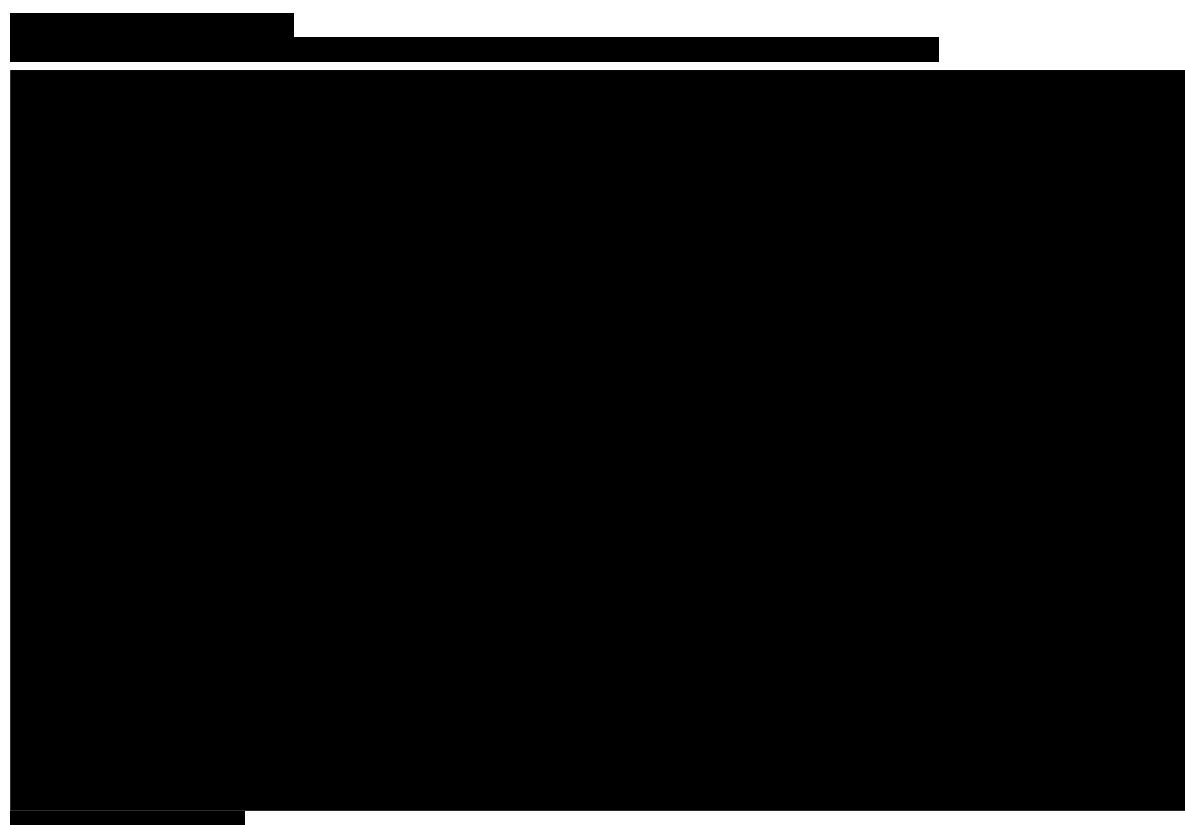
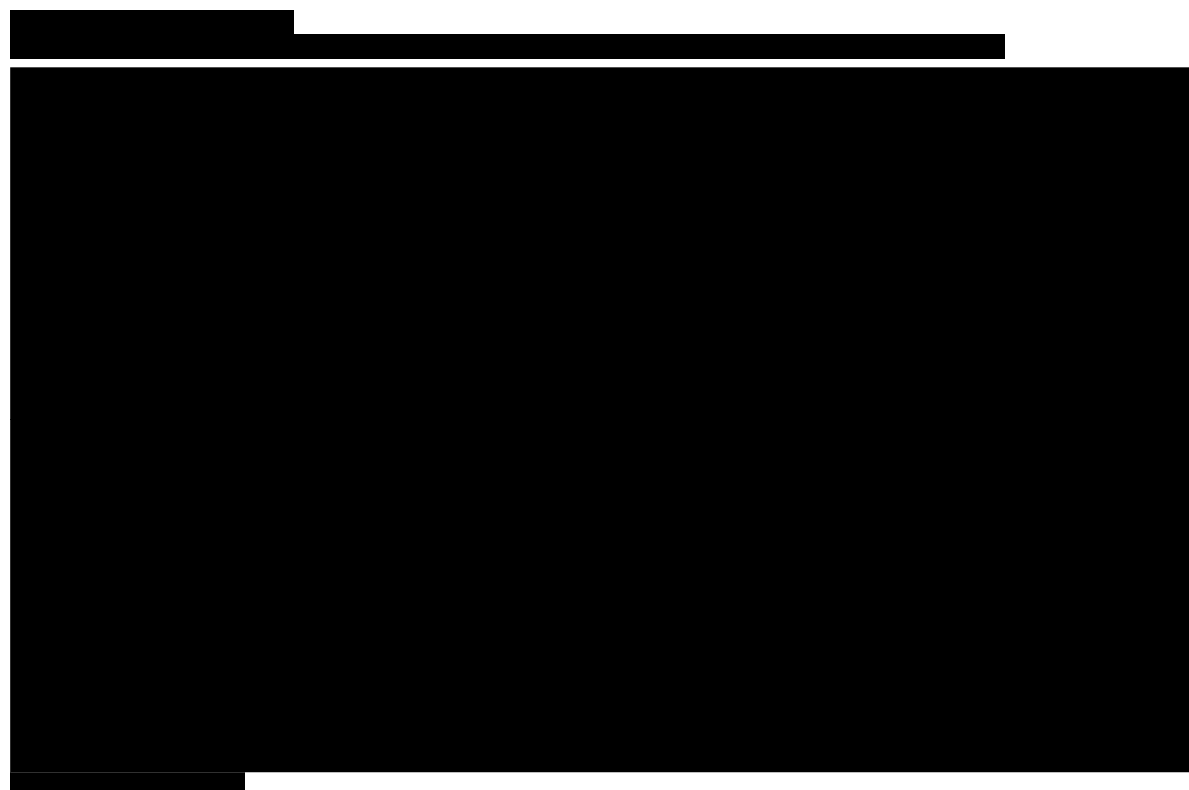
3.2.1.4. CZAS TRWANIA LECZENIA (TOT)

TIS + PMX + P

Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla TIS + PMX + P. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 16) [7].

Tabela 16.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu TIS + PMX + P

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	806,1	808,4
Gompertza	803,5	808,1
Log-logistyczny	817,4	822,0
Log-normalny	816,1	820,7
Weibulla	806,1	810,7
Gamma	806,5	811,2
Uogólniony gamma	795,2	802,1
Sklejany z 1 węzłem – szanse	817,3	824,2
Sklejany z 1 węzłem – hazard	808,1	815,0
Sklejany z 1 węzłem – normalny	812,4	819,3
Sklejany z 2 węzłami – szanse	812,4	821,6
Sklejany z 2 węzłami – hazard	803,8	813,1
Sklejany z 2 węzłami – normalny	809,9	819,1



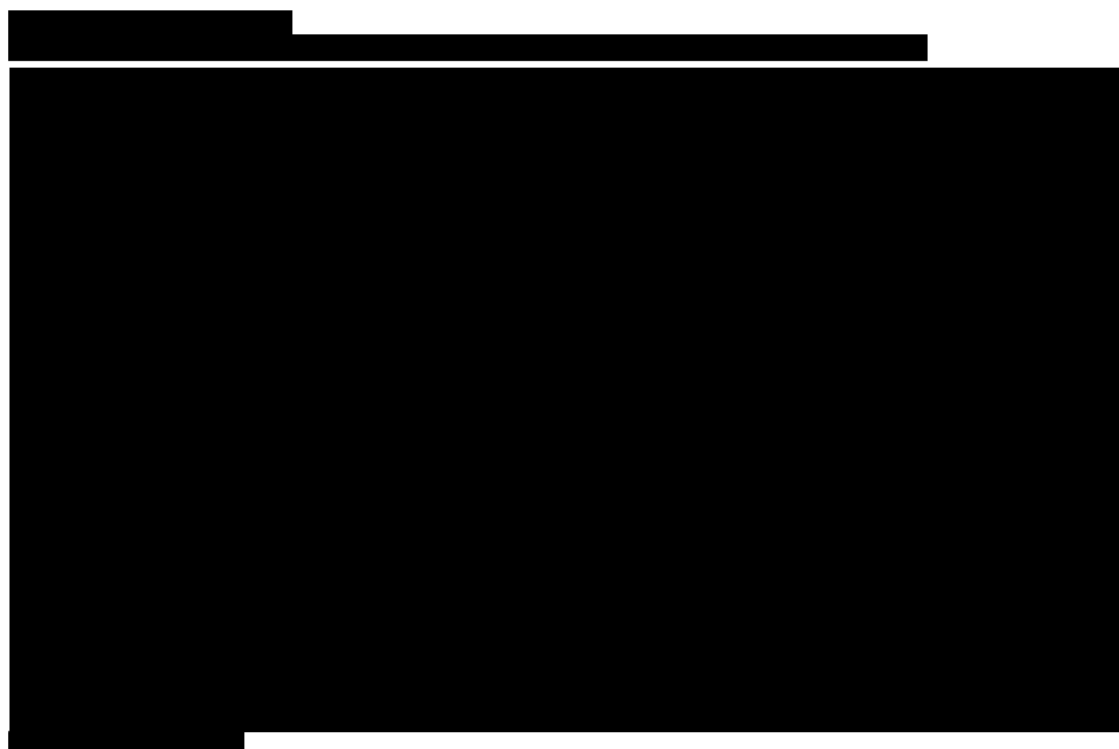
P-CTH

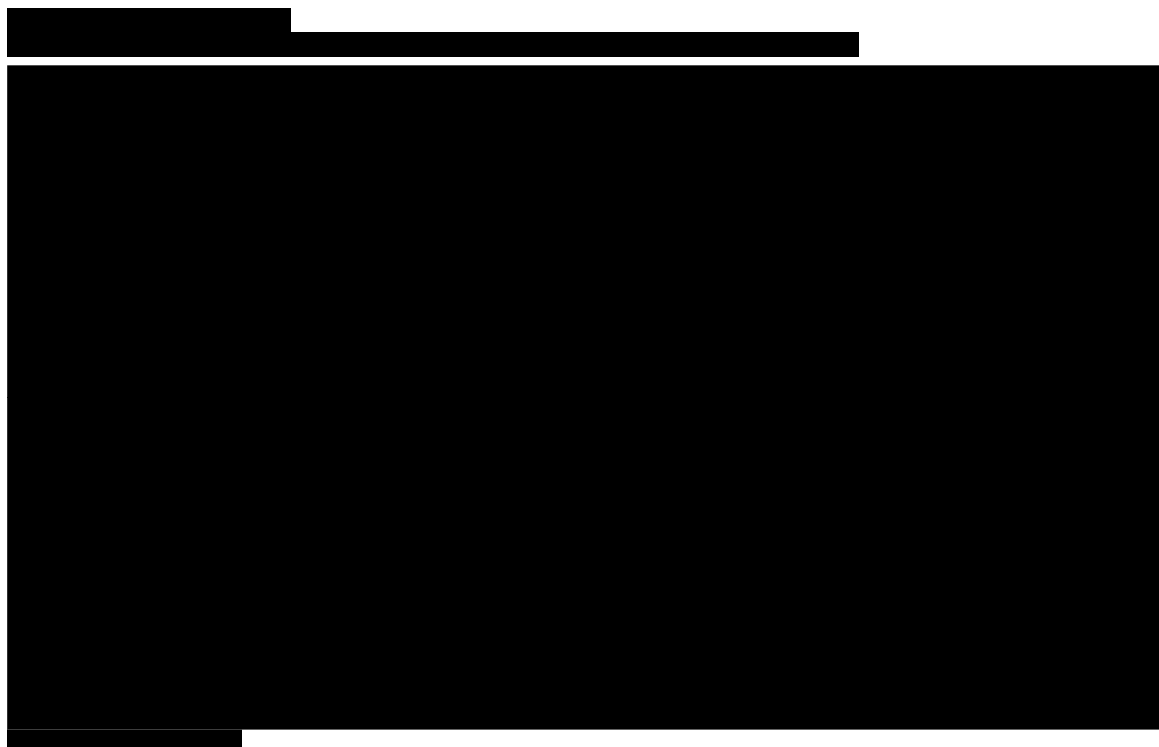
Poniżej zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z funkcji parametrycznych dopasowanych do ToT dla P-CTH. Dodatkowo autorzy oryginalnego modelu uwzględnili sześć modeli sklepanych (Tabela 17).

Tabela 17.
Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu P-CTH

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	287,2	288,8
Gompertza	287,8	291,0
Log-logistyczny	283,5	286,7
Log-normalny	280,8	284,0
Weibulla	285,6	288,8
Gamma	284,2	287,4
Uogólniony gamma	282,3	287,1
Sklejany z 1 węzłem – szanse	285,4	290,2
Sklejany z 1 węzłem – hazard	284,1	288,9
Sklejany z 1 węzłem – normalny	282,6	287,3
Sklejany z 2 węzłami – szanse	284,5	290,8
Sklejany z 2 węzłami – hazard	283,9	290,2
Sklejany z 2 węzłami – normalny	282,3	288,7

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





PODSUMOWANIE

Ocena wizualna wskazuje, że żaden z modeli parametrycznych oraz modeli sklepanych nie odzwierciedla dobrze krzywej ToT w ramieniu TIS + PMX + P. W niniejszej analizie zastosowano podejście polegające na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji z badania RATIONALE-304 (██████████) a następnie krzywej modelowanej, tak aby zwiększyć dokładność szacunków poprzez wykorzystanie wszystkich dostępnych danych. W analizie podstawowej krzywą modelowaną wybrano rozkład lognormalny, taki sam jaki został wybrano do modelowania krzywej PFS. W ramach analiz wrażliwości przetestowano skrajne krzywe – log-logistyczną, najbardziej optymistyczną oraz Gompertza – krzywą najbardziej pesymistyczną. Jako że krzywa Kaplana-Meiera obejmuje prawie całkowity czas leczenia TIS + PMX + P (na końcu krzywej pozostaje ██████ pacjentów) wybór modelu ekstrapolacji pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.

W ramieniu P-CTH, podobnie jak w ramieniu TIS + PMX + P, wykorzystano podejście polegające na wykorzystaniu krzywych Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji z badania RATIONALE-304 (██████████) a następnie krzywej modelowanej, tak aby zwiększyć dokładność szacunków poprzez wykorzystanie wszystkich dostępnych danych. W analizie podstawowej krzywą modelowaną wybrano rozkład lognormalny, taki sam jaki został wybrano do modelowania krzywej PFS. W ramach analizy wrażliwości przetestowano rozkład lognormalny w pełnym horyzoncie czasowym analizy (bez uwzględnienia krzywej Kaplana-Meiera), który jest najlepiej dopasowany pod względem AIC i BIC.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dopasowania oraz modele testowane w ramach analiz wrażliwości (Tabela 18).

Tabela 18.

Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia

Scenariusz	TIS + PMX + P	P-CTH
Analiza podstawowa	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny
Scenariusz ToT_1	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład log-logistyczny	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny
Scenariusz ToT_2	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład Gompertza	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny
Scenariusz ToT_3	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny	Lognormalny

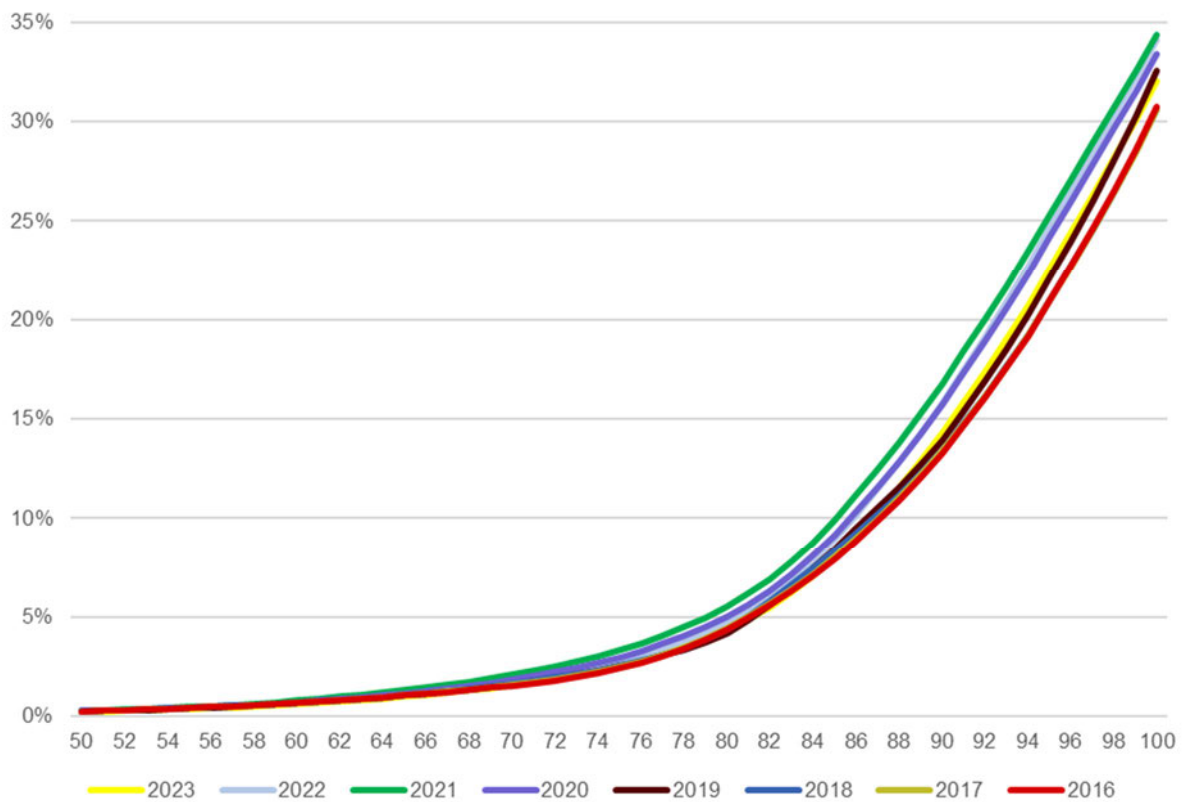
Opisany czas trwania leczenia dotyczy stosowania tislelizumabu i pemetreksedu, zgodnie z zasadami prowadzenia terapii tymi lekami (do progresji choroby). W analizie uwzględniono ograniczenie czasu trwania terapii cisplatyną oraz karboplatiną do maksymalnie 6 cykli chemioterapii (18 tygodni leczenia) zgodnie z badaniem RATIONALE-304 [14] oraz aktualną praktyką kliniczną w tym zakresie [15].

3.2.1.5. ŚMIERTELNOŚĆ OGÓLNA

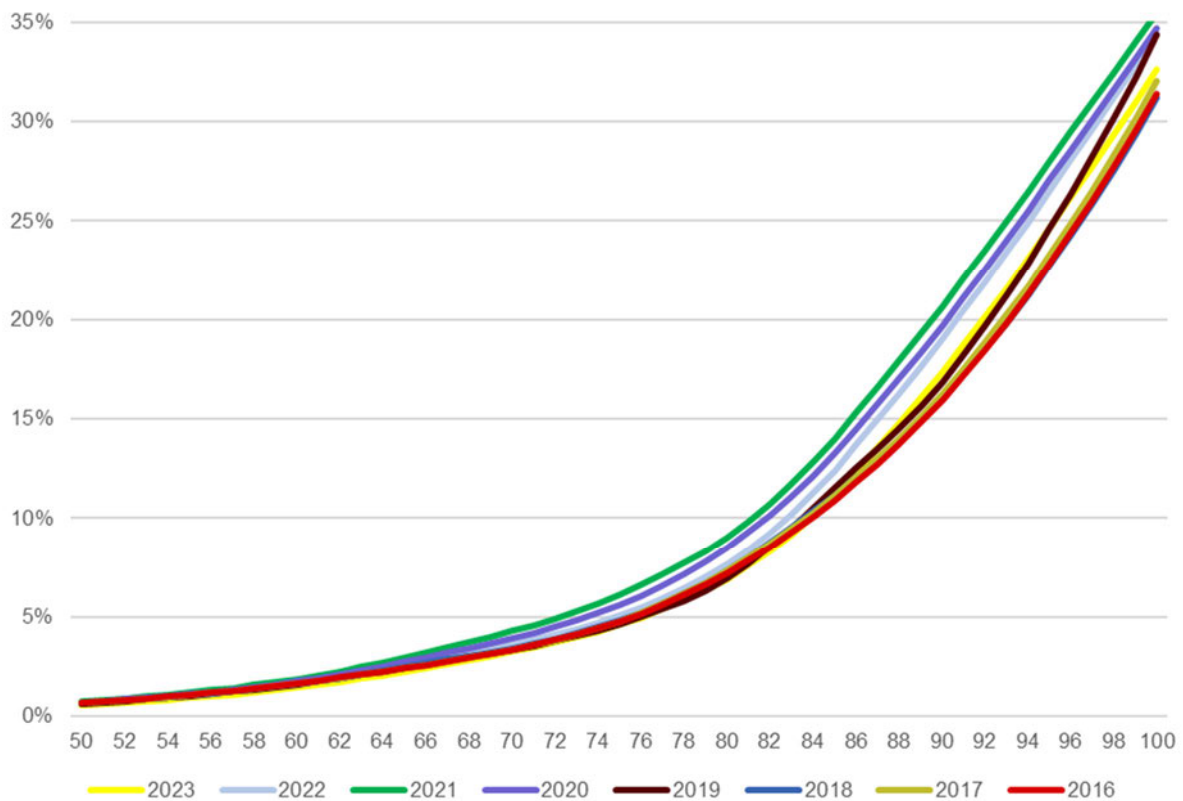
Biorąc pod uwagę wiek pacjentów populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy analizy (por. rozdz. 2.6) w analizie przeprowadzono dostosowanie parametrycznych krzywych OS i PFS opisane w poprzednich rozdziałach. W tym celu założono, że w każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przeżycia, prawdopodobieństwo 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 [16].

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 [16] (Tabela 19).

Tabela 19.
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%
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%

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
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%			

3.2.1.6. ZANIKANIE EFEKTU TERAPEUTYCZNEGO TIS

W analizie podstawowej, podobnie jak w modelu oryginalnym [7], nie uwzględniono procesu zanikania efektu terapeutycznego tislelizumabu dla uwzględnionych krzywych parametrycznych PFS i OS. Dane kliniczne z badania RATIONALE-304 potwierdzają trwałe korzyści z leczenia TIS + PMX + P dla kluczowych punktów końcowych. Aktualne dowody kliniczne potwierdzają trwałą skuteczność inhibitorów PD-L1, w tym tislelizumabu, 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 [17].

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 [18]. 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 [19, 20].

Na podstawie obecnych dowodów klinicznych i długoterminowych badań obserwacyjnych brak uwzględnienia efektu zaniku leczenia w analizie jest uzasadniony. Utrzymująca się skuteczność i trwałe wskaźniki odpowiedzi obserwowane w badaniach klinicznych i długoterminowych badaniach

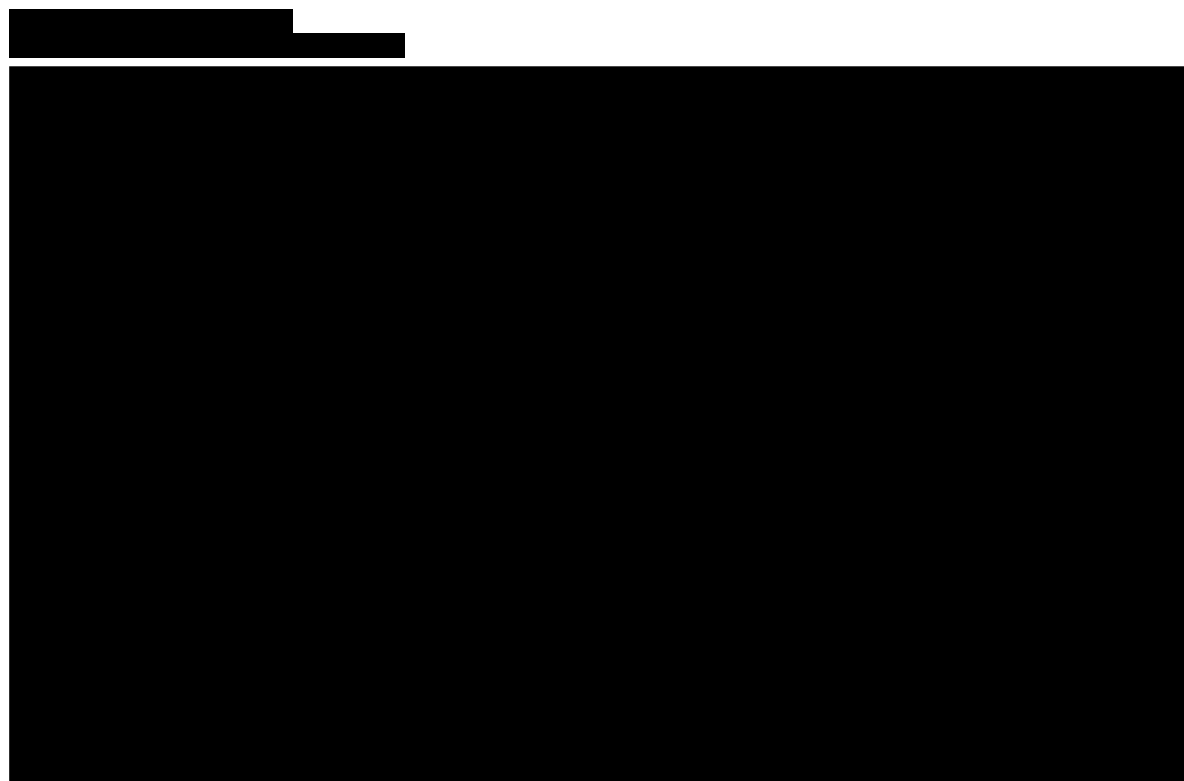
potwierdziły zasadność takiego podejścia, gwarantując, że wykorzystany model ekonomiczny odzwierciedla rzeczywiste długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1.

3.2.1.7. 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.



3.2.2. TIS + PMX + P vs PBR

Skuteczność pembrolizumabu oszacowano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego, którego wyniki przedstawiono w przeprowadzanej analizie klinicznej [2]. Wyniki porównania w postaci współczynników HR dla PFS oraz OS zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs PBR

Punkt końcowy	HR [95% CI]
OS	
PFS	

Współczynniki HR zastosowano do uprzednio oszacowanych krzywych OS i PFS dla TIS + PMX + P przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2 i 3.2.1.3, celem otrzymania odpowiednich krzywych dla PBR.

Ze względu na brak danych ToT dla PBR, w porównaniu TIS + PMX + P vs PBR przyjęto założenie, że leczenie w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora trwa do momentu progresji choroby, zgodnie z krzywymi PFS. W ramach scenariusza ToT_1 analizy wrażliwości dla TIS + PMX + P uwzględniono krzywą ToT, przyjmując jej rozkład jak w rozdziale 3.2.1.4.

3.2.3. TIS + PMX + P vs ATEZO

Skuteczność atezolizumabu oszacowano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego, którego wyniki przedstawiono w przeprowadzanej analizie klinicznej [2]. Wyniki porównania w postaci współczynników HR dla PFS oraz OS zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 21.
Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs ATEZO

Punkt końcowy	HR [95% CI]
OS	
PFS	

Współczynniki HR zastosowano do uprzednio oszacowanych krzywych OS i PFS dla TIS + PMX + P przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2 i 3.2.1.3, celem otrzymania odpowiednich krzywych dla ATEZO.

Ze względu na brak danych ToT dla ATEZO, w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO przyjęto założenie, że leczenie w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora trwa do momentu progresji

choroby. W ramach scenariusza ToT_1 analizy wrażliwości dla TIS + PMX + P uwzględniono krzywą ToT, przyjmując jej rozkład jak w rozdziale 3.2.1.4

3.2.4. TIS + PMX + P vs CEM

Skuteczność cemiplimabu oszacowano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego, którego wyniki przedstawiono w przeprowadzanej analizie klinicznej [2]. Wyniki porównania w postaci współczynników HR dla PFS oraz OS zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 22.
Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM

Punkt końcowy	HR [95% CI]
OS	
PFS	

Współczynniki HR zastosowano do uprzednio oszacowanych krzywych OS i PFS dla TIS + PMX + P przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2 i 3.2.1.3, celem otrzymania odpowiednich krzywych dla CEM

Ze względu na brak danych ToT dla CEM w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM przyjęto założenie, że leczenie w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora trwa do momentu progresji choroby, zgodnie z krzywymi PFS. W ramach scenariusza ToT_1 analizy wrażliwości dla TIS + PMX + P uwzględniono krzywą ToT, przyjmując jej rozkład jak w rozdziale 3.2.1.4.

3.2.5. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie założenia dotyczące efektywności wraz z testowanymi analizami wrażliwości.

Tabela 23.
Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie

Parametr	Scenariusz	TIS + PMX + P	P-CTH	PBR/ATEZO/CEM
OS	Analiza podstawowa	Lognormalny	Lognormalny	HR
	Scenariusz OS_1	Uogólniony gamma	Uogólniony gamma	
	Scenariusz OS_2	Gamma	Gamma	
PFS	Analiza podstawowa	Lognormalny	Lognormalny	HR
	Scenariusz PFS_1	Model sklepany 1-węzłowy - hazard	Model sklepany 1-węzłowy - hazard	
	Scenariusz PFS_2	Wykładniczy	Wykładniczy	
OS i PFS dla PBR, ATEZO, CEM	Analiza podstawowa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
	OS_PFS_NS	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
ToT – porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH	Analiza podstawowa	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Nie dotyczy
	Scenariusz ToT_1	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model log-logistyczny	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Nie dotyczy
	Scenariusz ToT_2	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model Gompertza	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Nie dotyczy
	Scenariusz ToT_3	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Lognormalny	Nie dotyczy
ToT – porównanie TIS + PMX + P vs PBR/ATEZO/CEM	Analiza podstawowa	Leczenie do progresji	Nie dotyczy	Leczenie do progresji
	Scenariusz ToT_1	Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + model lognormalny	Nie dotyczy	Leczenie do progresji

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 co najmniej jednej z analizowanych interwencji (TIS + PMX + P, P-CTH, PBR, ATEZO lub CEM).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 24). 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 24.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	TIS + PMX + P	P-CTH	PBR ^a	ATEZO	CEM
Niedokrwistość	33/222 (15%)	13/110 (12%)	24/790 (3%)	5/286 (2%)	12/355 (3%)
Leukopenia	24/222 (11%)	12/110 (11%)	0/790 (0%)	1/286 (<1%)	1/355 (<1%)

3.4. Zużycie zasobów

3.4.1. Udział chemioterapii w ramieniu interwencji i komparatora

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Strona 52

pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, jak i płaskonabłonkowym, a pacjenci w ramieniu CEM + PMX/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 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. Przyjęto założenie, że wśród tych 38 pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym podział na CEM + PAC + CIS i CEM + PAC + KAR będzie taki sam, jak wśród wszystkich pacjentów stosujących CEM + PAC + CIS/KAR w badaniu (z typem płaskonabłonkowym i niepłaskonabłonkowym). Wśród wszystkich pacjentów stosujących CEM + PAC + CIS/KAR 90% stosowało KAR, a 10% stosowało CIS. Oszacowane w ten sposób na podstawie danych z badania EMPOWER-Lung 3 udziały P-CTH w schemacie CEM + PMX/PAC + P wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26). Wartości te zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 26.
Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PMX/PAC + P wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – oszacowanie na podstawie badania EMPOWER-Lung 3

Schemat chemioterapii	Liczba pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym stosujących poszczególne schematy chemioterapii	Odsetek pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym stosujących poszczególne schematy chemioterapii
PMX + KAR	116	64,53%
PMX + CIS	26	14,25%
PAC + KAR	34 (90% z 38)	19,12%
PAC + CIS	4 (10% z 38)	2,11%

W ramach scenariusza PoCh2 analizy wrażliwości uwzględniono, że 100% pacjentów leczonych CEM + PMX/PAC + P stosuje najtańszy schemat spośród powyższych schematów chemioterapii, tj. PAC + CIS (por. rozdz. A.3).

Podsumowanie rozkładów schematów chemioterapii stosowanych w ramach komparatora CEM + PMX/PAC + P w analizie minimalizacji kosztów zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PMX/PAC + P – wartości przyjęte w analizie

Schemat chemioterapii	Udział
Analiza podstawowa – badanie EMPOWER-Lung 3	
PMX + KAR	64,53%
PMX + CIS	14,25%
PAC + KAR	19,12%
PAC + CIS	2,11%
Scenariusz PoCh2 – 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 + PMX + P, P-CTH, PBR, ATEZO, CEM oraz CEM + PMX/PAC + P).

Szczegóły odnośnie przyjętego dawkowania zaprezentowano poniżej.

TIS + PMX + P

W badaniu klinicznym RATIONALE-304 [14] w ramach schematu TIS + PMX + P podawano TIS dożylnie w dawce 200 mg z chemioterapią opartą na platynie – karboplatyna (KAR) w dawce AUC5 lub cisplatyna (CIS) w dawce 75 mg/m² w skojarzeniu z pemetreksesem (PMX) w dawce 500 mg/m², raz na 3 tygodnie dożylnie przez 4 do 6 cykli, a następnie stosowano leczenie podtrzymujące TIS + PMX. Leczenie 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-304 [14] mediana planowanej dawki KAR wynosiła [redacted] w ramieniu TIS + PMX + P oraz [redacted] w ramieniu P-CTH. 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 CIS oraz KAR do 6 cykli (maksymalny czas uwzględniony w badaniu klinicznym), przy uwzględnieniu krzywej ToT (por. rozdz. 3.2.1.4). Dawkowanie TIS + PMX + P uwzględnione w analizie zastawiono w poniższej tabeli (Tabela 28).

Tabela 28.
Dawkowanie TIS + PMX + P uwzględnione w analizie

Schemat	Lek	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
TIS + PMX + P	TIS	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 [14], ChPL [3]
	KAR ^a	AP AUC5 – [redacted]	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	[redacted] RATIONALE-304 [22]
		AW (scenariusz DK1) [redacted]			Założenie
	CIS ^a	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez maksymalnie 6 cykli	RATIONALE-304 [14]
	PMX	500 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 [14]

a) Pacjent w schemacie TIS + PMX + P otrzymuje KAR lub CIS
AP – analiza podstawowa, AW – analiza wrażliwości

KOMPARATORY

Dawkowanie P-CTH zaczerpnięto z badania klinicznego RATIONALE-304 [14] – KAR w dawce AUC5 lub CIS w dawce 75 mg/m² w skojarzeniu z PMX w dawce 500 mg/m² stosowane raz na 3 tygodnie dożylnie przez 4 do 6 cykli, a następnie leczenie podtrzymujące PMX. W przypadku KAR podobnie jak dla schematu TIS + PMX + P przyjęto, że dawka AUC5 odpowiada dawce [REDACTED] (wyższa z median dawek z ramienia TIS + PMX + P oraz P-CTH z badania RATIONALE-304 [22]). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano dawkę uwzględnioną w modelu globalnym – [REDACTED]. Ponadto w modelu ograniczono czas podawania CIS oraz KAR do 6 cykli (maksymalny czas uwzględniony w badaniu klinicznym), przy uwzględnieniu krzywej ToT (por. rozdz. 3.2.1.4).

Dawkowanie PBR, ATEZO oraz CEM zaczerpnięto odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego [25–27]. W przypadku PBR i ATEZO możliwe są różne dawki z różnymi częstotliwościami podania. Dawkowanie P-CTH stosowanej w skojarzeniu z CEM przyjęto zgodnie z badaniem EMPOWER-Lung 3 [24]. Dawkę KAR przyjęto analogicznie jak w przypadku schematów TIS + PMX + P 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 [25]. 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.

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 [27]. W analizie podstawowej dla ATEZO przyjęto dawkowanie 1200 mg co 3 tygodnie, co jest zgodne z dawkowaniem stosowanym w badaniu IMpower110 [28], natomiast pozostałe możliwe dawki przetestowano w ramach analiz wrażliwości. Poniżej zastawiono wartości wykorzystane w analizie (Tabela 29).

Zalecana dawka CEM w monoterapii (i w terapii skojarzonej) wynosi 350 mg co 3 tygodnie [27]. Przyjęte dawkowanie chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z CEM przedstawiono w tabeli poniżej. Dawka CEM nie zmienia się w schemacie skojarzonym z P-CTH. Dawkowanie P-CTH w ramieniu CEM + PMX/PAC + P określono w oparciu o wyniki badania EMPOWER-Lung 3 [24].

Tabela 29.
Dawkowanie komparatorów uwzględnione w analizie

Schemat	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
P-CTH	KAR	AP AUC5 [REDACTED]	dożylnie	[REDACTED] RATIONALE-304 [22]
		AW (scen. DK1) [REDACTED]		Założenie
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	RATIONALE-304 [14]
	PMX	500 mg/m ²	dożylnie	RATIONALE-304 [14]

Schemat		Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
PBR w monoterapii	AP	400 mg	dożylnie	dzień 1. co 6 tygodni	ChPL [25]
	AW (scen. DP1)	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
ATEZO w monoterapii	AP	1200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [27], IMpower110 [28]
	AW (scen. DA1)	840 mg	dożylnie	dzień 1. co 2 tygodnie	ChPL [27]
	AW (scen. DA2)	1680 mg	dożylnie	dzień 1. co 4 tygodnie	
CEM w monoterapii		350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [26]
CEM + PMX + CIS	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [26]
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [24]
	PMX	500 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
CEM + PMX + KAR	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [26]
	KAR	AP AUC5 [REDACTED]	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [24]
		AW (scen. DK1) [REDACTED]			
	PMX	500 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
CEM + PAC + CIS	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [26]
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [24]
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	
	CEM	350 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [26]
CEM + PAC + KAR	KAR	AP AUC5 [REDACTED]	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	EMPOWER-Lung 3 [24]
		AW (scen. DK1) [REDACTED]			
	PAC	200 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie, przez 4 cykle	

AP – analiza podstawowa, AW – analiza wrażliwości

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 30).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[illegible]

[illegible]

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

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl)

przyjęto zgodnie z dawkowaniem w badaniu RATIONALE-303 (II linia NDRP) [32]. Dawkowanie schematu NIN + DOC przyjęto zgodnie z ChPL Vargatef [33] i badaniem LUME-Lung 1 [34].

W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie uwzględnione w II linii leczenia (Tabela 35).

Tabela 35.
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	██████ RATIONALE-304 [22]
	CIS	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 [14]
	PMX	500 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 [14]
ATEZO		1200 mg	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	ChPL [27], IMpower110 [28]
NIV		240 mg	dożylne	dzień 1. co 2 tygodnie	ChPL Opdivo [29]
SOT		960 mg	doustnie	codziennie	ChPL Lumykras [30]
DOC		75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-303 [32]
NIN + DOC	NIN	200 mg	doustnie	dwa razy na dobę, dzień 2-21, co 3 tygodnie	ChPL Vargatef [33] LUME-Lung 1 [34]
	DOC	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	
VIN		60 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tygodnie 1-3	ChPL Vinorelbine Zentiva [31]
		80 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tydzień 4 i kolejne	

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 RDI1).

Tabela 36.
Względna intensywność dawki dla leków w kolejnej linii leczenia – wartości w analizie

Lek	Wartość	Źródło danych
PMX	[REDACTED]	RATIONALE-304 [22], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora, populacja ITT
KAR	[REDACTED]	RATIONALE-304 [22], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora, populacja ITT
CIS	[REDACTED]	RATIONALE-304 [22], maksymalna wartość median z ramienia interwencji i komparatora, populacja ITT
NIV	[REDACTED]	Założenie, wartość jak dla TIS

Lek	Wartość	Źródło danych
ATEZO	■	Założenie, wartość jak dla TIS
DOC	■	RATIONALE-303 [35]
NIN	■	Założenie, wartość jak dla DOC
SOT	86,4%	CodeBreak 200 – CADTH Sotorasib (Lumykras) [36]
VIN	■	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 PMX + CIS/KAR medianę czasu trwania leczenia przyjęto jak dla leczenia w I linii z badaniem RATIONALE-304 [14].

Czas trwania leczenia NIV przyjęto zgodnie z badaniem CheckMate 017/057 [37], dla ATEZO z badania OAK [38], a dla NIN oraz DOC stosowanego w skojarzeniu z NIN z badania LUME-Lung 1 [34], dla SOT z badania CodeBreak 200 [36], natomiast dla DOC z badania RATIONALE-303 [32]. Dla GEM i VIN przyjęto taki sam czas trwania leczenia jak dla DOC.

W poniższej tabeli zestawiono czasy trwania leczenia uwzględnione w oszacowaniach kosztów kolejnej linii leczenia (Tabela 37).

Tabela 37.
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]
NIN	Mediana długości terapii: 3,4 msc	21,3	LUME-Lung 1 [34]
DOC (w skojarzeniu z NIN)	Mediana długości terapii: 4 cykle	17,3	
SOT	Średnia długość terapii: 32,3 tyg.	32,3	CodeBreak 200 [36]
PMX	■	■	RATIONALE-304 [22]
CIS	■	■	RATIONALE-304 [22]
KAR	■	■	RATIONALE-304 [22]
DOC	■	■	RATIONALE-303 [35]
VIN	-	■	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 zgonu była niewielka, co prowadzi do nierealistycznej oceny wartości QoL w tym czasie.

W związku z tym w analizie odstąpiono 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.

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 41.
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 42.
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*), polegające na [REDACTED]

Tabela 43.
Cena preparatu Tevimbra®

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

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

Koszt chemioterapii opartej na platynie stosowanej w skojarzeniu z TIS

Koszty jednostkowe cisplatyny, karboplatyny oraz pemetreksedu stosowanych w skojarzeniu z TIS przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w rozdziale A.2. Wykorzystane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszty substancji czynnych za mg – leki stosowane w skojarzeniu z TIS, dane przyjęte w analizie

Substancja	Przyjęte koszty za mg	Źródło
Cisplatyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pemetreksed	0,40 zł	Dane refundacyjne NFZ

Podsumowanie

Na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania określonego w rozdziale 3.4.1 oszacowano koszty schematu TIS + PMX + P za cykl leczenia (3 tygodnie). W analizie CUA wykorzystano koszty z uwzględnieniem RDI (Tabela 45), w analizie CMA nie uwzględniono RDI (Tabela 46).

Tabela 45.

Koszty TIS + PMX + P – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CUA

Schemat	Lek	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
TIS + PMX + P (AP)	TIS – opcja z RSS		
	TIS – opcja bez RSS		
	PMX		
	CIS		
	KAR (AP)		
	KAR (scen. DK1)		
TIS + PMX + P (scen. PoCh1)	TIS – opcja z RSS		
	TIS – opcja bez RSS		
	PMX		
	CIS		
	KAR		

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

Tabela 46.

Koszty TIS + PMX + P – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CMA

Schemat	Lek	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
TIS + PMX + P (AP)	TIS – opcja z RSS		
	TIS – opcja bez RSS		
	PMX	376,69 zł	
	CIS	76,21 zł	
	KAR (AP)		
	KAR (scen. DK1)		
TIS + PMX + P (scen. PoCh1)	TIS – opcja z RSS		
	TIS – opcja bez RSS		
	PMX	376,69 zł	
	CIS	76,21 zł	
	KAR		

* 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 47).

Tabela 47.
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
Pemetreksed	0,40 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pembrolizumab	69,35 zł	Realizacja Programów Lekowych
Atezolizumab	8,33 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cemiplimab	29,98 zł	Dane przetargowe

Na podstawie kosztów jednostkowych i dawkowania określonego w rozdziale 3.4.1 oszacowano koszty komparatorów za cykl leczenia. W analizie CUA wykorzystano koszty z uwzględnieniem RDI (Tabela 48), w analizie CMA nie uwzględniono RDI (Tabela 49).

Tabela 48.
Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CUA

Schemat	Lek	Długość cyklu	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
P-CTH (AP)	PMX	3 tyg.		
	CIS			
	KAR (AP)			
	KAR (scen. DK1)			
P-CTH (scen. PoCh1))	PMX	3 tyg.		
	CIS			
	KAR			
PBR	Analiza podstawowa	6 tyg.		
	Analiza wrażliwości (PD1)	3 tyg.		
ATEZO	Analiza podstawowa	3 tyg.		
	Analiza wrażliwości (scenariusz DA1)	2 tyg.		
	Analiza wrażliwości (scenariusz DA2)	4 tyg.		

* przy uwzględnieniu udziału chemioterapii zgodnie z rozdziałem 3.4.1

Tabela 49.
Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CMA

Schemat	Lek	Koszt na cykl	Koszt na cykl – łącznie*
CEM + PMX/PAC + P	CEM	10 493,28 zł	
	PMX	376,69 zł	
	CIS	76,21 zł	
	KAR		
	PAC	139,44 zł	
CEM + PMX/PAC + P (scen. PoCh2)	CEM	10 493,28 zł	10 708,93 zł
	PAC	139,44 zł	
	CIS	76,21 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 50).

Tabela 50.
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
Nintedanib	0,52 zł	Realizacja Programów Lekowych
Atezolizumab	8,33 zł	Realizacja Programów Lekowych
Sotorasib	0,51 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cisplانتyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Winorelbina – doustnie	3,39 zł	Komunikat DGL
Docetaksel	0,90 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pemetreksed	0,40 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 51). W kolejnej linii leczenia nie testowano dawkowania KAR oraz ATEZO.

Tabela 51.
Koszty leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – koszt tygodniowy

Schemat	Lek	Koszt tygodniowy	Koszt tygodniowy - łącznie
NIV			
ATEZO			
NIN + DOC	NIN		
	DOC		

Schemat	Lek	Koszt tygodniowy	Koszt tygodniowy - łącznie
	SOT	2 973,74 zł	2 973,74 zł
	DOC		
PMX + CIS	PMX		
	CIS		
PMX + KAR	PMX		
	KAR		
VIN - doustnie	Dawka 60 mg/m ²		
	Dawka 80 mg/m ²		

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 52). 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 53).

Tabela 52.
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 53.
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 oraz CEM 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 programy lekowe [50]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania prezentowane w zarządzeniu (Tabela 54). 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 54.
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 chemioterapia [51]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 55). 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 55.
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 przy uwzględnieniu liczby podań w cyklu zgodnie przyjętym dawkowaniem (patrz rozdz. 3.4.1).

Tabela 56.
Koszt podania interwencji i komparatorów, koszty na cykl leczenia – wartości w analizie

Schemat	Koszt podania na cykl
TIS + PMX + P	861,49 zł
P-CTH	690,26 zł
PBR	861,49 zł
ATEZO	861,49 zł
CEM	861,49 zł
CEM + PMX/PAC + P	861,49 zł

LEKI STOSOWANE W KOLEJNEJ LINII LECZENIA

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

Koszt podania NIV stosowanego w kolejnej linii leczenia przyjęto analogicznie jak w przypadku pozostałych leków z programu lekowego podawanych we wlewie dożylnym tj. zgodnie z wyceną świadczenia *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003).

NIN, SOT oraz VIN podawane są doustnie, założono więc, że leki te wydawane są podczas wizyt monitorujących i nie generują dodatkowych kosztów podania.

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 57.
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
P-CTH	KAR	1	Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,09 zł
	PMX	1	Dzień 1.			
CIS + PMX	CIS	1	Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,09 zł
	PMX	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
SOT		1	codziennie.	0, 00 zł	3 tygodnie	0,00 zł
DOC		1	Dzień 1.	690,26 zł	3 tygodnie	230,09 zł
NIN + DOC	NIN	1	Dzień 2 - 21	0,00 zł	3 tygodnie	287,16 zł
	DOC	1	Dzień 1.	861,49 zł		
VIN - doustnie		1	Dzień 1.	0,00 zł	1 tydzień	0,00 zł
VIN - dożylnie		1	Dzień 1.	690,26 zł	1 tydzień	690,26 zł

3.6.4. Koszty monitorowania

MONITOROWANIE W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Monitorowanie terapii złożonej z TIS + PMX + P, PBR, ATEZO, CEM, CEM + PMX/PAC + P rozliczane będzie w ramach programu lekowego. Poniżej zestawiono badania wykonywane w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego [52] i monitorowania terapii TIS + PMX + P. Należy podkreślić, że w przypadku porównania TIS + PMX + P z CEM + PMX/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 alektynibu 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)* [53]. 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 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 programy lekowe [50] (Tabela 58).

Tabela 58.
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 59). 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 59.
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	478,60 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 [54]. 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 [55] (Tabela 60).

Tabela 60.
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 pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia na cykl (7 dni) (Tabela 61).

Tabela 61.
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 62).

Tabela 62.
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	478,60 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.

Cześć pacjentów po progresji w kolejnej linii stosuje immunoterapie, SOT lub NIN, które są finansowane 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, SOT oraz NIN w kolejnych liniach, wyznaczony jako różnica pomiędzy wyznaczonym powyżej kosztem monitorowania w ramach programu lekowego (Tabela 58) a przyjętym w analizie kosztem monitorowania po progresji (Tabela 62).

3.6.5. Koszty kolejnej linii leczenia

Na podstawie tygodniowych kosztów leków oszacowanych w rozdziale 3.6.1, kosztów podania przedstawionych w rozdziale 3.6.3 oraz czasu trwania leczenia kolejnej 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, NIV, SOT, NIN) 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 niezależnie, czy otrzymują kolejną linię leczenia. Różnica ta wynosi 78,18 zł na tydzień. Całkowite koszty kolejnej linii leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 63).

Tabela 63.
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 zł	1 373,16 zł	
ATEZO		6 124,85 zł	1 667,41 zł	
NIN + DOC		4 971,49 zł	1 667,41 zł	
SOT		0,00 zł	2 525,11 zł	
DOC		3 520,32 zł	0,00 zł	
PMX + CIS		6 472,91 zł	0,00 zł	
PMX + KAR		6 472,91 zł	0,00 zł	
VIN – doustnie		0,00 zł	0,00 zł	
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 64.
Koszty kolejnej linii leczenia – wartości w analizie

Parametr	Rodzaj leczenia zastosowanego w I linii		
	Przebyty schemat z tislelizumabem	Przebyta immunoterapia	Przebyta chemioterapia
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 65).

Tabela 65.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu – 2025a	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 66).

Tabela 66.
Koszt leczenia zapalenia płuc

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 [56] 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 67).

Tabela 67.
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 68) przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 68.
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]

4.1.2. Wyniki ekonomiczne

4.1.2.1. TIS + PMX + P VS P-CTH

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 70.

Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH– z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki terminalnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

Tabela 72.

Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS [zł]

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

a) cena zbytu netto

4.1.2.2. TIS + PMX + P VS IMMUNOTERAPIA

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 73.

Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	PBR	ATEZO	CEM
Wynik				
Łączny koszt, w tym:				
Koszt leków, w tym				
Koszt TIS				
Koszt podania				
Koszt monitorowania				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				
Różnica TIS + PMX + P vs komparator				
Łączny koszt, w tym:				
Koszt leków, w tym				
Koszt TIS				
Koszt podania				
Koszt monitorowania				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				

Oszacowane wartości współczynnika ICUR wynoszą [redacted] dla porównania z PBR, [redacted] dla porównania z ATEZO oraz [redacted] dla porównania z CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Oszacowana wartość współczynnika ICER dla porównania z PBR wynosi [redacted] znajduje się poniżej wartości progu opłacalności (217 641 zł/LY).

Oszacowana wartość współczynnika ICER wynosi: [redacted] [redacted] znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł/LY).

Tabela 74.

Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR – z uwzględnieniem RSS

Kategoria	TIS + PMX + P vs PBR	TIS + PMX + P vs ATEZO	TIS + PMX + P vs CEM
ICUR [zł/QALY]			
ICER [zł/LY]			

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICUR jest równa założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICER jest równa założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

Tabela 75.

Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg – z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P vs PBR	TIS + PMX + P vs ATEZO	TIS + PMX + P vs CEM
Cena progowa zbytu netto względem ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa zbytu netto względem ICER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

[REDACTED] Terapia TIS + PMX + P jest droższa niż terapia CEM + PMX/PAC + P. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem [REDACTED]

Tabela 76.

Porównanie rocznych kosztów terapii – z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	CEM + PMX/PAC + P	Różnica
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt immunoterapii, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pozostałych leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Cena zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której koszty terapii TIS + PMX + P oraz CEM + PMX/PAC + P są równe wynosi [REDACTED]

Tabela 77.

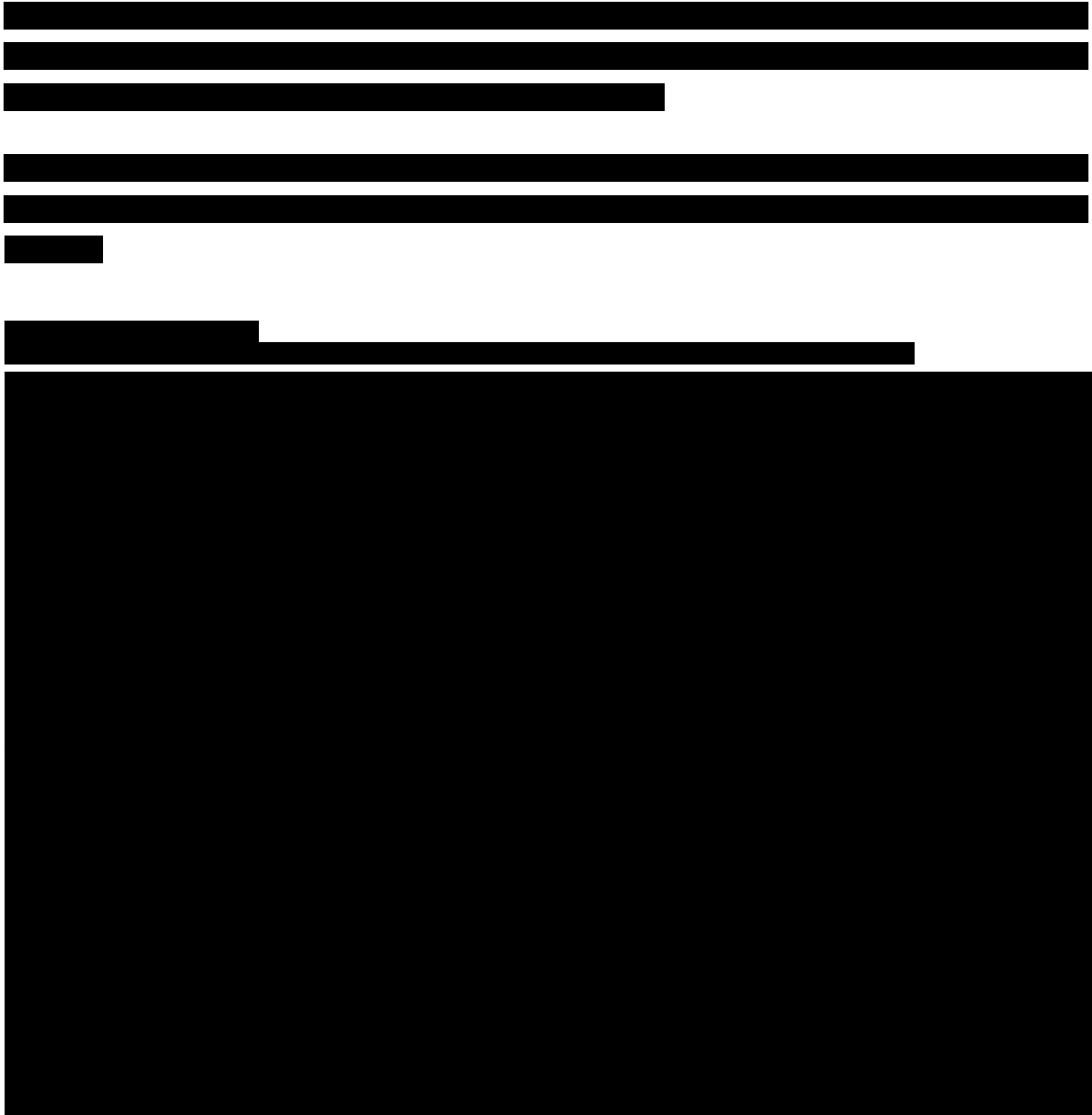
Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - z uwzględnieniem RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P
Cena progowa zbytu netto	[REDACTED]

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.1. Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH

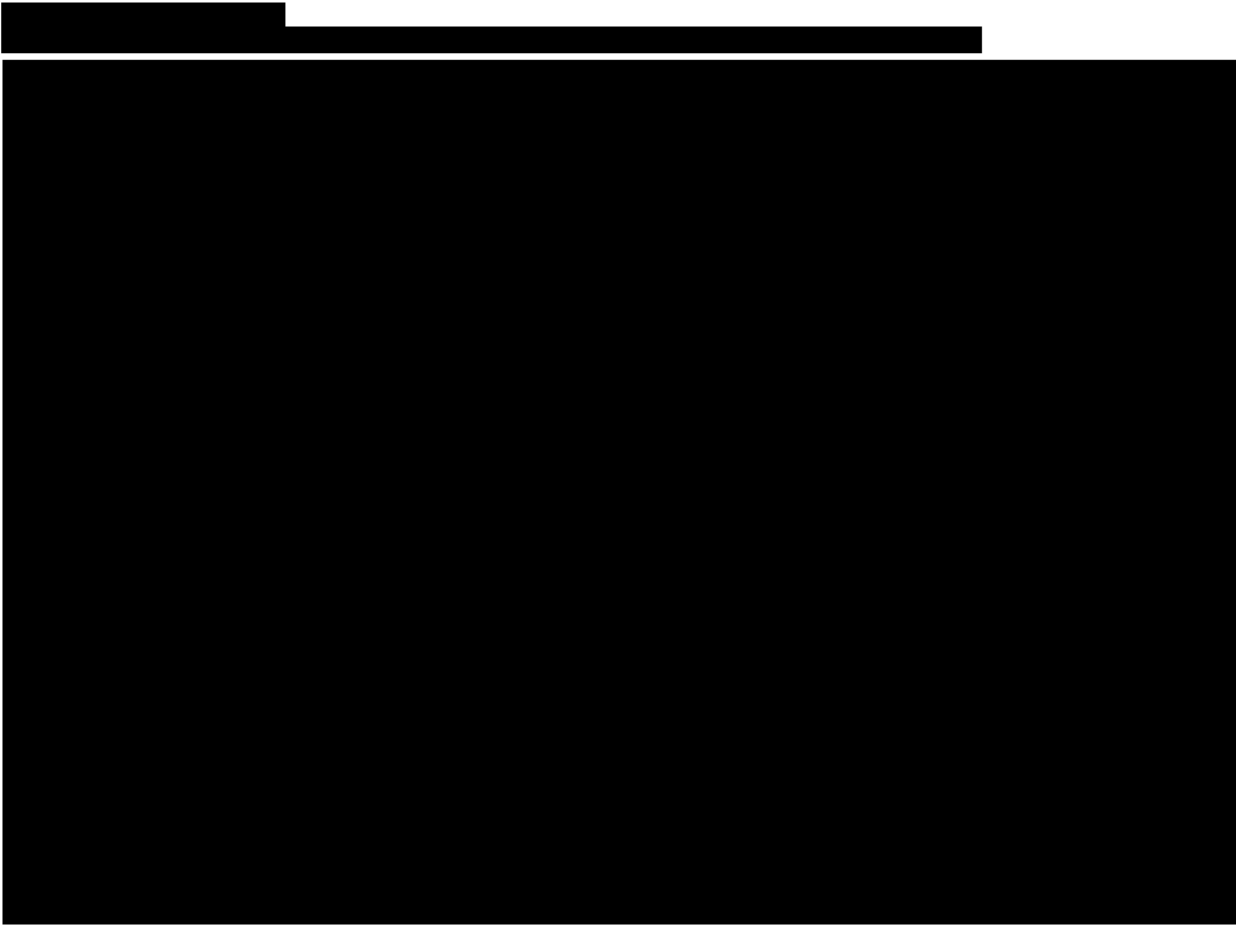
PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



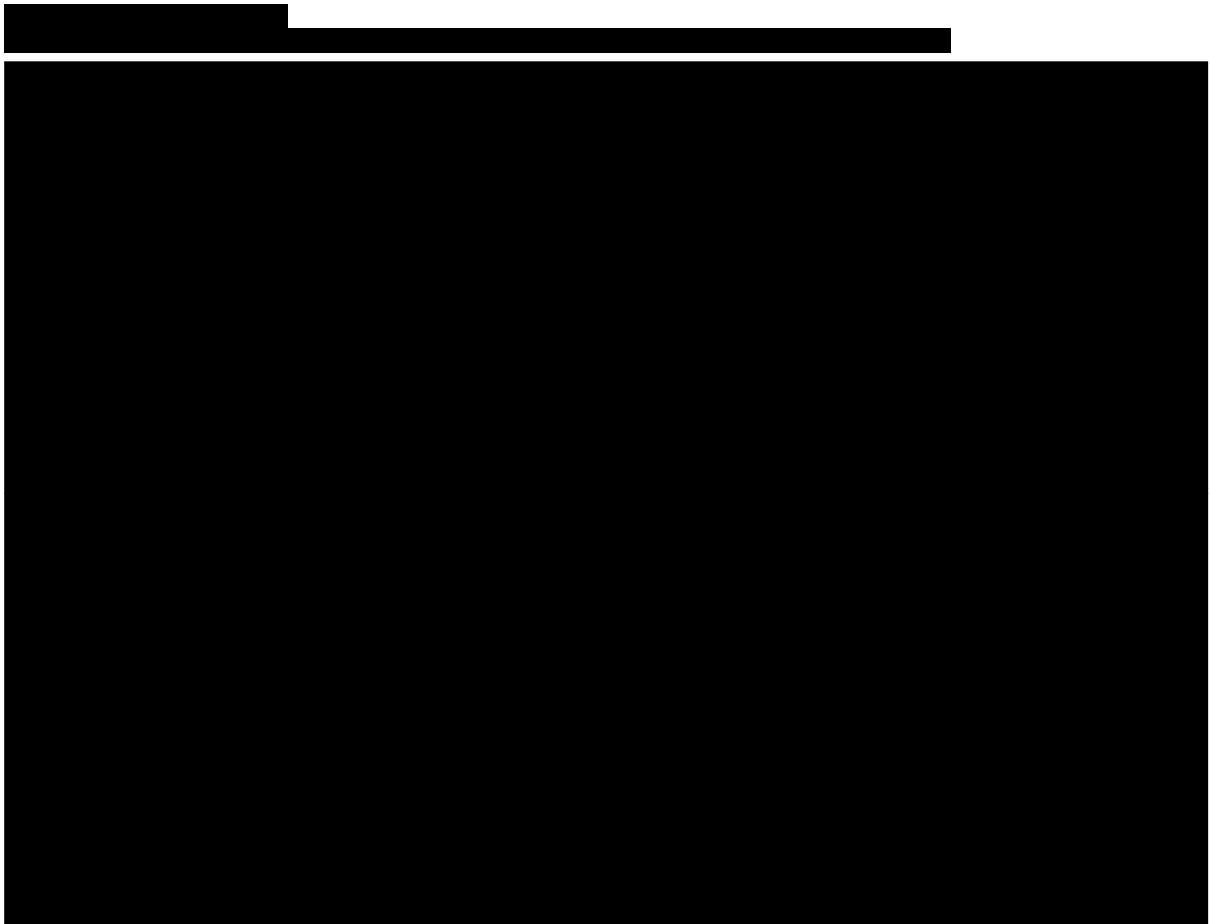
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 78.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – QALY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs P-CTH				

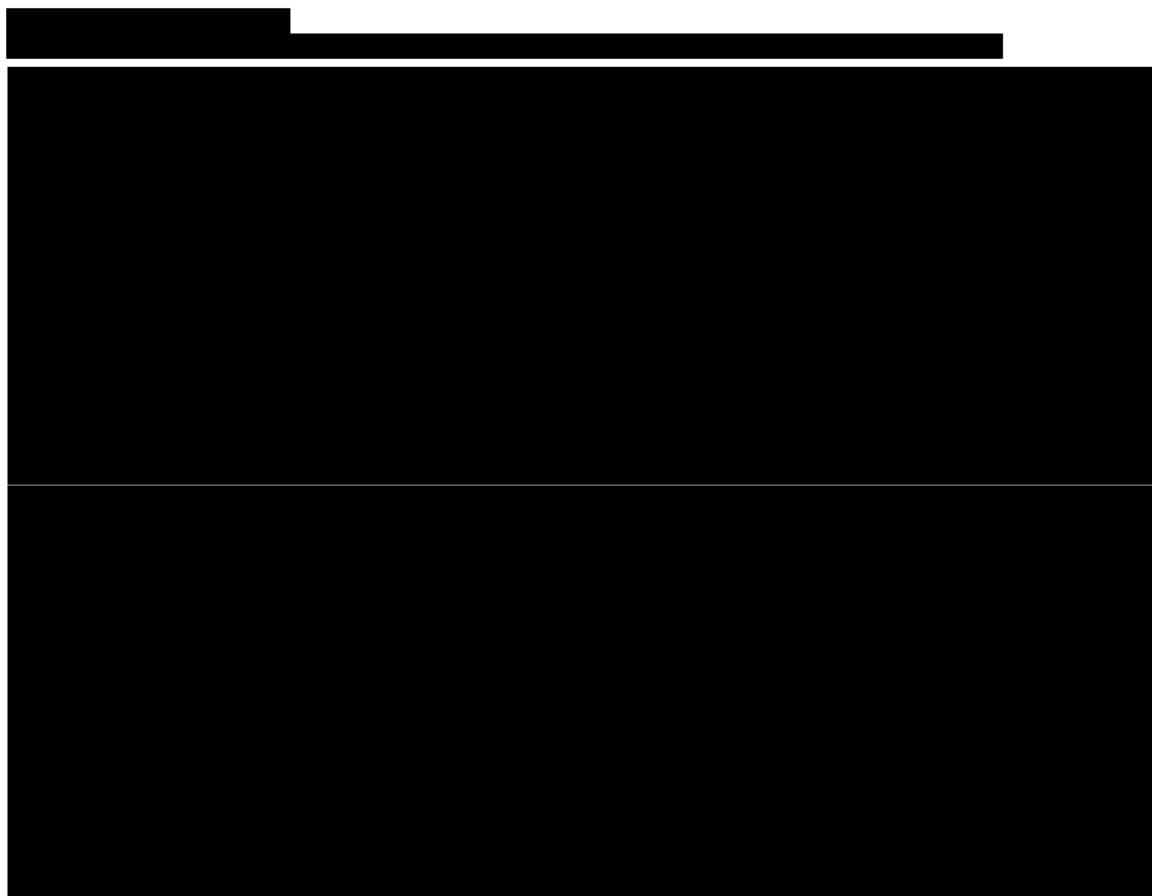


PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



5.2. Porównanie TIS + PMX + P vs PBR

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



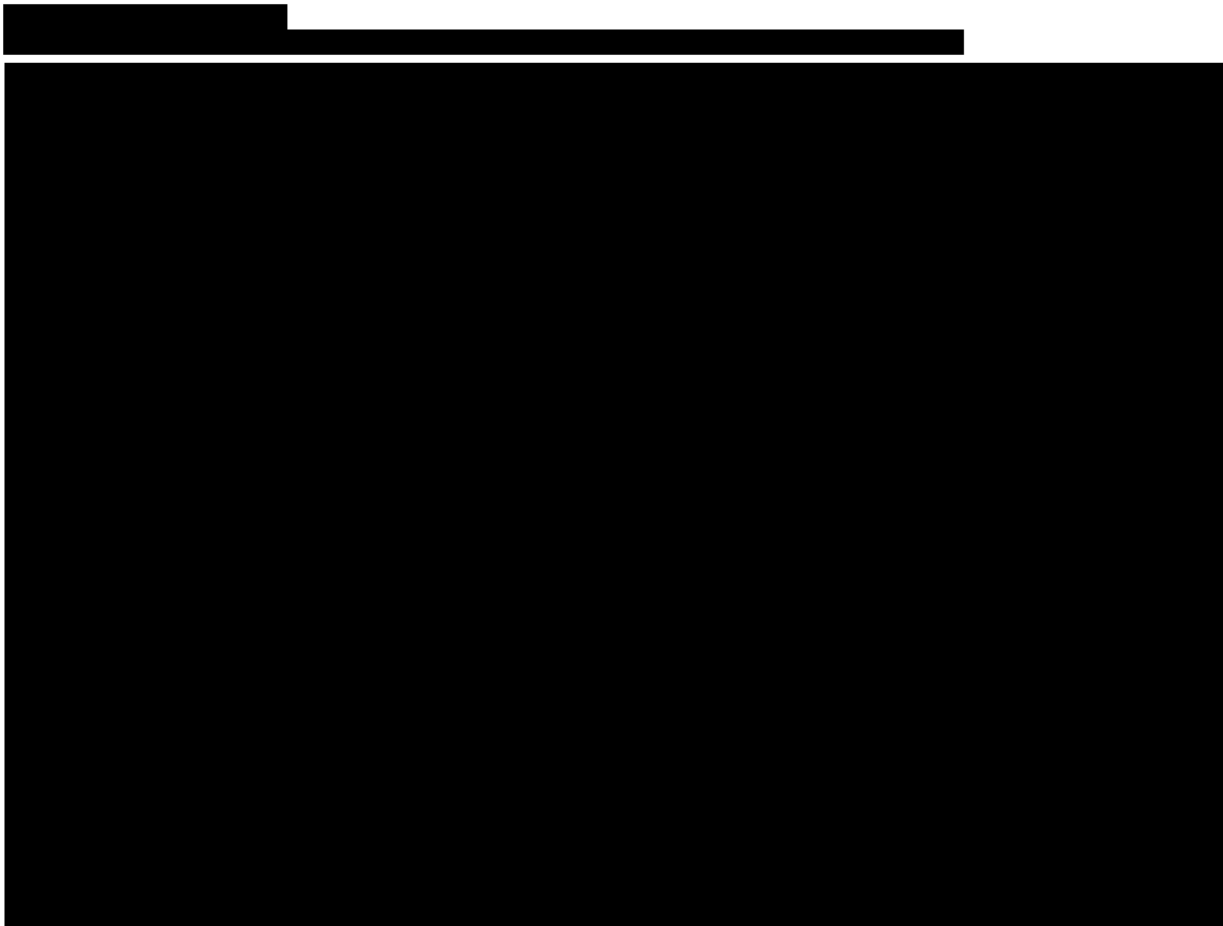
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 80.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – QALY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PMX + P vs PBR				





PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA

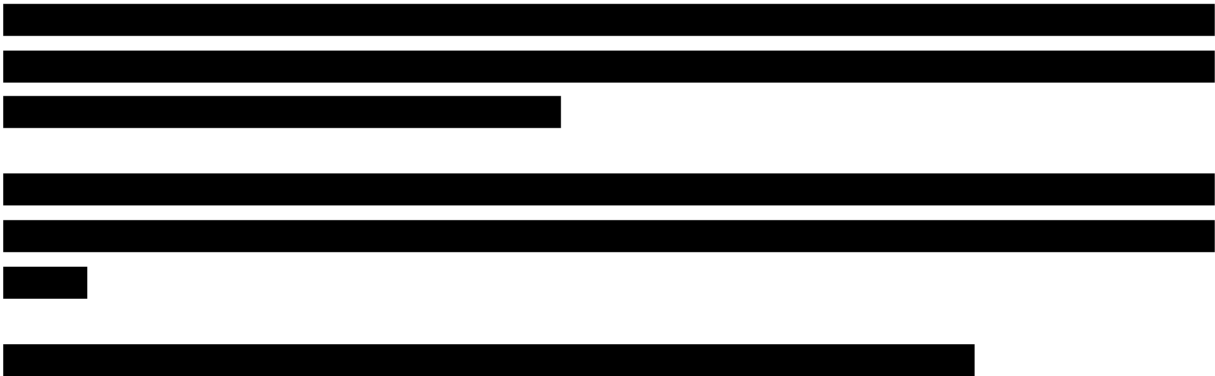
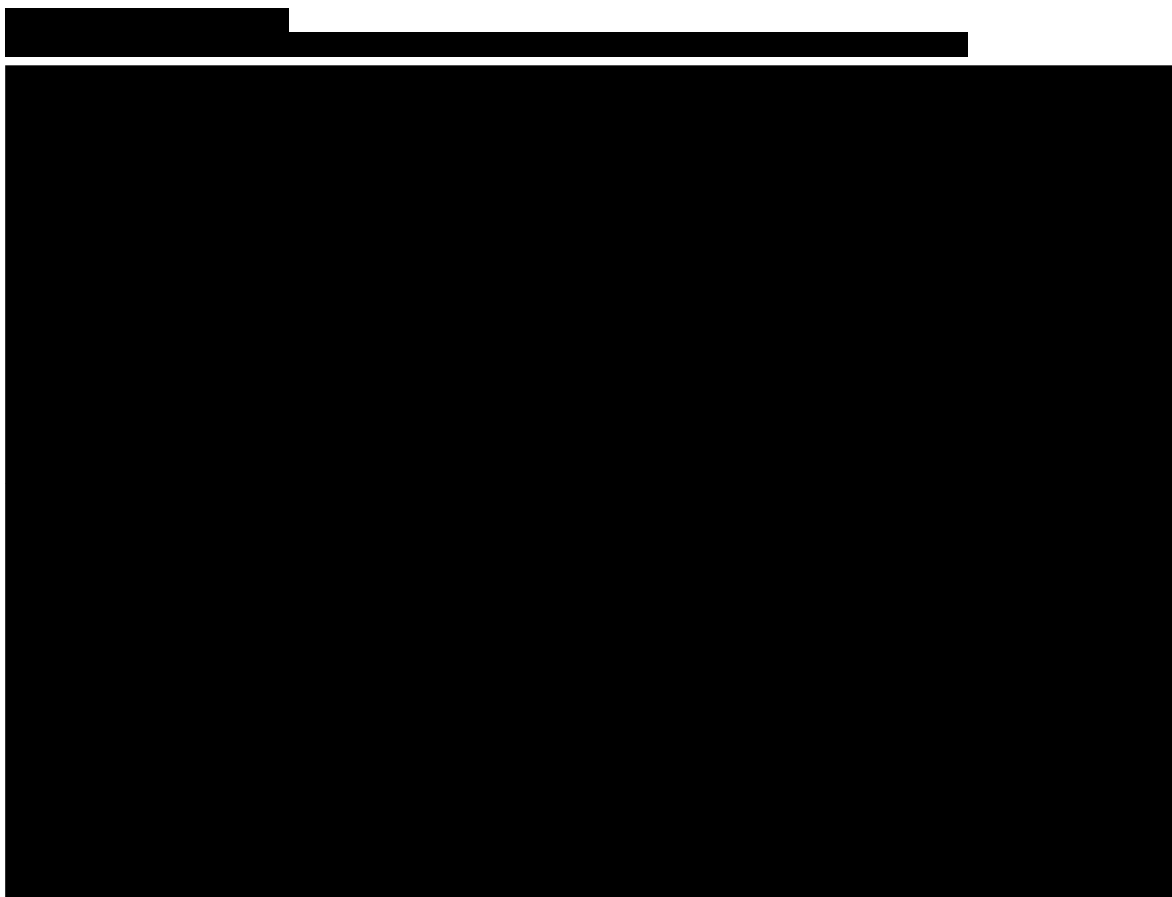
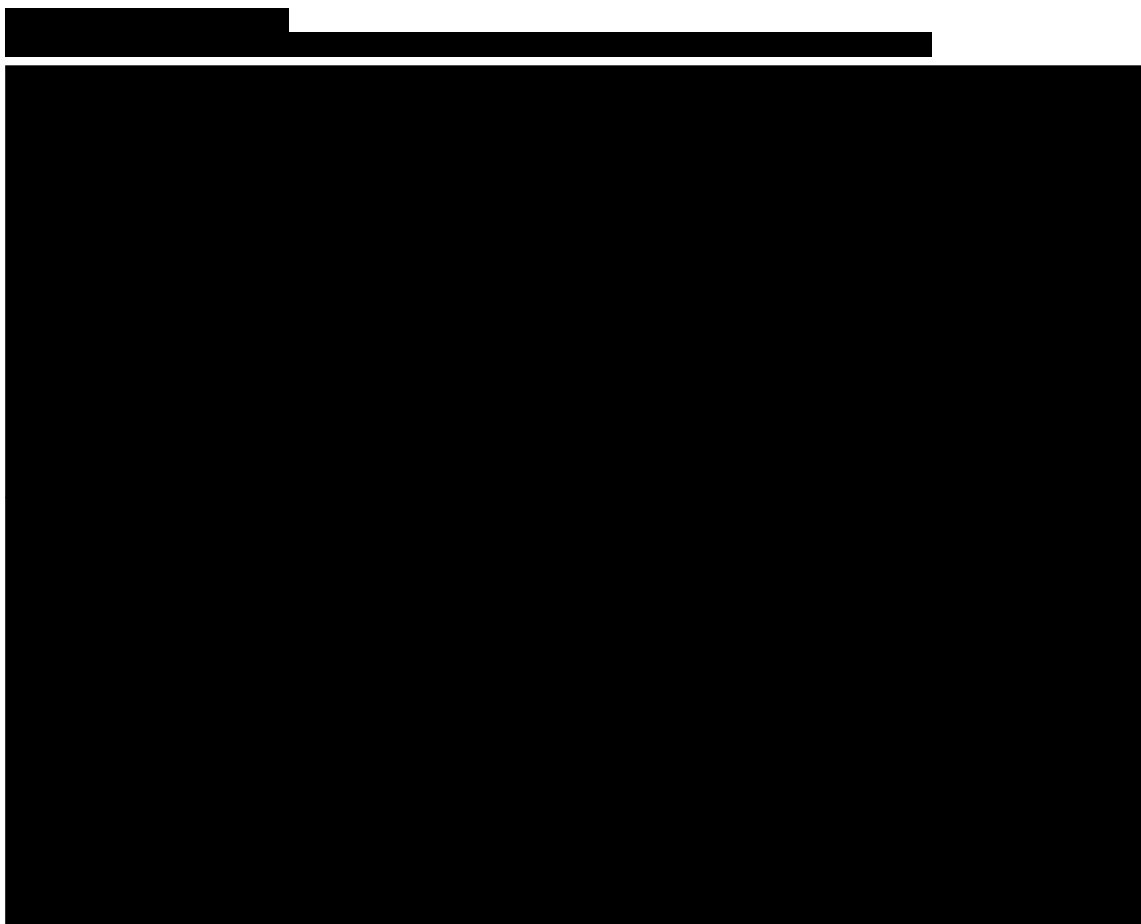


Tabela 81.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – LY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs PBR				



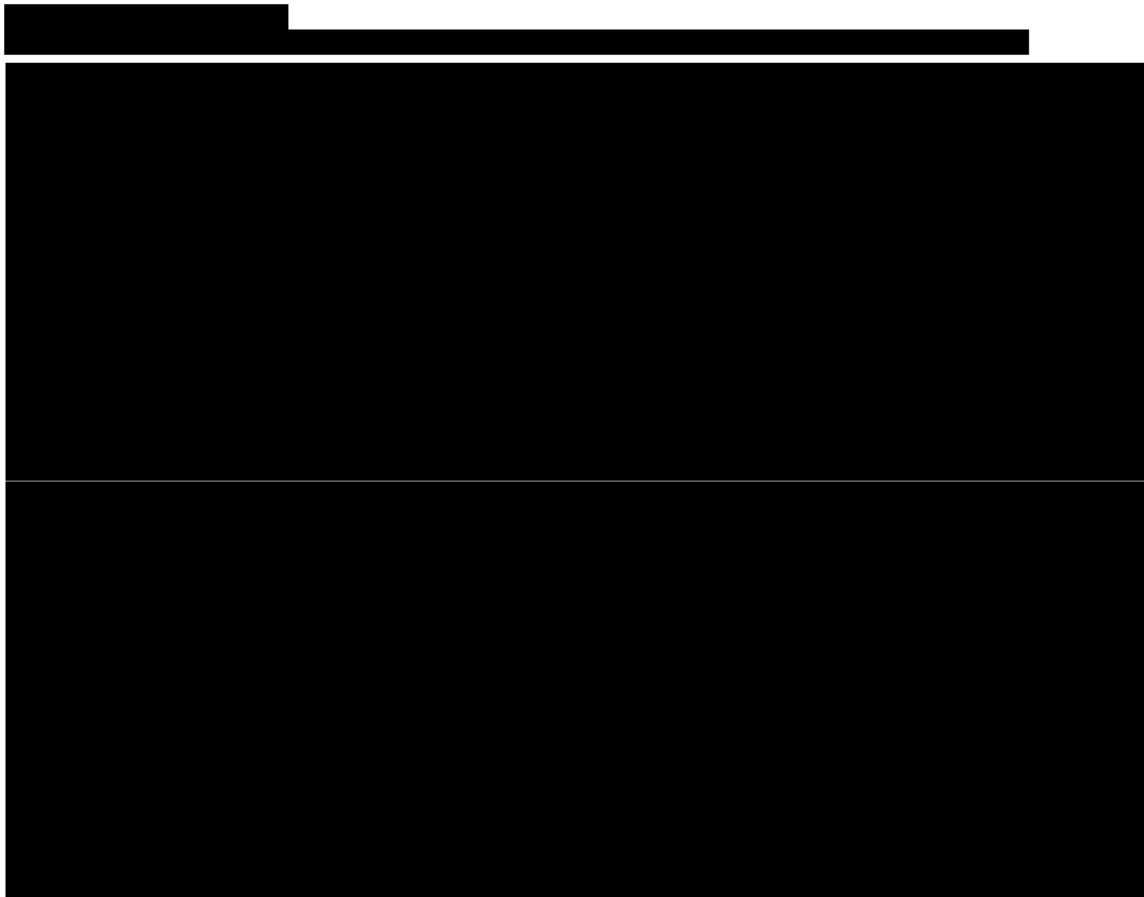
[Redacted text block]



5.3. Porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

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



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

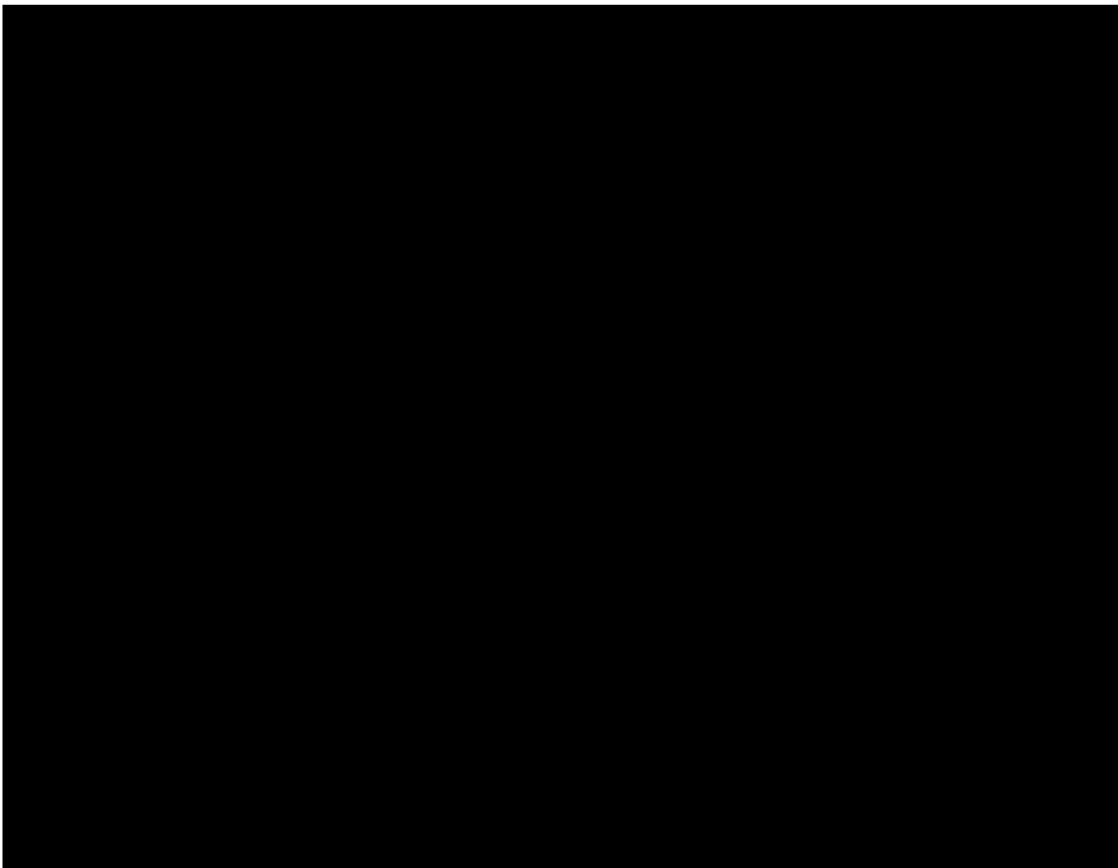
Tabela 82.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – QALY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PMX + P vs ATEZO				



Wykres 25.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



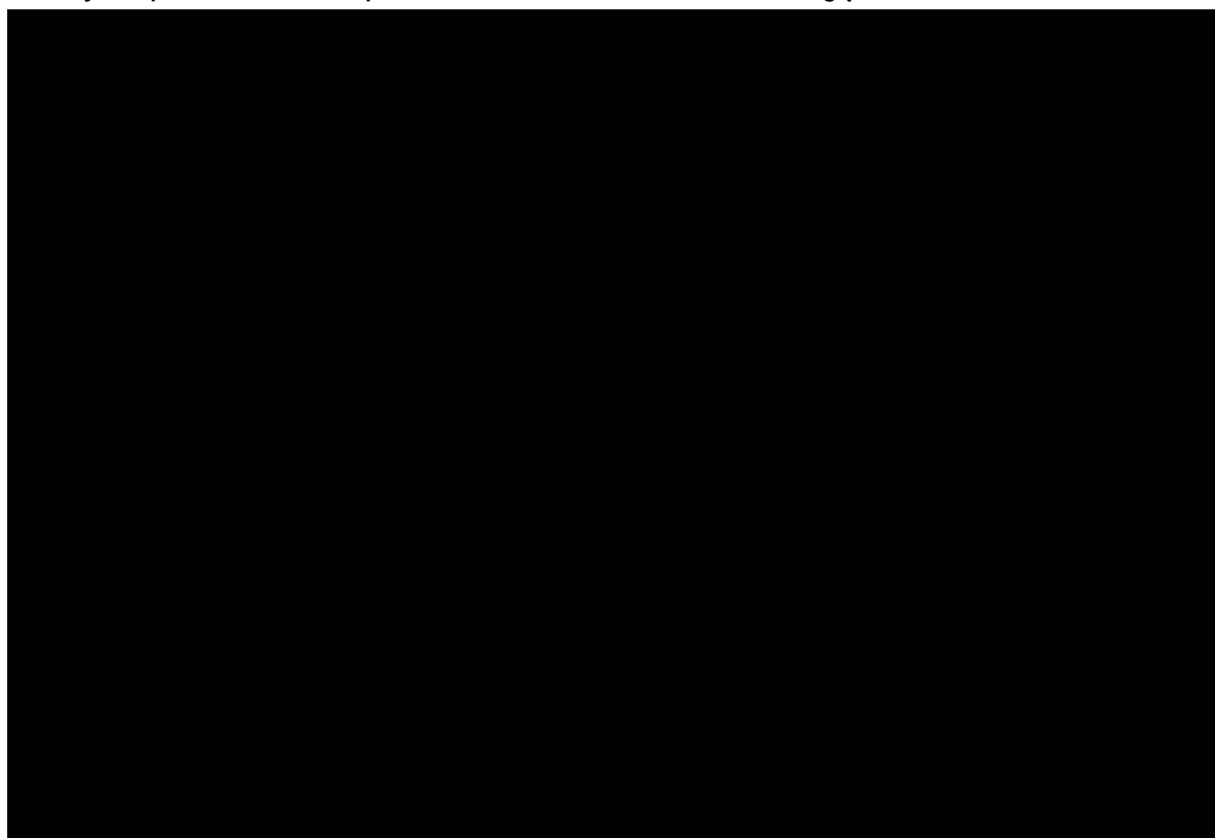
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 83.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – LY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs ATEZO				

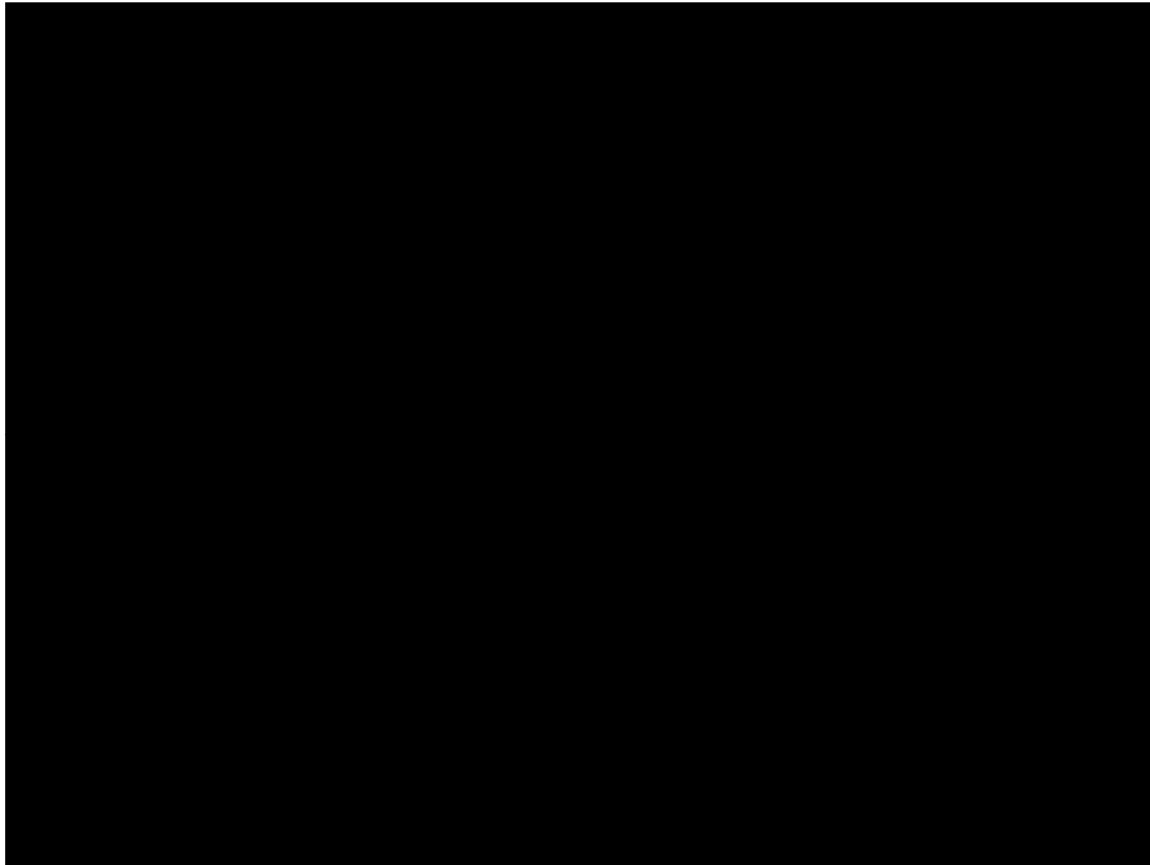
Wykres 26.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS



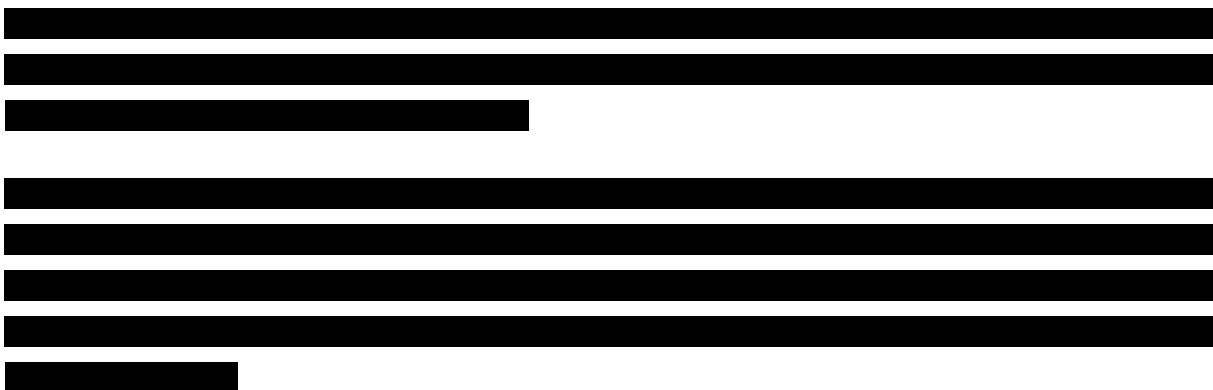
Wykres 27.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS



5.4. Porównanie TIS + PMX + P vs CEM

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



Wykres 28.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS

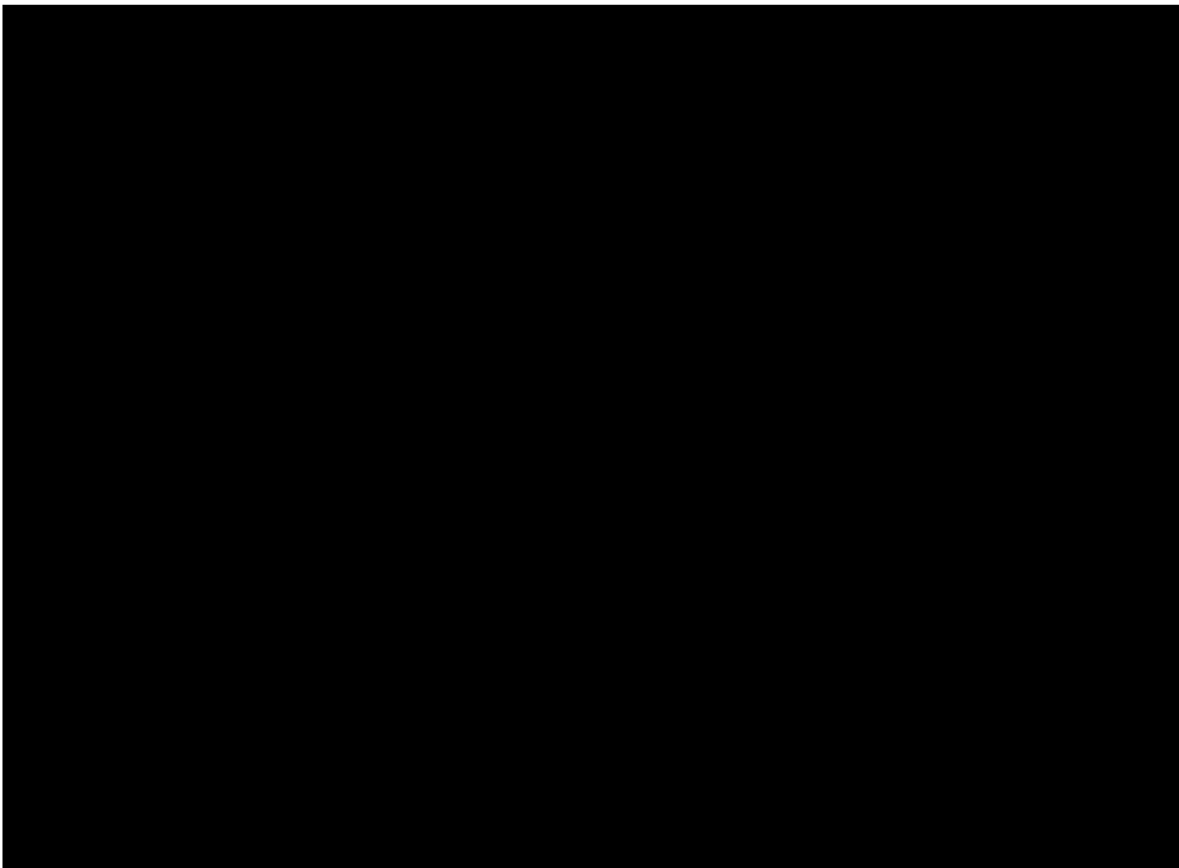


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

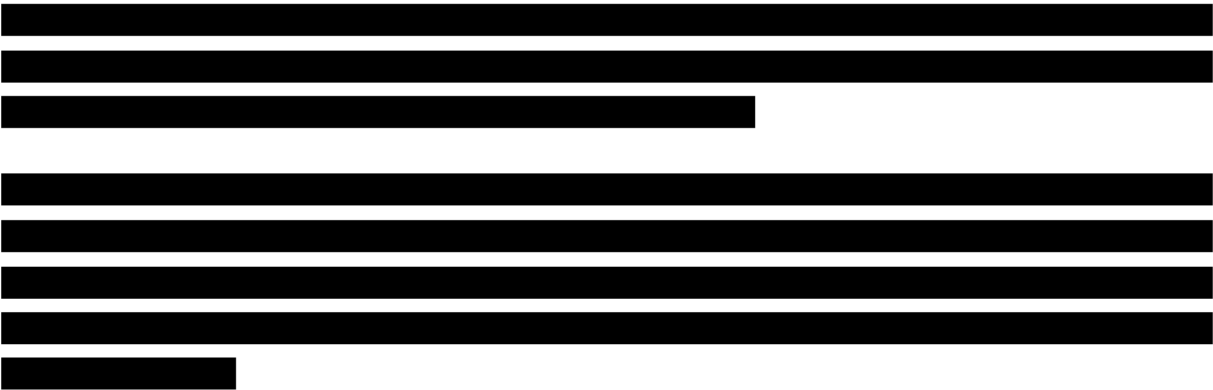
Tabela 84.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – QALY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PMX + P vs CEM				

Wykres 29.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS



PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA



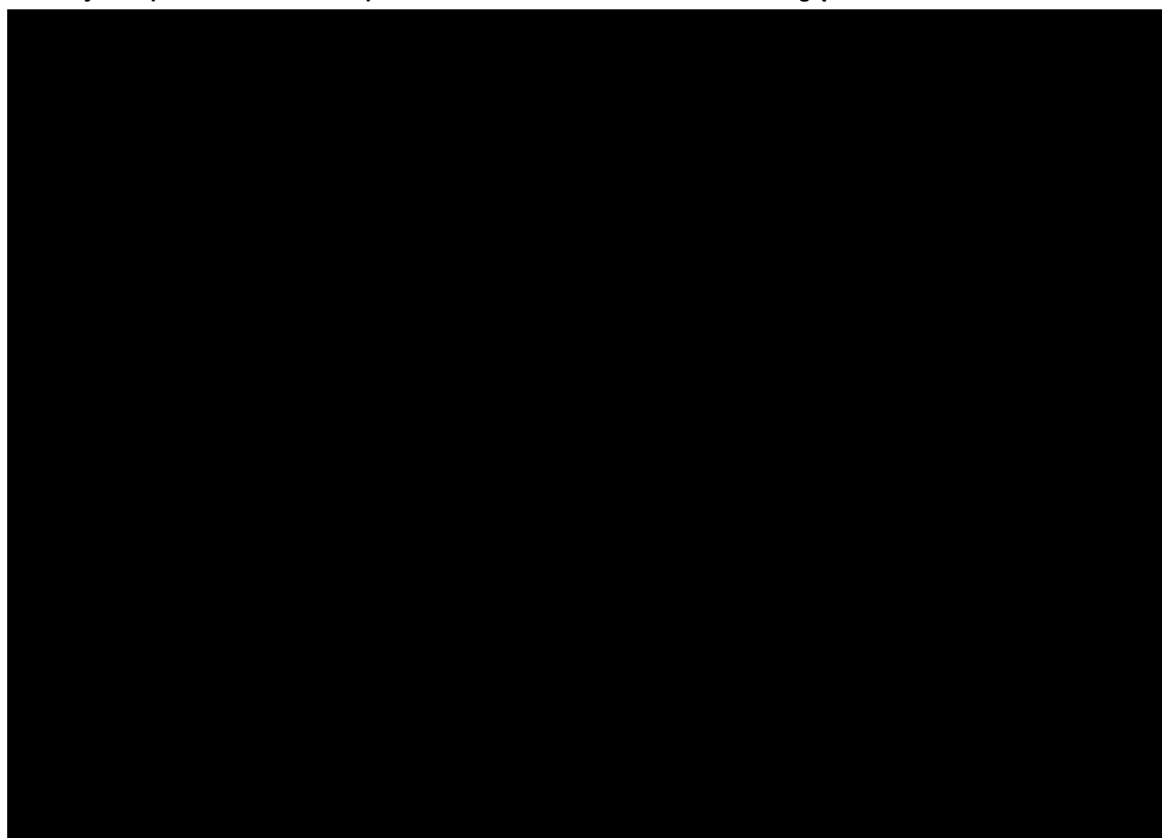
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 85.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – LY – z uwzględnieniem RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs CEM				

Wykres 30.

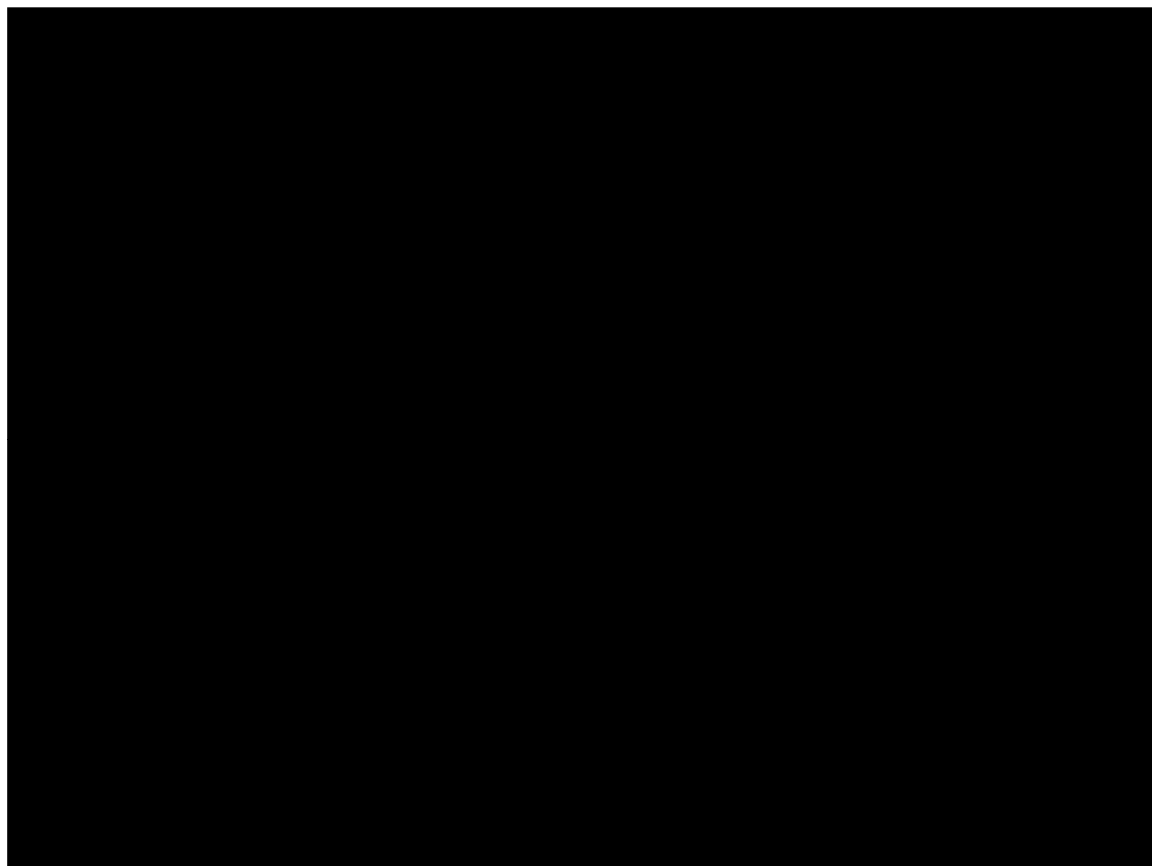
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS



[Redacted text block]

Wykres 31.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – 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 86.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – analiza CUA

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+PMX+P: Rozkład uogólniony gamma P-CTH: Rozkład uogólniony gamma	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.2)
OS_2	(TIS+PMX+P: Rozkład lognormalny P-CTH: Rozkład lognormalny)	TIS+PMX+P: Rozkład gamma P-CTH: Rozkład gamma	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.2)
PFS_1	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia wolnego od progresji (TIS+PMX+P: Rozkład lognormalny P-CTH: Rozkład lognormalny)	TIS+PMX+P: Model sklepany 1-węzłowy - hazard P-CTH: Model sklepany 1-węzłowy - hazard	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.3)
PFS_2		TIS+PMX+P: Wykładniczy P-CTH: Wykładniczy	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.3)
OS_PFS_NS	HR TIS+PMX+P vs komp. [REDACTED]	HR TIS+PMX+P vs komp. [REDACTED]	[REDACTED]
ToT_1	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii Porównanie TIS+PMX+P vs P-CTH: (TIS+PMX+P: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny P-CTH: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny)	Porównanie TIS+PMX+P vs P-CTH: TIS+PMX+P: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład log-logistyczny P-CTH: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny Porównanie TIS+PMX+P vs PBR/ATEZO/CEM: TIS+PMX+P: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny PBR/ATEZO/CEM: Leczenie do progresji	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.4 oraz rozdz. 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4)
ToT_2	Porównanie TIS+PMX+P vs PBR/ATEZO/CEM: (TIS+PMX+P: Leczenie do progresji PBR/ATEZO/CEM: Leczenie do progresji)	TIS+PMX+P: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład Gomperta P-CTH: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny PBR/ATEZO/CEM: nie dotyczy	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.4)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
ToT_3		TIS+PMX+P: Krzywa Kaplana-Meiera dla pełnego okresu obserwacji + rozkład lognormalny P-CTH: Rozkład lognormalny PBR/ATEZO/CEM: nie dotyczy	Alternatywny rozkład krzywej (Rozdz. 3.2.1.4)
DK1	Dawka KAR [REDACTED]	[REDACTED]	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)
DA1	Dawka ATEZO (1200 mg co 3 tygodnie)	840 mg co 2 tygodnie	Alternatywna wartość (Rozdz. 3.4.2)
DA2		1680 mg co 4 tygodnie	
PoCh1	Udział schematów CTH w ramieniu TIS+PMX+P i P-CTH [REDACTED]	Na podstawie badania RATIONALE-304: [REDACTED]	Alternatywne wartości (Rozdz.3.4.1)
PoCh2	Udział schematów CTH w ramieniu CEM+PMX/PAC+P (na podstawie badania EMPOWER-Lung 3: PMX+KAR 64,53%; PMX + CIS 14,25%; PAC + KAR 19,12%; PAC + CIS 2,11%)	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)
NL1	Schematy stosowane w kolejnej linii leczenia [REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywne założenie (Rozdz.3.4.4.1)
U_KN024	Wartości zależne od statusu progresji z badania KN024	Wartości zależne od czasu do zgonu z badania KN024	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.5)
U_Ch		Wartości zależne od statusu progresji z badania Chouiad 2013	

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P uwzględniono scenariusz BCh, scenariusz DK1 oraz scenariusz PoCh2 jako scenariusze mające wpływ na wyniki analizy.

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

6.2.1. Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH

Tabela 87.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				P-CTH			TIS + PMX + P 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														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
ToT_2														
ToT_3														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														

Scenariusz	TIS + PMX + P				P-CTH			TIS + PMX + P 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				
U_Ch	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.2. Porównanie TIS + PMX + P vs PBR

Tabela 88.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs PBR z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				PBR			TIS + PMX + P vs PBR			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														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
DK1														
DP1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.3. Porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO

Tabela 89.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				ATEZO			TIS + PMX + P vs ATEZO			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														
PFS_1														
PFS_2														
OS_PFS_NS														
ToT_1														
DK1														
DA1														
DA2														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.4. Porównanie TIS + PMX + P vs CEM

Tabela 90.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				CEM			TIS + PMX + P vs CEM			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														
PFS_1														
PFS_2														
OS_PFS_NS														
ToT_1														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.2.5. Porównanie TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P

Tabela 91.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P z uwzględnieniem RSS

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

PODSUMOWANIE

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 3 analizy ekonomiczne: Lou 2022 [57], Liang 2023 [58] oraz Wang 2024 [59]. W tabelach poniżej zestawiono wyniki opublikowanych analiz oraz wyniki niniejszej analizy, uzyskane po dostosowaniu odpowiednich parametrów, tam gdzie było to możliwe.

Tabela 92.
Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji

Parametr/wynik	Luo 2022 [57]	Liang 2023 [58]	Wang 2024 [59]	Niniejsza analiza
Populacja	Dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP, leczeni w 1 linii, EGFR/ALK-	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym z niepłaskonabłonkowym NDRP, EGFR/ALK-, wcześniej nieleczeni	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (stopień IIIB/IV) niepłaskonabłonkowym NDRP, wcześniej nieleczeni	Dorośli pacjenci w 1. linii leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, w III lub IV stopniu zaawansowania z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego
Interwencja	TIS+PMX+P	TIS+PMX+P	TIS + PMX + CIS	TIS+PMX+P
Komparator	P-CTH	P-CTH	PMX + CIS	P-CTH
Stopa dyskontowa	5%	5%	5%	3,5%
Horyzont czasowy	20 lat	15 lat	Dożywotni	30 lat

Parametr/wynik	Luo 2022 [57]	Liang 2023 [58]	Wang 2024 [59]	Niniejsza analiza
Model	Markowa	PSM	Markowa	PSM
Efektywności	Badanie RATIONALE-304	Badanie RATIONALE-304	Badanie RATIONALE-304	Badanie RATIONALE-304
QALY	TIS+PMX+P	1,75	3,967	■
	P-CTH	1,12	2,909	■
	Różnica	0,64	1,058	■

Tabela 93.
Porównanie wyników analizy Luo 2022 [57] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Luo 2022 [57]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy	20 lat	
Dyskontowanie	5%	
Efektywności	Badanie RATIONALE-304	
Populacja	PD-L1≥50%, w Luo 2022 dostępne wyniki w podgrupach	
QALY	TIS+PMX+P	2,83 ■
	P-CTH	1,79 ■
	Różnica	1,03 ■

Tabela 94.
Porównanie wyników analizy Liang 2023 [58] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Liang 2023 [58]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy	15 lat	
Dyskontowanie	5%	
Efektywności	Badanie RATIONALE-304	
Populacja	ITT RATIONALE-304	PD-L1≥50%
QALY	TIS+PMX+P	1,75 ■
	P-CTH	1,12 ■
	Różnica	0,64 ■

Tabela 95.
Porównanie wyników analizy Wang 2024 [59] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie

Parametr/wynik	Wang 2024 [59]	Niniejsza analiza dostosowana
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	
Dyskontowanie	5%	
Efektywności	Badanie RATIONALE-304	
Populacja	ITT RATIONALE-304	PD-L1≥50%
QALY	TIS+PMX+P	3,967 ■
	P-CTH	2,909 ■

Parametr/wynik	Wang 2024 [59]	Niniejsza analiza dostosowana
Różnica	1,058	■

Wyniki niniejszej analizy odbiegają od wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach. Należy podkreślić, że odnalezione analizy dotycząc pełnej populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, zaś niniejsza analiza dotyczy pacjentów z PD-L1 $\geq$ 50%. Wyniki dla tej podgrupy pacjentów dostępne były w publikacji Luo 2022. Inna struktura modelu (model Markowa vs model PSM), inne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz odmienny sposób modelowania krzywych przeżycia (modelowanie P-CTH przy uwzględnieniu HR 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

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ

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

WYNIKI OCENY KLINICZNEJ (Z UWZGLĘDNIENIEM RSS)

Porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] dla TIS + PMX + P (w tym [REDACTED] to koszt TIS) oraz [REDACTED] dla P-CTH.

Oszacowana różnica w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorami wynosi ██████████

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

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

W przyjętym horyzoncie czasowym wartości cen zbytu netto dla opakowania Tevimbra®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY) dla porównania TIS + PMX + P jest równy założonemu progowi opłacalności, wynosi [REDACTED]

Porównanie TIS + PMX + P vs immunoterapia

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] dla TIS + PMX + P (w tym [REDACTED])

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

Oszacowane wartości współczynnika ICUR wynoszą: [REDACTED] dla porównania z PBR [REDACTED] dla porównania z ATEZO oraz [REDACTED] dla porównania z CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Oszacowana wartość współczynnika ICER dla porównania z PBR wynosi [REDACTED] i znajduje się poniżej wartości progu opłacalności (217 641 zł). Oszacowana wartość współczynnika ICER wynosi [REDACTED] dla porównania z ATEZO [REDACTED] dla CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł).

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICUR jest równa założonemu progowi opłacalności wynosi, [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICER jest równa założonemu progowi opłacalności, wynosi [REDACTED]

Porównanie TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P

Roczny koszt terapii za pomocą TIS + PMX + P wynosi [REDACTED] (w tym [REDACTED] to koszt TIS), natomiast za pomocą CEM + PMX/PAC + P wynoszą [REDACTED]. Terapia TIS + PMX + P jest droższa niż terapia CEM + PMX/PAC + P. Różnica w całkowitych kosztach terapii z zastosowaniem TIS + PMX + P i CEM + PMX/PAC + P wynosi [REDACTED]. Cena zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której koszty terapii TIS + PMX + P oraz CEM + PMX/PAC + P są równe wynosi [REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS + PMX + P przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH. Mimo wyższych kosztów TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania wynosi [REDACTED], czyli poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z P-CTH i zostały potwierdzone w ramach wszystkich jednokierunkowych analizach wrażliwości.

W porównaniu z PBR, ATEZO oraz CEM zastosowanie terapii TIS + PMX + P wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, 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 + PMX + P generuje wyższe koszty niż terapia CEM + PMX/PAC + P.

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-304. 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 + PMX + P i P-CTH przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania RATIONALE-304. Ze względu na niepewność tak przeprowadzonych oszacowań, przeprowadzono szerokie testowanie przyjętych założeń.
- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów dla pozostałych komparatorów uwzględnionych w analizie CUA (PBR, ATEZO, CEM) przeprowadzono w oparciu o wartości hazardu względnego wyznaczone w analizie klinicznej w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego. Każde porównanie pośrednie związane jest z niepewnością wnioskowania.
- W przypadku analizy CUA dla porównań z PBR, ATEZO, CEM przyjęto czasy trwania leczenia dla TIS + PMX + P oraz komparatorów równe czasom przeżycia wolnego od progresji choroby ze względu na brak danych dla PBR, ATEZO i CEM w tym zakresie. Założenie to prowadzi do przeszacowania kosztów analizowanych interwencji.
- 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-304 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®) w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny (TIS + PMX + P) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie niepłaskonabłonkowym, w którym guzy wykazują ekspresję PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek nowotworowych, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Efektywność terapii TIS + PMX + P i P-CTH określono w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy RATIONALE-304. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę TIS + PMX + P względem P-CTH w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

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

. W przypadku chemioterapii stosowanej z CEM rozkład stosowanych CTH określono na podstawie badania klinicznego. 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 chemioterapii względem kosztów immunoterapii stosowanych w analizowanej grupie pacjentów.

W analizie nie przeprowadzono oszacowania wartości użyteczności stanów zdrowia na bazie wyników badania RATIONALE-304. 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 ocenie poddano 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 + PMX + P przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż P-CTH. Mimo wyższych kosztów TIS + PMX + P w porównaniu z P-CTH, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania wynosi [REDACTED], czyli poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z P-CTH i zostały potwierdzone w ramach wszystkich jednokierunkowych analizach wrażliwości.

W porównaniu z PBR, ATEZO oraz CEM zastosowanie terapii TIS + PMX + P wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, 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 + PMX + P generuje wyższe koszty niż terapia CEM + PMX/PAC + P.

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

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. HTA Consulting.
2. ██████████ (2025) Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. 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. (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>.
6. 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>.
- ██████████
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).
- ██████████
- ██████████
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. 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) Tislelizumab 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.
15. 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.
16. (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>.
17. 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.
18. Shen X, Zhao B. (2018) Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJk*3529.
19. 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.
20. 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.

23. [REDACTED]. (2025) Analiza wpływu na budżet. Tislelizumab (Tevimbra®) w terapii 1. linii niedrobnokomórkowego raka płuca o typie niepłaskonabłonkowym. HTA Consulting.
24. 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.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Libtayo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf (20.12.2024).
28. 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.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (21.1.2025).
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lumykras. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lumykras-epar-product-information_pl.pdf (27.1.2025).
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinorelbine Zentiva. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/39664/characteristic> (27.1.2025).
32. 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) Tislelizumab 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.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf (3.2.2025).
34. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, Von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann C-N, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S. (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 15(2):143–155.
36. CADTH Reimbursement Review Sotorasib (Lumykras). Dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606545/pdf/Bookshelf_NBK606545.pdf (28.1.2025).
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/\(6.2.2025\)](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/\(31.10.2023\)](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/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz\(27.11.2023\)](https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-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 programy lekowej. 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 opłucnej (ICD-10: C45) – propozycja zapisów dla produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab).
53. 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r\(25.12.2024\)](https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r(25.12.2024)).
54. 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.
55. 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\(6.2.2025\)](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarządzenie-132_2024_DSOZ(6.2.2025)).
56. 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.
57. Luo X, Zhou Z, Zeng X, Liu Q. (2022) The Cost-Effectiveness of Tislelizumab Plus Chemotherapy for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Front. Pharmacol.* 13:935581.
58. Liang X, Chen X, Li H, Li Y. (2023) Tislelizumab plus chemotherapy is more cost-effective than chemotherapy alone as first-line therapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Front. Public Health* 11:1009920.
59. Wang L, Liu T, Lin X, Zhang Y, Shi L, You R, Liu J. (2024) Economics of first-line treatment with tislelizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer. *Immunotherapy* 1–10.
60. Ikar Pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
61. 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\(24.2.2025\)](https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8723.html(24.2.2025)).
62. 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) Tislelizumab 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.
63. Charakterystyka produktu leczniczego Vinorelbine Accord. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37020/characteristic> (10.2.2025).
 64. NICE. ID6162. Tislelizumab in combination for untreated advanced non-small-cell lung cancer. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11101> (27.9.2024).
 65. Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/>.
 66. 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).
 67. 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).
 68. 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).
 69. 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).
 70. Zlecenie 114/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatinib). Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7934-137-2022-zlc> (14.1.2025).
 71. 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).
 72. 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.
 73. 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).
 74. 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).
 75. 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).
-
77. 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.
 78. 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.
 79. 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:.
 80. 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.
 81. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bannouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Cheng Y, Sakai H, Paz-Ares L, Lu S, 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.
 82. 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.
 83. 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.

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. (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).
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. (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].
95. 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.
96. Borget I, Cadrel 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.
97. Lewis G, Peake M, Aultman R, Gylldmark 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.
98. 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.
99. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csősz 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
 124. 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.
 125. 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.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. (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).
 130. (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).
 131. (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).
 132. 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.
 133. Pacheco JM, Gao D, Camidge DR. (2019) Extended follow-up on KEYNOTE-024 suggests significant survival benefit for pembrolizumab in patients with PD-L1 $\geq 50\%$, but unanswered questions remain. *Ann Transl Med* 7(Suppl 3):S127.
 134. 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.
 135. 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).
 136. 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.
 137. (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).
 138. 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.
 139. 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.
 140. 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.
 141. 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.
142. 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.
 143. 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.
 144. SMC. Pembrolizumab 50mg powder for concentrate 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).
 145. 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.
 146. 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.
 147. 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.
 148. 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.
 149. 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.
 150. 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.
 151. 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.
 152. 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.
 153. 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.
 154. 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.
 155. 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-304, pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	25
Tabela 2.	Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-304, pacjenci z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$	25
Tabela 3.	Średnia masa ciała i średni wzrost pacjentów – badanie RATIONALE-303 (NDRP, $\geq$ 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 + PMX + P	31
Tabela 10.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia całkowitego w ramieniu P-CTH	32
		35
Tabela 12.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie całkowite	35
Tabela 13.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu TIS + PMX + P	36
Tabela 14.	Parametry AIC i BIC modelowania przeżycia wolnego od progresji w ramieniu P-CTH	38
Tabela 15.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – przeżycie wolne od progresji	40
Tabela 16.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu TIS + PMX + P	40
Tabela 17.	Parametry AIC i BIC modelowania czasu trwania leczenia w ramieniu P-CTH	42
Tabela 18.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie – czas trwania leczenia	44
Tabela 19.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (GUS 2023)	46
Tabela 20.	Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs PBR	49
Tabela 21.	Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs ATEZO	49
Tabela 22.	Wyniki porównania pośredniego TIS + PMX + P vs CEM	50
Tabela 23.	Podsumowanie rozkładów uwzględnionych w analizie	51
Tabela 24.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	51
		52
Tabela 26.	Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PMX/PAC + P wśród pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym – oszacowanie na podstawie badania EMPOWER-Lung 3	53
Tabela 27.	Udział chemioterapii w ramieniu CEM + PMX/PAC + P – wartości przyjęte w analizie	53
Tabela 28.	Dawkowanie TIS + PMX + P uwzględnione w analizie	54
Tabela 29.	Dawkowanie komparatorów uwzględnione w analizie	55
Tabela 30.	Względna intensywność dawki – wartości w analizie	57
		58
		59
		59
		60
Tabela 35.	Dawkowanie leków w kolejnej linii leczenia	61
Tabela 36.	Względna intensywność dawki dla leków w kolejnej linii leczenia – wartości w analizie	61
Tabela 37.	Średni czas trwania leczenia w kolejnej linii leczenia	62

Tabela 38.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa.....	64
Tabela 39.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_KN024.....	64
Tabela 40.	Użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości, scenariusz U_Ch.....	64
Tabela 41.	Spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	65
Tabela 42.	Polski zestaw norm EQ-5D-5L – dostosowanie do wieku.....	65
Tabela 43.	Cena preparatu Tevimbra®.....	66
Tabela 44.	Koszty substancji czynnych za mg – leki stosowane w skojarzeniu z TIS, dane przyjęte w analizie.....	66
Tabela 45.	Koszty TIS + PMX + P – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CUA.....	67
Tabela 46.	Koszty TIS + PMX + P – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w analizie CMA.....	67
Tabela 47.	Koszty substancji czynnych za mg wchodzących w skład komparatorów – dane przyjęte w analizie.....	68
Tabela 48.	Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CUA.....	68
Tabela 49.	Koszty komparatorów – koszt za cykl leczenia, wartości uwzględnione w CMA.....	68
Tabela 50.	Koszty substancji czynnych za mg stosowanych w kolejnej linii leczenia – dane przyjęte w analizie.....	69
Tabela 51.	Koszty leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia – koszt tygodniowy.....	69
Tabela 52.	Koszty radioterapii.....	70
Tabela 53.	Koszt radioterapii uwzględniony w analizie.....	71
Tabela 54.	Koszt podania immunoterapii – program lekowy.....	71
Tabela 55.	Koszt podania leku – chemioterapia.....	72
Tabela 56.	Koszt podania interwencji i komparatorów, koszty na cykl leczenia – wartości w analizie.....	72
Tabela 57.	Koszt podania leków stosowanych w kolejnej linii – wartości w analizie.....	73
Tabela 58.	Koszt monitorowania w ramach programu lekowego.....	75
Tabela 59.	Koszt monitorowania – chemioterapia.....	75
Tabela 60.	Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia.....	75
Tabela 61.	Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia.....	76
Tabela 62.	Koszt monitorowania po progresji choroby.....	76
Tabela 63.	Koszty całkowite leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia.....	77
Tabela 64.	Koszty kolejnej linii leczenia – wartości w analizie.....	77
Tabela 65.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym.....	78
Tabela 66.	Koszt leczenia zapalenia płuc.....	79
Tabela 67.	Koszty jednostkowe opieki terminalnej.....	79
Tabela 68.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie.....	80
		81
Tabela 70.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS [zł].....	82
		82
Tabela 72.	Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – z uwzględnieniem RSS [zł].....	83
Tabela 73.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – z uwzględnieniem RSS [zł].....	84
Tabela 74.	Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR – z uwzględnieniem RSS.....	84
Tabela 75.	Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg – z uwzględnieniem RSS [zł].....	85
Tabela 76.	Porównanie rocznych kosztów terapii – z uwzględnieniem RSS [zł].....	85
Tabela 77.	Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg - z uwzględnieniem RSS [zł].....	85
Tabela 78.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – QALY – z uwzględnieniem RSS.....	87
Tabela 79.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – LY – z uwzględnieniem RSS.....	88
Tabela 80.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – QALY – z uwzględnieniem RSS.....	90

Tabela 81.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – LY – z uwzględnieniem RSS	91
Tabela 82.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – QALY – z uwzględnieniem RSS.....	94
Tabela 83.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – LY – z uwzględnieniem RSS.....	95
Tabela 84.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – QALY – z uwzględnieniem RSS.....	98
Tabela 85.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – LY – z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 86.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – analiza CUA	102
Tabela 87.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH z uwzględnieniem RSS	104
Tabela 88.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs PBR z uwzględnieniem RSS	107
Tabela 89.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO z uwzględnieniem RSS	109
Tabela 90.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM z uwzględnieniem RSS	111
Tabela 91.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 92.	Zestawienie założeń i wyników analiz ekonomicznych uwzględnionych w walidacji konwergencji	114
Tabela 93.	Porównanie wyników analizy Luo 2022 [57] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	115
Tabela 94.	Porównanie wyników analizy Liang 2023 [58] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	115
Tabela 95.	Porównanie wyników analizy Wang 2024 [59] z wynikami niniejszej analizy uzyskanymi po dostosowaniu parametrów w możliwym zakresie	115
Tabela 96.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	137
Tabela 97.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS [zł]	139
Tabela 98.	Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS [zł].....	140
Tabela 99.	Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS [zł].....	140
Tabela 100.	Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – bez uwzględnienia RSS [zł].....	141
Tabela 101.	Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR – bez uwzględnienia RSS [zł].....	141
Tabela 102.	Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg – bez uwzględnienia RSS [zł]	142
Tabela 103.	Porównanie rocznych kosztów terapii – bez uwzględnienia RSS [zł]	142
Tabela 104.	Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg – bez uwzględnienia RSS	142
Tabela 105.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – QALY – bez uwzględnienia RSS.....	144
Tabela 106.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – LY – bez uwzględnienia RSS.....	145
Tabela 107.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – QALY – bez uwzględnienia RSS	147
Tabela 108.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – LY – bez uwzględnienia RSS	148
Tabela 109.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – QALY – bez uwzględnienia RSS.....	151
Tabela 110.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – LY – bez uwzględnienia RSS.....	152
Tabela 111.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – QALY – bez uwzględnienia RSS.....	155

Tabela 112. Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – LY – bez uwzględnienia RSS.....	156
Tabela 113. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH bez uwzględnienia RSS	159
Tabela 114. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs PBR bez uwzględnienia RSS	161
Tabela 115. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO bez uwzględnienia RSS	163
Tabela 116. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM bez uwzględnienia RSS	165
Tabela 117. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P bez uwzględnienia RSS.....	167
Tabela 118. Koszty leków na podstawie Obwieszczenia MZ	169
Tabela 119. Ceny realne leków z serwisu IkarPro.....	172
Tabela 120. Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – średnie koszty z ostatnich 12 miesięcy	176
Tabela 121. Koszty leków na podstawie danych ze sprawozdań z działalności NFZ (raporty o realizacji programów lekowych)	176
Tabela 122. Ceny leków – przetargi – IkarPro [60] (dane na dzień 25.02.2025 r.).....	177
Tabela 123. Koszty leków za mg – dane przyjęte w analizie.....	182
Tabela 124. Dawkowanie leków w chodzących w skład chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny	183
Tabela 125. Koszty chemioterapii dwulekowych – koszty za cykl leczenia	184
Tabela 126. Dawkowanie VIN	186
Tabela 127. Porównanie kosztów VIN.....	186
Tabela 128. Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	187
Tabela 129. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	187
Tabela 130. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)	188
Tabela 131. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	193
Tabela 132. Badania dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeszukania AOTMiT.....	194
.....	197
.....	197
.....	198

SPIS WYKRESÓW

.....	31
.....	32
.....	33
.....	33
.....	37
.....	37
.....	38
.....	39
.....	41
.....	41
.....	42

		43
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	45
		48
		86
		87
		88
		89
		90
		91
		92
		93
		94
Wykres 25.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS	95
Wykres 26.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS	96
Wykres 27.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – z uwzględnieniem RSS	97
Wykres 28.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS	98
Wykres 29.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS	99
Wykres 30.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS	100
Wykres 31.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – z uwzględnieniem RSS	101
Wykres 32.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	143
Wykres 33.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	144
Wykres 34.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	145
Wykres 35.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS	146
Wykres 36.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS	147
Wykres 37.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS	148
Wykres 38.	Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS	149
Wykres 39.	Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS	150
Wykres 40.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS	151
Wykres 41.	Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS	152

Wykres 42. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS	153
Wykres 43. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS	154
Wykres 44. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS	155
Wykres 45. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS	156
Wykres 46. Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS	157
Wykres 47. Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS	158
Wykres 48. Szczegółowe wyniki badania Reck 2023	196

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego dostosowanego do warunków polskich	17
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych	189
.....	192

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

Tabela 96.

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
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	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 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. Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	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.4
§ 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
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

TIS + PMX + P VS P-CTH

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 97.
Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH– bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	P-CTH	TIS + PMX + P vs P-CTH
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leków, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kolejnej linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt opieki terminalnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania TIS + PMX + P zamiast P-CTH wynosi 383 178 zł/QALY i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania TIS + PMX + P zamiast P-CTH wynosi 286 437 zł/LY i jest wyższy od przyjętego progu opłacalności (217 641 zł/LY).

Tabela 98.

Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P vs P-CTH
ICUR [zł/QALY]	383 178
ICER [zł/LY]	286 437

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

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

Tabela 99.

Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS [zł]

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

a) cena zbytu netto

TIS + PMX + P VS IMMUNOTERAPIA

Oszacowany dla populacji docelowej średni koszt leczenia jednego pacjenta w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 100.
Wyniki analizy ekonomicznej – ocena ekonomiczna – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	PBR	ATEZO	CEM
Wynik				
Łączny koszt, w tym:				
Koszt leków, w tym				
Koszt TIS				
Koszt podania				
Koszt monitorowania				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				
Różnica TIS + PMX + P vs komparator				
Łączny koszt, w tym:				
Koszt leków, w tym				
Koszt TIS				
Koszt podania				
Koszt monitorowania				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				

Oszacowane wartości współczynnika ICUR wynoszą: 821 711 zł/QALY dla porównania z PBR, 882 162 zł/QALY dla porównania z ATEZO oraz 1 010 682 zł/QALY dla porównania z CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł/QALY).

Oszacowana wartość współczynnika ICER wynosi: 585 459 zł/LY dla porównania z PBR, 635 832 zł/LY dla porównania z ATEZO, 739 921 zł/LY dla CEM i znajdują się powyżej wartości progu opłacalności (217 641 zł/LY).

Tabela 101.
Wyniki analizy ekonomicznej – współczynniki ICER / ICUR – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P vs PBR	TIS + PMX + P vs ATEZO	TIS + PMX + P vs CEM
ICUR [zł/QALY]	821 711	882 162	1 010 682
ICER [zł/LY]	585 459	635 832	739 921

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICUR jest równa założonemu progowi opłacalności wynosi [REDACTED]

W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której wartość ICER jest równa założonemu progowi opłacalności [REDACTED].

Tabela 102.

Wyniki analizy ekonomicznej – ceny progowe Tevimbra® 100 mg – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P vs PBR	TIS + PMX + P vs ATEZO	TIS + PMX + P vs CEM
Cena progowa zbytu netto względem ICUR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena progowa zbytu netto względem ICER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.1.2 WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Roczny koszt terapii za pomocą TIS + PMX + P wynosi [REDACTED]

Tabela 103.

Porównanie rocznych kosztów terapii – bez uwzględnienia RSS [zł]

Kategoria	TIS + PMX + P	CEM + PMX/PAC + P	Różnica
Łączny koszt, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt immunoterapii, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt TIS	[REDACTED]	I	[REDACTED]
Koszt pozostałych leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania	[REDACTED]	[REDACTED]	I

Cena zbytu netto dla preparatu Tevimbra®, przy której koszty terapii TIS + PMX + P oraz CEM + PMX/PAC + P są równe wynosi [REDACTED].

Tabela 104.

Porównanie rocznych kosztów terapii – cena progowa Tevimbra® 100 mg – bez uwzględnienia RSS

Kategoria	TIS + PMX + P vs CEM + PMX/PAC + P
Cena progowa zbytu netto	[REDACTED]

A.1.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

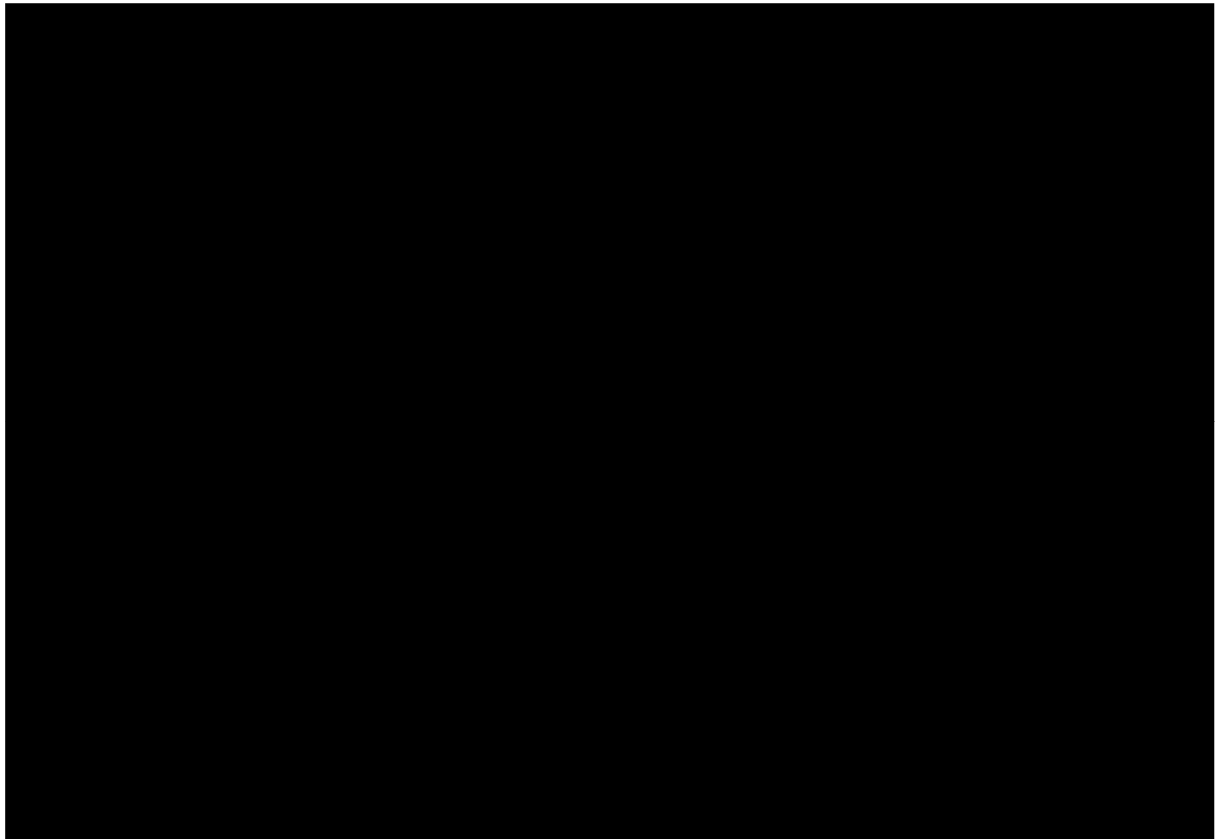
A.1.2.1 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS P-CTH

Porównanie w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość



Wykres 32.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS

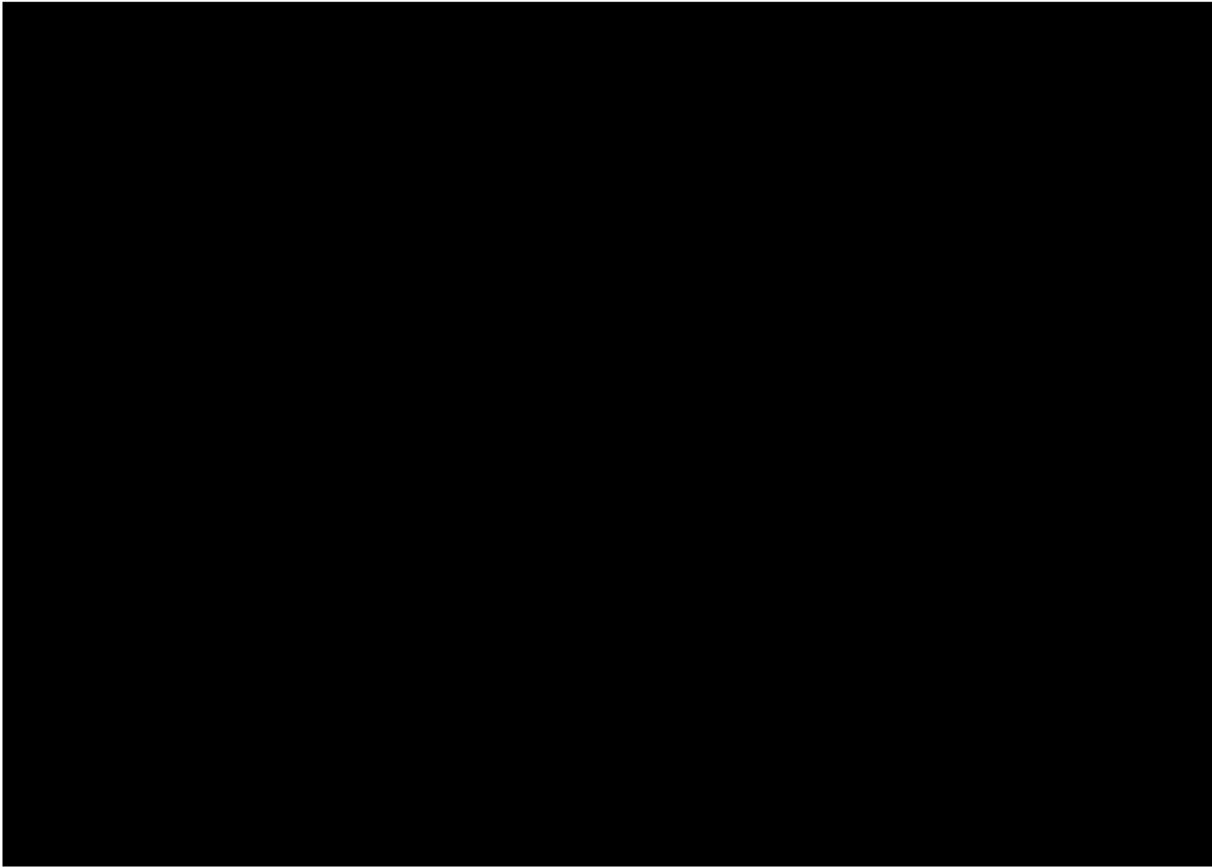


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 105.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs P-CTH – QALY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs P-CTH				

Wykres 33.
Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



Porównanie w odniesieniu do lat życia

[REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 106.

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

Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PMX + P vs P-CTH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 34.

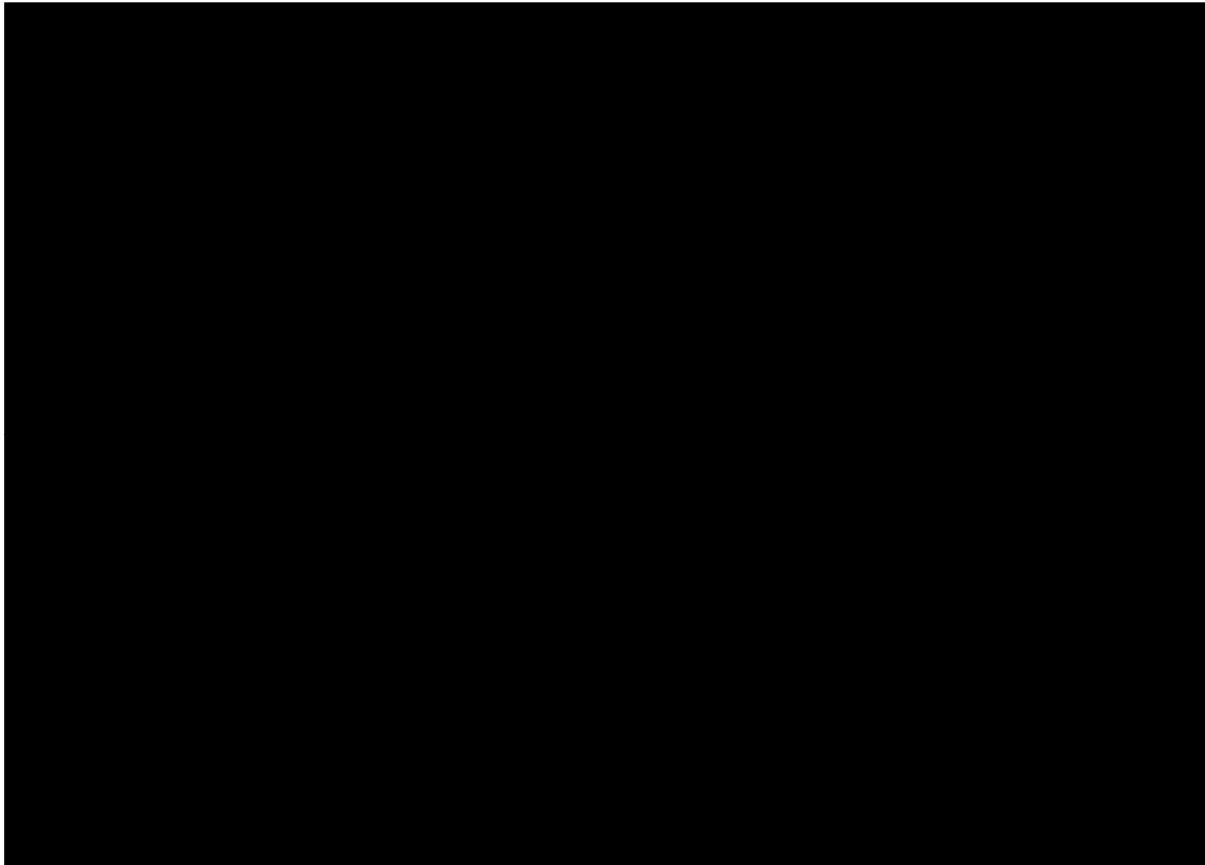
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs P-CTH – bez uwzględnienia RSS



[REDACTED]

Wykres 35.

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

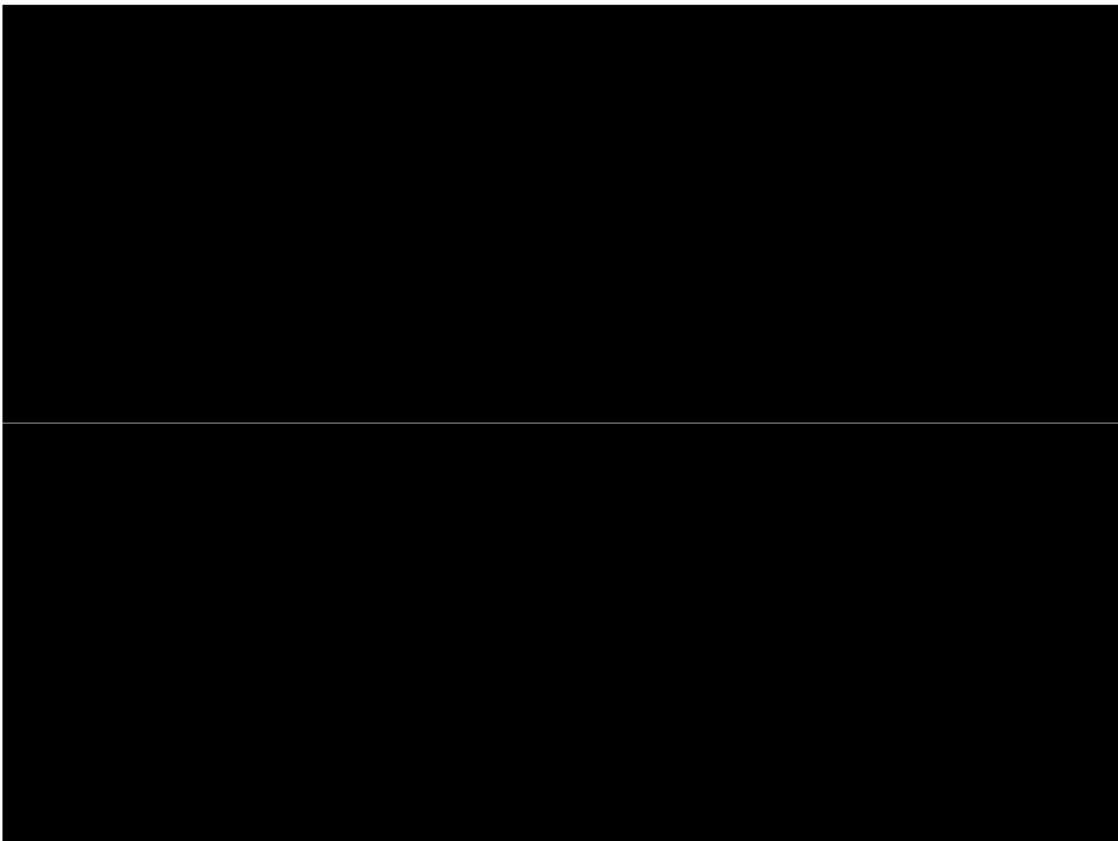


A.1.2.2 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS PBR

Porównanie w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość



Wykres 36.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS



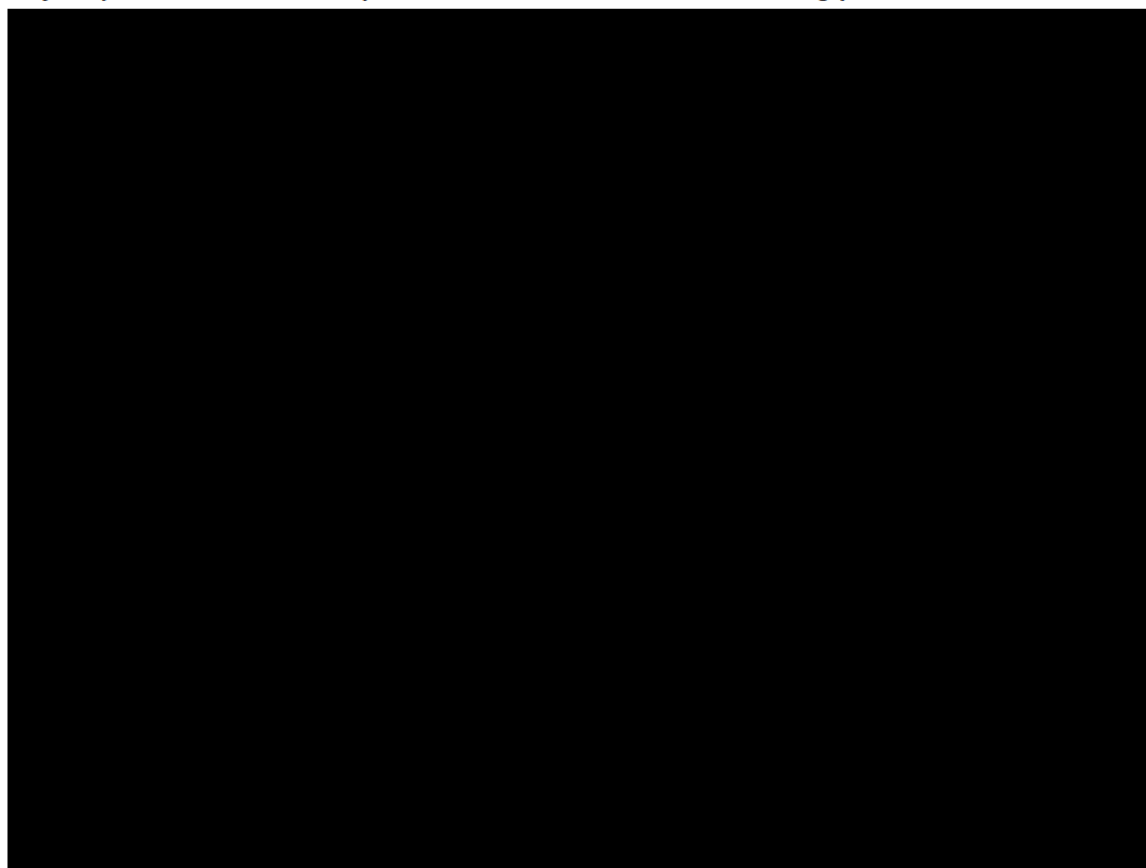
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 107.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – QALY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Cwiartka I	Cwiartka II	Cwiartka III	Cwiartka IV
TIS + PMX + P vs PBR				

Wykres 37.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS



Porównanie w odniesieniu do lat życia



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

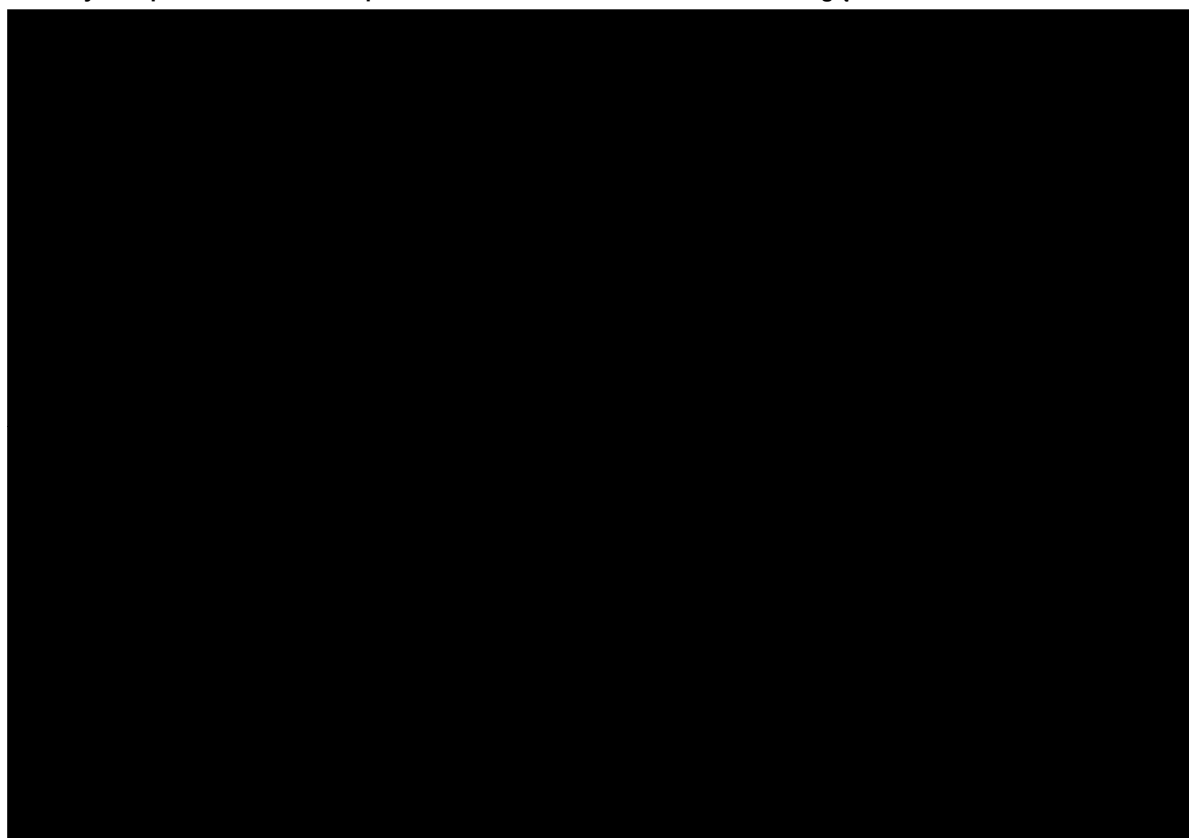
Tabela 108.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs PBR – LY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs PBR				

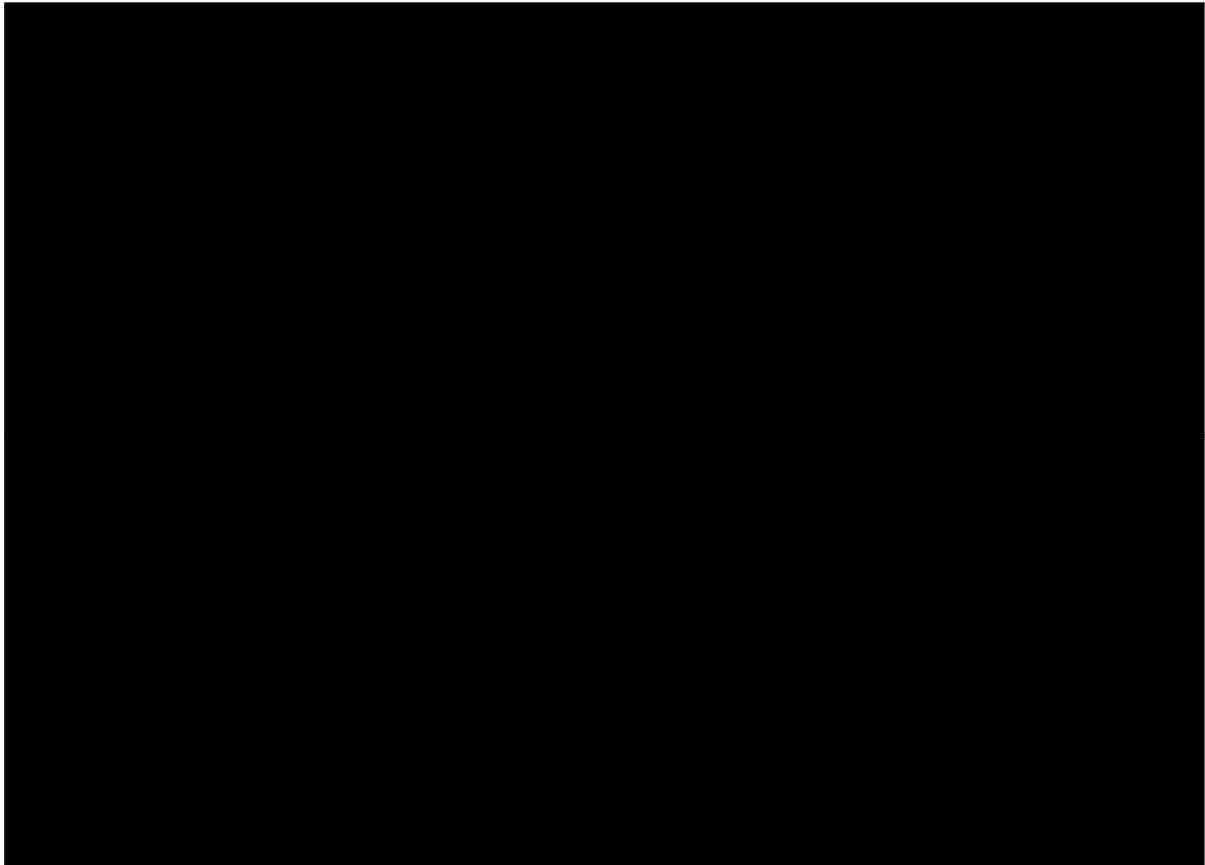
Wykres 38.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS



Wykres 39.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs PBR – bez uwzględnienia RSS

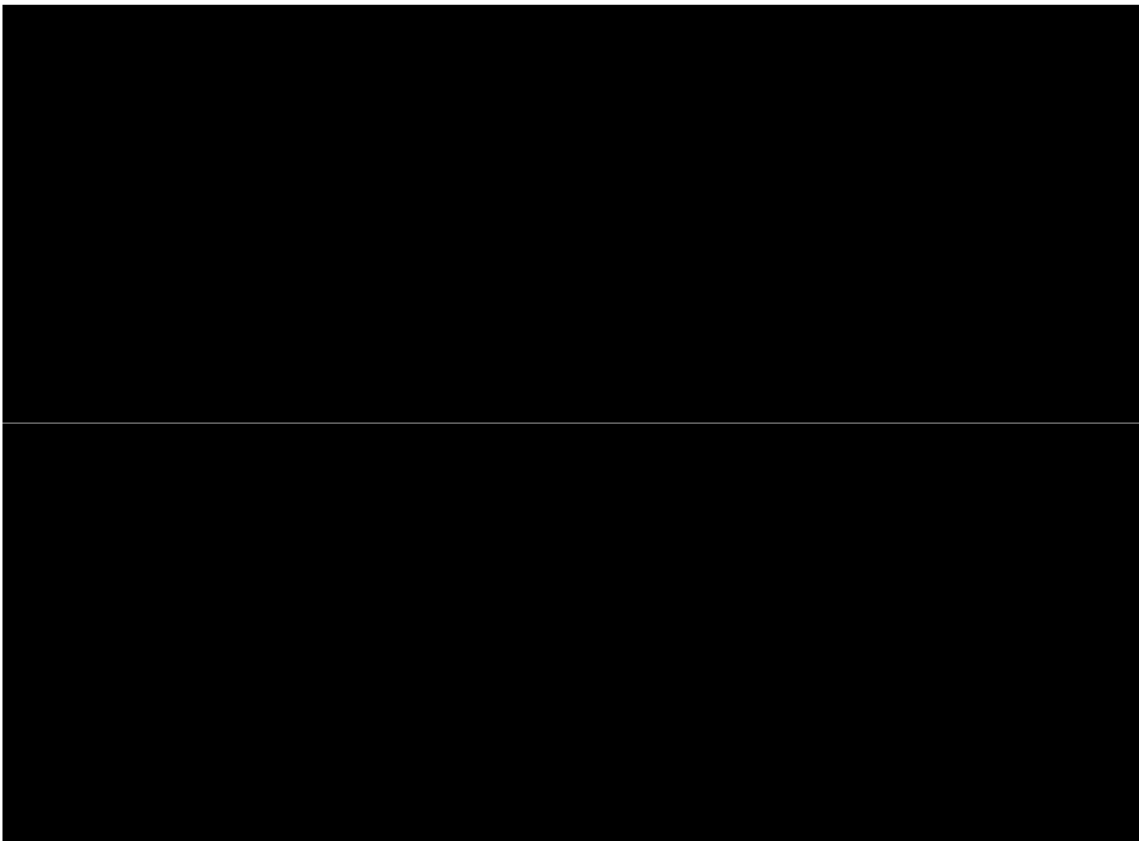


A.1.2.3 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS ATEZO

Porównanie w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość



Wykres 40.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS



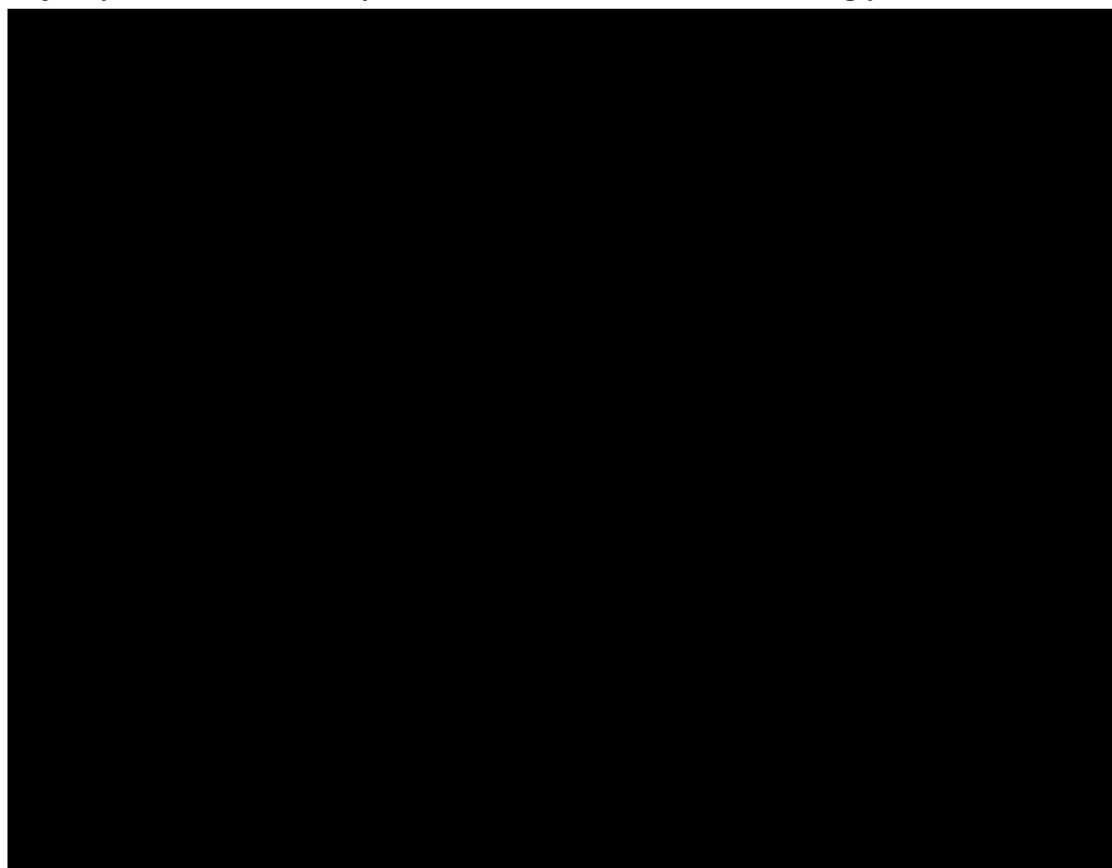
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 109.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – QALY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Czwartka I	Czwartka II	Czwartka III	Czwartka IV
TIS + PMX + P vs ATEZO				

Wykres 41.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS



Porównanie w odniesieniu do lat życia



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

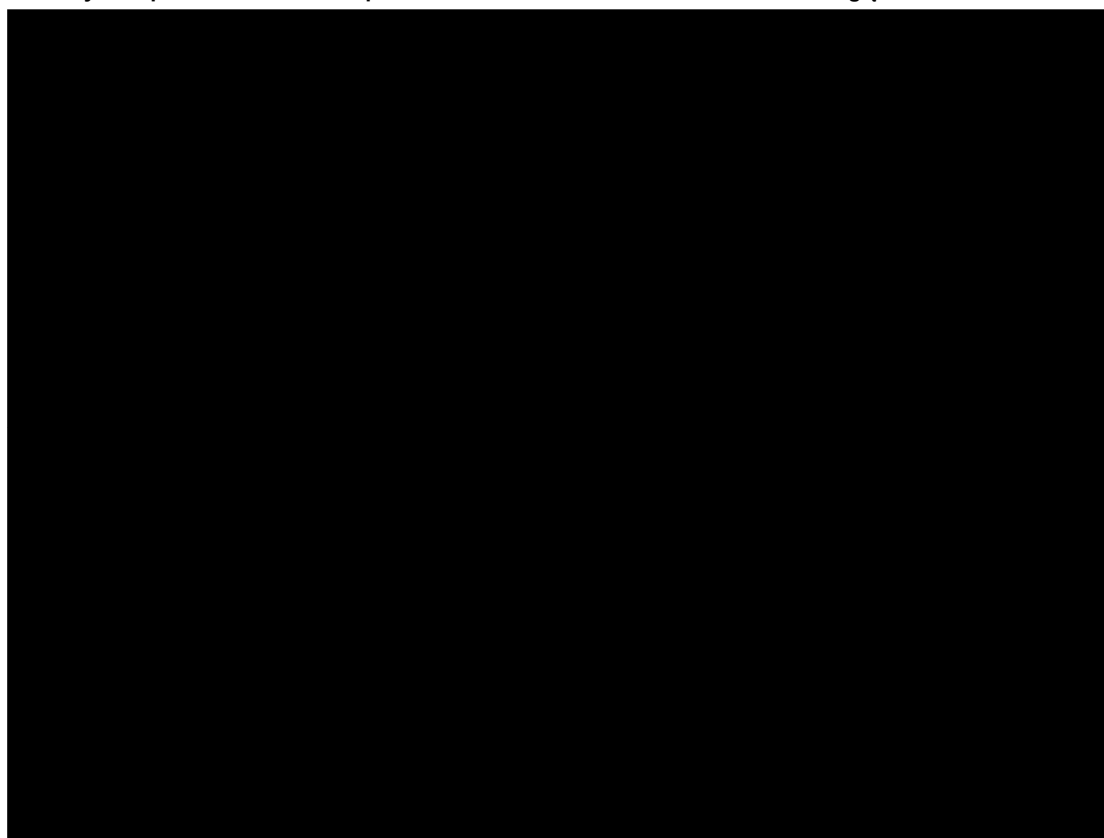
Tabela 110.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs ATEZO – LY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs ATEZO				

Wykres 42.

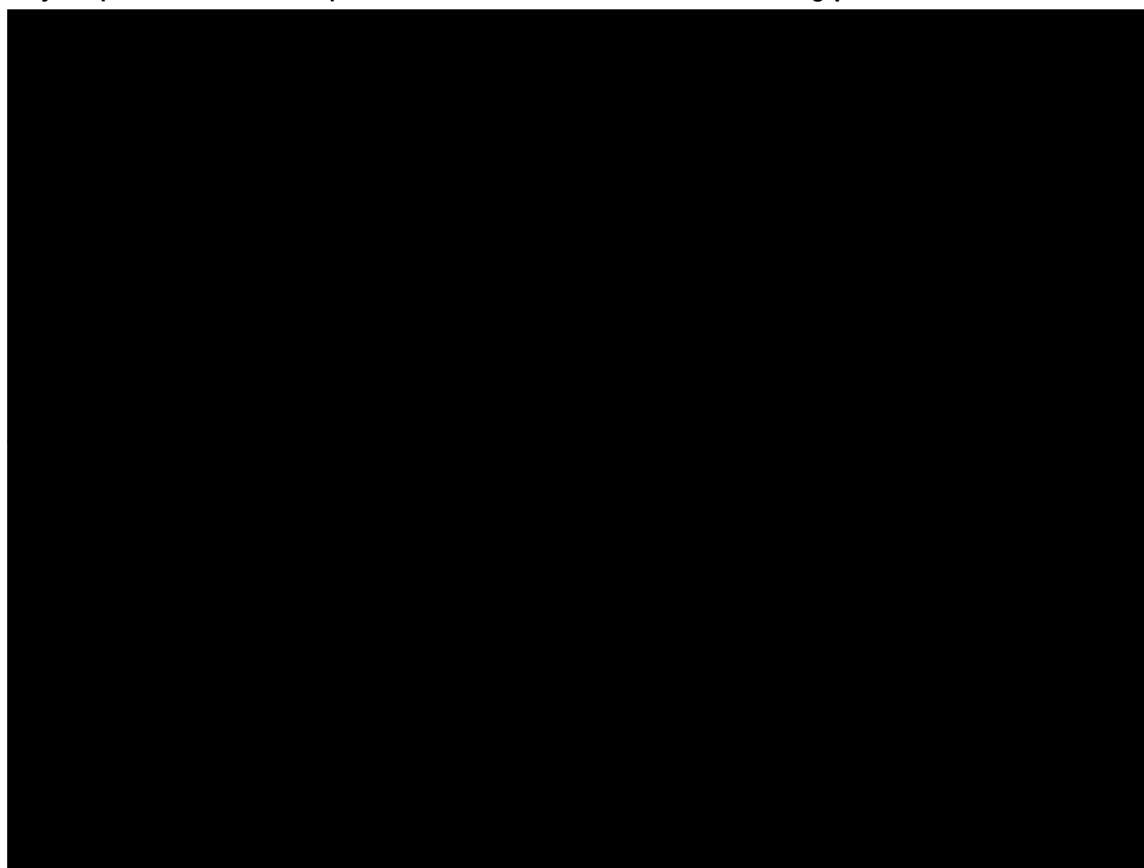
Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS



[Redacted text block consisting of four horizontal lines]

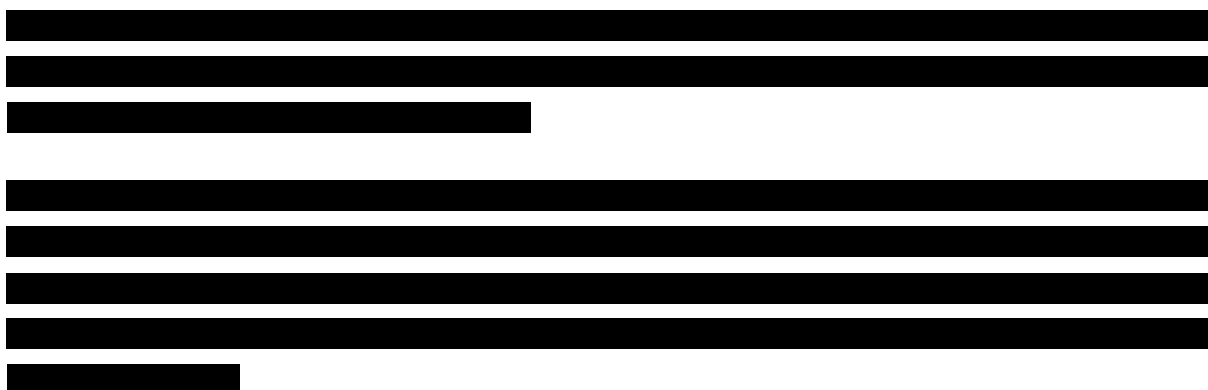
Wykres 43.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO – bez uwzględnienia RSS

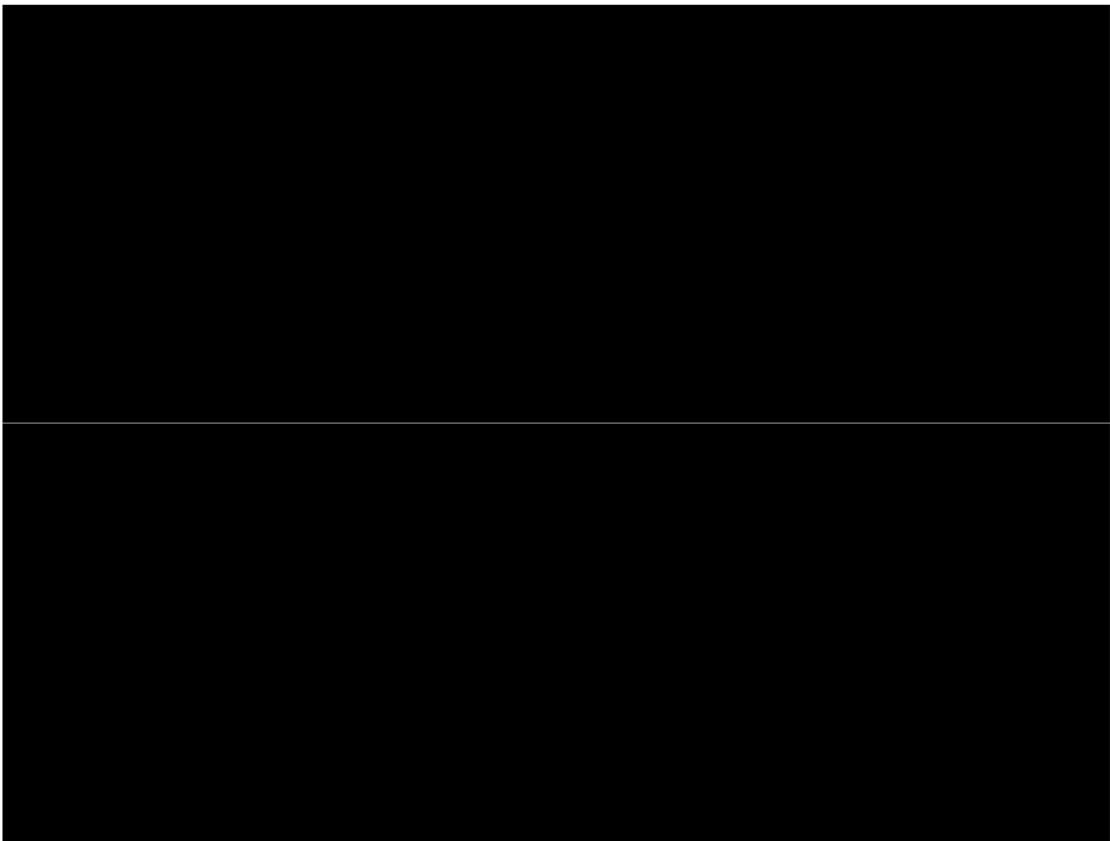


A.1.2.4 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS CEM

Porównanie w odniesieniu do lat życia skorygowanych o jakość



Wykres 44.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS



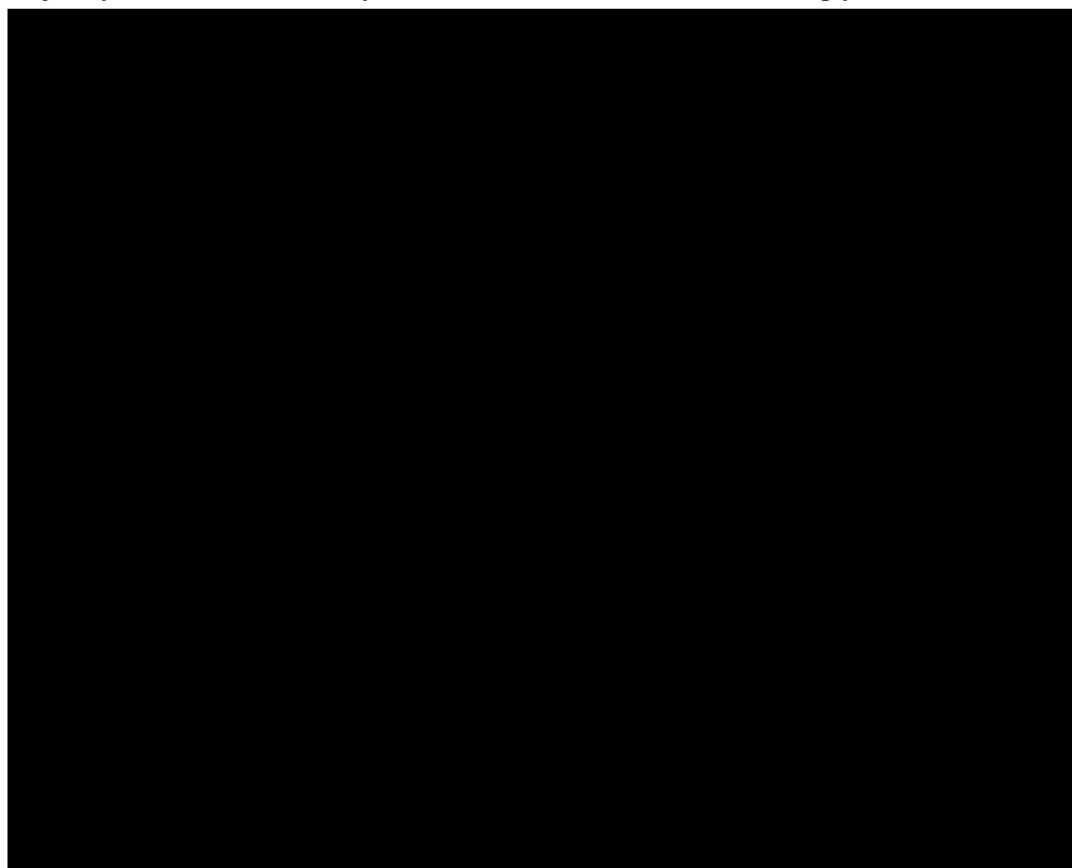
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 111.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – QALY – bez uwzględnienia RSS

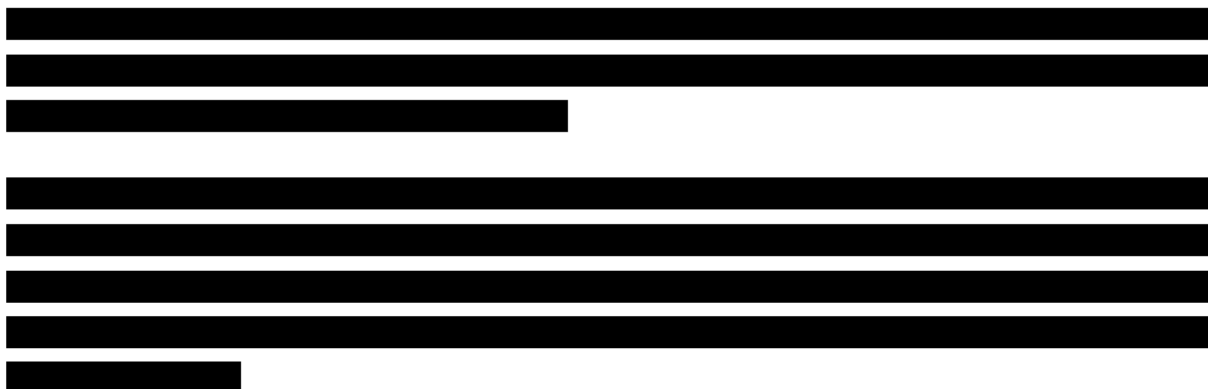
Porównanie	Cwiartka I	Cwiartka II	Cwiartka III	Cwiartka IV
TIS + PMX + P vs CEM				

Wykres 45.

Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS



Porównanie w odniesieniu do lat życia



W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

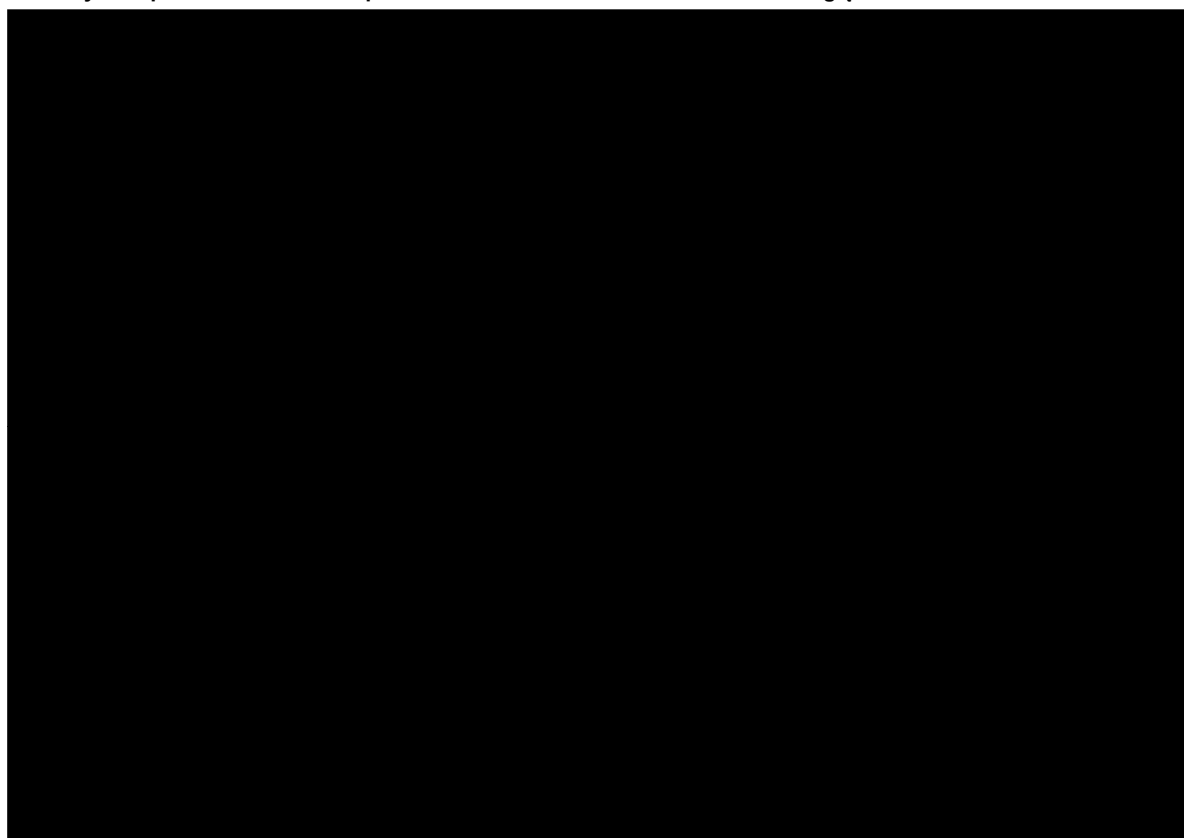
Tabela 112.

Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności, porównanie TIS + PMX + P vs CEM – LY – bez uwzględnienia RSS

Porównanie	Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV
TIS + PMX + P vs CEM				

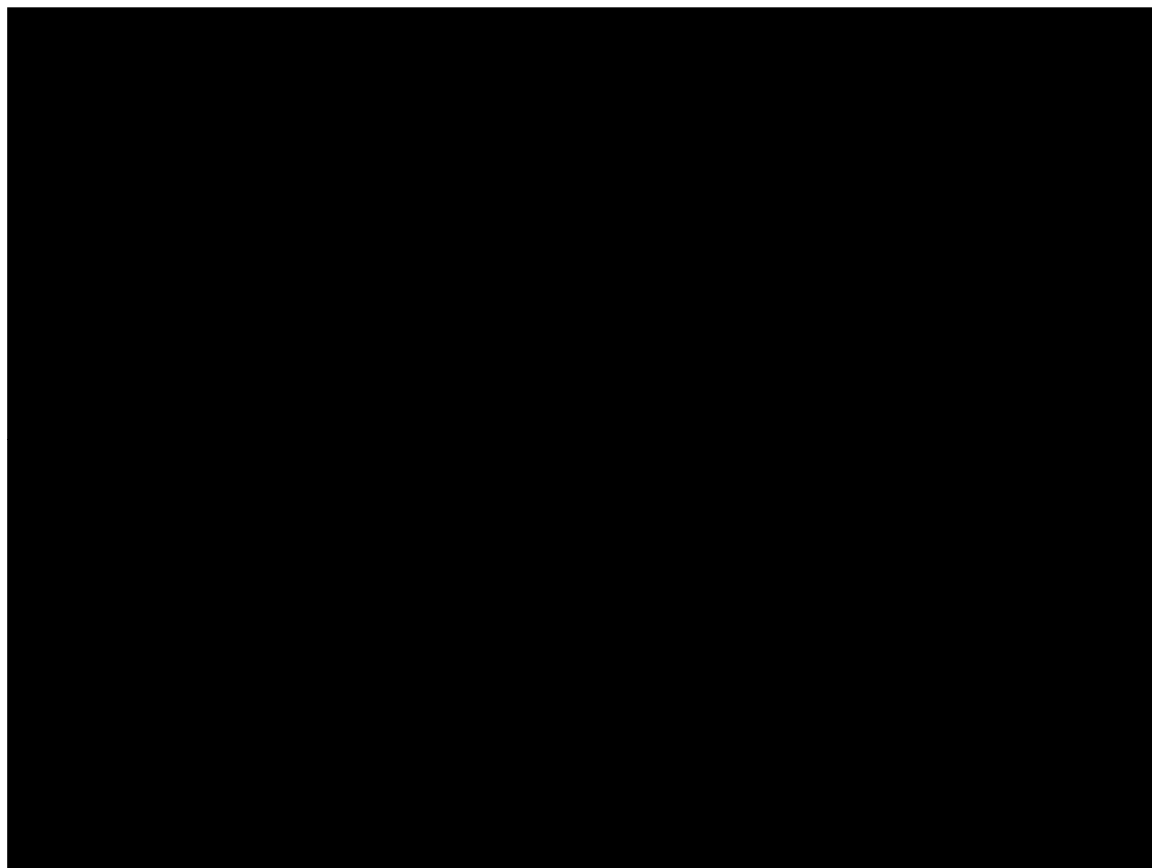
Wykres 46.

Płaszczyzna opłacalności dla LY w porównaniu TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS



Wykres 47.

Krzywa opłacalności dla LY dla porównania TIS + PMX + P vs CEM – bez uwzględnienia RSS



A.1.3. Analiza wrażliwości

A.1.3.1 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS P-CTH

Tabela 113.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs P-CTH bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				P-CTH			TIS + PMX + P vs P-CTH			ICUR [zł/QALY]	ICER [zł/LY]	Cena progowa zbytu netto (ICUR) [zł]	Cena progowa zbytu netto a (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														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
ToT_2														
ToT_3														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3.2 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS PBR

Tabela 114.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs PBR bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				PBR			TIS + PMX + P vs PBR			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														
PFS_1														
PFS_2														
ToT_1														
DK1														
DP1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3.3 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS ATEZO

Tabela 115.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania TIS + PMX + P vs ATEZO bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	TIS + PMX + P				ATEZO			TIS + PMX + P vs ATEZO			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														
PFS_1														
PFS_2														
OS_PFS_NS														
ToT_1														
DK1														
DA1														
DA2														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3.4 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS CEM

Tabela 116.

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

Scenariusz	TIS + PMX + P				CEM			TIS + PMX + P vs CEM			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														
PFS_1														
PFS_2														
OS_PFS_NS														
ToT_1														
DK1														
PoCh1														
RDI1														
NL1														
U_KN024														
U_Ch														

PODSUMOWANIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.1.3.5 PORÓWNANIE TIS + PMX + P VS CEM + PMX/PAC + P

Tabela 117.

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

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

PODSUMOWANIE

A.2. Koszty jednostkowe leków

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

- pembrolizumab,
- atezolizumab,
- cemiplimab,
- niwolumab,
- sotorasib,
- nintedanib,
- cisplatyna,
- karboplatyna,
- pemetreksed,
- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel,
- paklitaksel.

Pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab, sotorasib oraz nintedanib finansowane są w ramach programów lekowych, natomiast pozostałe substancje tj. cisplatyna, karboplatyna, pemetreksed, 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. [53]. Uwzględniono również dane z przetargów raportowanych na stronie IkarPro [60], dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IkarPro [60], 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. [61], dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie IkarPro [60] – pod uwagę wzięto średnie ceny rozliczeniowe za jednostkę (bez korekty DGL). Zebrane informacje przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 118, Tabela 119, Tabela 120, Tabela 121).

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. [53].

Tabela 118.
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
Nintedanib						
Vargatef	5909991203900	150 mg	60 kaps.	7 745,78 zł	764 200	0,86 zł
Vargatef	5909991203894	100 mg	120 kaps.	10 327,71 zł	7 668 260	0,86 zł
Średnia ważona						0,86 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
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
Sotorasib						
Lumykras	8715131024895	120 mg	240 szt.	55 477,44 zł	16 476 024	1,93 zł
Średnia ważona						1,93 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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Koszt leku za mg
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
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
Pemetreksed						
Pemetreksed SUN	5909991289379	500 mg	1 fiol. proszku	681,16 zł	376 052	1,36 zł
Pemetreksed SUN	5909991289362	100 mg	1 fiol. proszku	136,23 zł	45 830	1,36 zł
Pemetrexed Accord	5055565768976	25 mg / ml	1 fiolka 40 ml	1 372,62 zł	1 365 188	1,37 zł
Pemetrexed Accord	5055565768969	25 mg / ml	1 fiolka 20 ml	685,74 zł	1 698 143	1,37 zł
Pemetrexed Accord	5055565768952	25 mg / ml	1 fiolka 4 ml	136,23 zł	576 324	1,36 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444181	25 mg / ml	1 fiol. 40 ml	1 371,47 zł	2 041 856	1,37 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444174	25 mg / ml	1 fiol. 20 ml	684,59 zł	3 065 847	1,37 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444167	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	136,80 zł	592 505	1,37 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047030	25 mg / ml	1 fiol. 40 ml	1 372,62 zł	292 801	1,37 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047023	25 mg / ml	1 fiol. 20 ml	685,74 zł	1 518 532	1,37 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047016	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	136,23 zł	297 262	1,36 zł
Średnia ważona						1,37 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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Koszt leku za mg
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
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 [60]. 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 119).

Tabela 119.
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
Średnia cena za mg						38,26 zł
Nintedanib						
Vargatef	5909991203900	150 mg	60 kaps.	764 200	401 811 zł	0,53 zł
Vargatef	5909991203894	100 mg	120 kaps.	7 668 260	4 027 781 zł	0,53 zł
Średnia cena za mg						0,53 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
Sotorasib						
Lumykras	8715131024895	120 mg	240 szt.	16 476 024	8 439 957 zł	0,51 zł
Średnia cena za mg						0,51 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

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
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
Pemetreksed						
Pemetreksed SUN	5909991289379	500 mg	1 fiol. proszku	376 052	182 307 zł	0,48 zł
Pemetreksed SUN	5909991289362	100 mg	1 fiol. proszku	45 830	27 486 zł	0,60 zł
Pemetrexed Accord	5055565768976	25 mg / ml	1 fiolka 40 ml	1 365 188	579 548 zł	0,42 zł
Pemetrexed Accord	5055565768969	25 mg / ml	1 fiolka 20 ml	1 698 143	705 034 zł	0,42 zł
Pemetrexed Accord	5055565768952	25 mg / ml	1 fiolka 4 ml	576 324	327 070 zł	0,57 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444181	25 mg / ml	1 fiol. 40 ml	2 041 856	558 317 zł	0,27 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444174	25 mg / ml	1 fiol. 20 ml	3 065 847	983 153 zł	0,32 zł
Pemetrexed Fresenius Kabi	5909991444167	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	592 505	232 152 zł	0,39 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047030	25 mg / ml	1 fiol. 40 ml	292 801	142 158 zł	0,49 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047023	25 mg / ml	1 fiol. 20 ml	1 518 532	848 762 zł	0,56 zł
Pemetrexed Sandoz	7613421047016	25 mg / ml	1 fiol. 4 ml	297 262	187 223 zł	0,63 zł
Średnia cena za mg						0,40 zł

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
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
Winorelbina - fiołki						
Navirel	5909990573325	10 mg / ml	10 fioł. a 1 ml	5 203	11 688 zł	2,25 zł
Navirel	5909990573349	10 mg / ml	10 fioł. a 5 ml	93 914	194 512 zł	2,07 zł
Neocitec	5909990668045	10 mg / ml	1 fioł.po 1ml	29 538	66 289 zł	2,24 zł
Neocitec	5909990668052	10 mg / ml	1 fioł.po 5ml	151 881	333 334 zł	2,19 zł
Vinorelbine Accord	5909991314446	10 mg / ml	1 fioł. 5 ml	357 843	708 484 zł	1,98 zł
Vinorelbine Accord	5909991314439	10 mg / ml	1 fioł. 1 ml	42 834	94 961 zł	2,22 zł
Średnia cena za mg						2,07 zł
Winorelbina - 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 fioł.a 20 ml	31 347 239	1 709 107 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976089	100 mg / ml	1 fioł.a 10 ml	6 966 827	355 912 zł	0,05 zł
Gemcitabinum Accord	5909990976072	100 mg / ml	1 fioł.a 2 ml	607 201	55 526 zł	0,09 zł
Gemsol	5909990870998	200 mg / 5 ml	1 fioł. a 5 ml	1 319 186	112 015 zł	0,08 zł
Gemsol	5909990871032	1000 mg / 25 ml	1 fioł. a 25 ml	9 274 984	487 954 zł	0,05 zł
Gemsol	5909990871049	2000 mg / 50 ml	1 fioł. a 50 ml	59 788 555	2 979 208 zł	0,05 zł
Średnia cena za mg						0,05 zł
Docetaksel						

Nazwa handlowa	Kod EAN	Dawka	Opakowanie	Sprzedaż [mg] 12.2023-11.2024	Kwota refundacji 12.2023-11.2024	Cena realna za mg
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
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. [61]. W analizie uwzględniono średnie koszty substancji czynnych z ostatnich 12 miesięcy (grudzień 2023 – listopad 2024), które przedstawiono poniżej (Tabela 120).

Tabela 120.

Koszty leków na podstawie danych z Komunikatu DGL – średnie 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
Pemetreksedum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.10.0000053	0,40 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 [60] (Tabela 121).

Tabela 121.

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
Sotorasibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000281	6 613 920	3 386 714,69 zł	0,51 zł
Nintedanibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000149	4 448 580	2 334 854,67 zł	0,52 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	2 106 295	80 583 715,30 zł	38,26 zł
Rok 2023				
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
Sotorasibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000281	1 223 044	626 687,75 zł	0,51 zł
Nintedanibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000149	6 700 080	3 520 796,86 zł	0,53 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	3 442 915	131 716 504,18 zł	38,26 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

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Liczba świadczeń	Szacowane wydatki NFZ	Średnia cena rozliczeniowa za jednostkę (1 mg)
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
Sotorasibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000281	-	-	-
Nintedanibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000149	2 754 300	1 446 107,25 zł	0,53 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 398 515	53 495 905,97 zł	38,25 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	-	-	-
Sotorasibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000281	-	-	-
Nintedanibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000149	5 089 500	2 692 736,61 zł	0,53 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	2 465 105	90 738 397,97 zł	36,81 zł
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	-	-	-
Sotorasibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000281	-	-	-
Nintedanibum - o - doustnie (oral, per mouth) - 1 mg	5.08.09.0000149	1 975 030	1 048 938,43 zł	0,53 zł
Nivolumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	5.08.09.0000109	1 100 046	40 414 207,30 zł	36,74 zł

Poniżej, w przypadku leków refundowanych w ramach programu lekowego, uwzględniono dane z przetargów z 2024 roku raportowanych na stronie IkarPro [60] (dane na dzień 25.02.2025 r.) (Tabela 122).

Tabela 122.
Ceny leków – przetargi – IkarPro [60] (dane na dzień 25.02.2025 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

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
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 Suchoj 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

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
2024.10.25	Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tamowie	200 000	13 544 359,92 zł	67,72 zł
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 KOŚCIERZYNIE 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.Mieleckiego 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 Sokołowskiego	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
Nintedanib				
2024.10.11	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	360 000	189 287,93 zł	0,53 zł
2024.07.12	Podhalański Szpital Specjalistyczny im. J. Pawła II w Nowym Targu	24 000	12 619,20 zł	0,53 zł
2024.06.27	Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	300 000	157 739,94 zł	0,53 zł
Średnia ważona cena za mg				0,53 zł
Pembrolizumab				
2024.12.16	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Legnicy	30 000	4 309 287,48 zł	143,64 zł

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
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 Tamowie	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 Suchoj 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
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

Data otwarcia oferty	Zamawiający	Wielkość przetargu (liczba mg)	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Cena za mg
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 OŚWIECIMIU	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 123). Przy wyborze danej ceny leku uwzględniono najniższą spośród dostępnych wartości.

Tabela 123.
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
Nintedanib	0,52 zł	Realizacja Programów Lekowych
Sotorasib	0,51 zł	Realizacja Programów Lekowych
Cisplatyna	0,54 zł	Dane refundacyjne NFZ
Karboplatyna	0,23 zł	Dane refundacyjne NFZ
Pemetreksed	0,40 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 nieplaskonabłonkowym NDRP. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej schematy dwulekowe stosowane w nieplaskonabłonkowym NDRP to schematy złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z jednym z leków III generacji (etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, pemetreksed, paklitaksel) [1].

Dawkowanie schematów dwulekowych zaczerpnięto w wytycznych PTOK [15]. Dawkę KAR przyjęto zgodnie z założeniami niniejszej analizy (patrz rozdz. 3.4.1). W oszacowaniach uwzględniono dawkę CIS i PAC zgodnie z badaniami RATIONALE-304 oraz RATIONALE-307, tj. CIS w dawce 75 mg/m² oraz PAC 175 mg/m².

Tabela 124.
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	RATIONALE-304 (por. rozdz. 3.4.2)
KAR		dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 (por. rozdz. 3.4.2)
ETO	110 mg/m ²	dożylnie	dzień 1., 2., 3. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15], wartość środkowa z zakresu 100 -120 mg/m ²
WIN	30 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15]
	30 mg/m ² 60 mg/m ²	dożylnie doustnie	dzień 1. co 3 tygodnie dzień 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15]
	60 mg/m ²	doustnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15]
GEM	1000 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. i 8. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15]
DOC	75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	Wytyczne PTOK [15]
PAC	175 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-307 [62]
PMX	500 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 3 tygodnie	RATIONALE-304 (por. rozdz. 3.4.2)

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane koszty za cykl leczenia, zgodnie z wytycznymi cykl leczenia trwa 21 dni. (Tabela 125).

Tabela 125.
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	76,21 zł	171,46 zł	2 957,67 zł	3 129,13 zł
	ETO	0,15 zł	110	mg/m2	3	95,25 zł			
KAR + ETO	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	2 957,67 zł	■
	ETO	0,15 zł	110	mg/m2	3	95,25 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	76,21 zł	308,77 zł	1 380,52 zł	1 689,29 zł
	VIN - dożylnie	2,07 zł	30	mg/m2	2	232,56 zł			
KAR + VIN	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	1 380,52 zł	■
	VIN - dożylnie	2,07 zł	30	mg/m2	2	232,56 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	76,21 zł	839,23 zł	690,26 zł	1 529,49 zł
	VIN - doustnie	3,39 zł	60	mg/m2	2	763,02 zł			
KAR + VIN	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	VIN - doustnie	3,39 zł	60	mg/m2	2	763,02 zł			
CIS + VIN	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	76,21 zł	574,00 zł	690,26 zł	1 264,26 zł
	VIN (jedno podanie dożylnie, jedno doustne)	2,07 zł / 3,39 zł	30 mg/m2 / 60 mg/m2	mg/m2	2	497,79 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	497,79 zł			
CIS + GEM	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	76,21 zł	271,61 zł	1 380,52 zł	1 652,12 zł
	GEM	0,05 zł	1000	mg/m2	2	195,40 zł			
KAR + GEM	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	1 380,52 zł	■
	GEM	0,05 zł	1000	mg/m2	2	195,40 zł			
CIS + DOC	CIS	0,54 zł	75	mg/m2	1	76,21 zł	203,18 zł	690,26 zł	893,44 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/m ²	1	126,97 zł			
	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	DOC	0,90 zł	75	mg/m ²	1	126,97 zł			
CIS + PAC	CIS	0,54 zł	75	mg/m ²	1	76,21 zł	198,22 zł	690,26 zł	888,48 zł
	PAC	0,37 zł	175	mg/m ²	1	122,01 zł			
KAR + PAC	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	PAC	0,37 zł	175	mg/m ²	1	122,01 zł			
CIS + PMX	CIS	0,54 zł	75	mg/m ²	1	76,21 zł	452,90 zł	690,26 zł	1 143,16 zł
	PMX	0,40 zł	500	mg/m ²	1	376,69 zł			
KAR + PMX	KAR	0,23 zł	■	mg	1	■	■	690,26 zł	■
	PMX	0,40 zł	500	mg/m ²	1	376,69 zł			

A.4. Porównanie kosztów winorelbiny

W oszacowaniach kosztu całkowitego wykorzystano koszty jednostkowe z rozdz. A.2, koszty podania zgodnie z rozdz. 3.6.3 oraz średni czas trwania leczenia zgodnie z rozdz. 3.4.4.4. Poniżej oszacowano koszty całkowite VIN w zależności od drogi podania (Tabela 127).

Tabela 126.
Dawkowanie VIN

Schemat	Dawka	Sposób podania	Dni i częstotliwość podania	Źródło
VIN	30 mg/m ^{2p}	dożylnie	dzień 1. co tydzień	ChPL Vinorelbine Accord [63]
VIN	60 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tygodnie 1-3	ChPL Vinorelbine Zentiva [31]
	80 mg/m ²	doustnie	dzień 1. co tydzień, tydzień 4 i kolejne	

Tabela 127.
Porównanie kosztów VIN

Schemat	Cena za mg	Koszt leków na tydzień	Koszty podania na tydzień	Średnia długość terapii [tyg.]	Koszt całkowity łącznie
VIN - dożylnie	2,07 zł	116,28 zł	690,26 zł	15,3	12 340,01 zł
VIN - doustnie	3,39 zł	381,51 zł	0,00 zł	15,3	7 401,25 zł
		508,68 zł	0,00 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), wyszukanie 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 128).

Tabela 128.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja – tislelizumab; • Populacja dorosłych z wcześniej nieleczonym histologicznie rozpoznany niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$; • 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 129, Tabela 130).

Tabela 129.

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
#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 130.

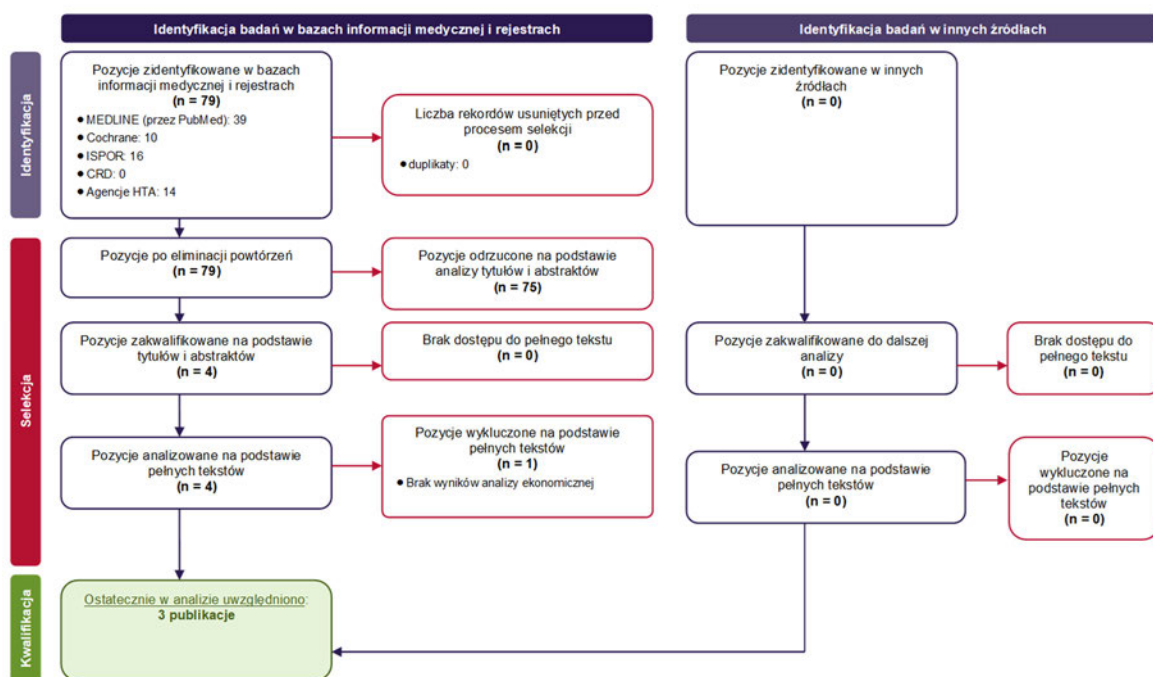
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, CADTH, CRD, PBAC, SMC)

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	0
	Tizveni		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		16	0
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	1
Data przeszukania: 14 stycznia 2025 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 79 publikacji: 39 pozycje zostały 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 4 publikacje. Raport odnaleziony na stronie NICE (ID6162) [64] dotyczący tislelizumabu w skojarzeniu w leczeniu I linii niedrobnokomórkowego raka płuca, a ocena analizy jest obecnie przewidywana na połowę kwietnia 2025 r.

Ostatecznie uwzględniono trzy publikacje, które spełniają 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 PRZEGLĄD UŻYTECZNOŚCI PRZEPROWADZONY W RAMACH NINIEJSZEJ ANALIZY

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono przeszukiwanie zleceń MZ dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca dostępnych na stronie AOTMiT [65]. Przeszukanie zawężono do najnowszych analiz tj. po 2022 roku. Dokumenty publikowane na stronie AOTMiT (analizy weryfikacyjne i analizy ekonomiczne) przeszukano pod kątem użyteczności. Przeszukiwanie przeprowadzono 19 listopada 2024 roku.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania 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)” [66],

- Zlecenia AOTMiT nr 28/2022. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) [67],
- 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 [68],
- 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)” [69],
- Zlecenia AOTMiT nr 114/2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Lorviqua (lorlatynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego (...) [70],
- 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)” [71],
- 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)” [72],
- 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)” [73],
- 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)” [74],
- 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)” [75].

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 132).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.6. Odnalezienie analizy ekonomiczne

Tabela 131.
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
Luo 2022 [57]	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, niepłaskonabłonkowym NDRP, leczeni w I linii, bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK	TIS+PMX+P vs P-CTH	Model Markowa, CUA	20 lat, 21 dni	Chiny, płatnik publiczny	QALY: TIS+PMX+P: 2,78 PMX+P: 1,79 Różnica QALY: TIS+PMX+P vs. PMX+P: 0,99 Koszty całkowite: TIS+PMX+P: 66 111\$ PMX+P: 37 363\$ Inkrementalne koszty: TIS+PMX+P vs. PMX+P: 28 749\$ ICUR: TIS+PMX+P vs. PMX+P: 29 132\$	5% dla kosztów i efektów
Liang 2023 [58]	Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym (stopień IIIB) lub przerzutowym (stopień IV) z niepłaskonabłonkowym NDRP, bez mutacji EGFR lub reaaranzacji ALK, wcześniej nieleczeni	TIS+PMX+P vs P-CTH	Podzielony model przeżycia (PSM, ang. <i>partitioned survival model</i>), CUA	15 lat, 1 tydzień	Chiny, płatnik publiczny	QALY: TIS+PMX+P: 1,75 P-CTH: 1,12 Różnica QALY: TIS+PMX+P vs P-CTH: 0.64 Koszty całkowite: TIS+PMX+P: 110 353\$ P-CTH: 93 772\$ Inkrementalne koszty: TIS+PMX+P vs P-CTH: 16 631\$ ICUR: TIS+PMX+P vs P-CTH: 26 162\$	5% dla kosztów i efektów

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Wang 2024 [59]	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (stoper IIIIB/IV) niepłaskonabłonkowym NDRP, wcześniej nieleczeni	TIS+ PMX+CIS vs PMX+CIS	Model Markowa, CUA	Dożywotni, 21 dni	Chiny, płatnik publiczny	QALY: TIS+PMX+CIS: 3,967 PMX+CIS: 2,909 Koszty całkowite: TIS+PMX+CIS: 43 390,52\$ PMX+CIS: 23 795,77\$ ICUR: TIS+PMX+CIS vs. PMX+CIS: 18 512,47\$	5% dla kosztów i efektów

A.7. Odnalezione dane dotyczące użyteczności

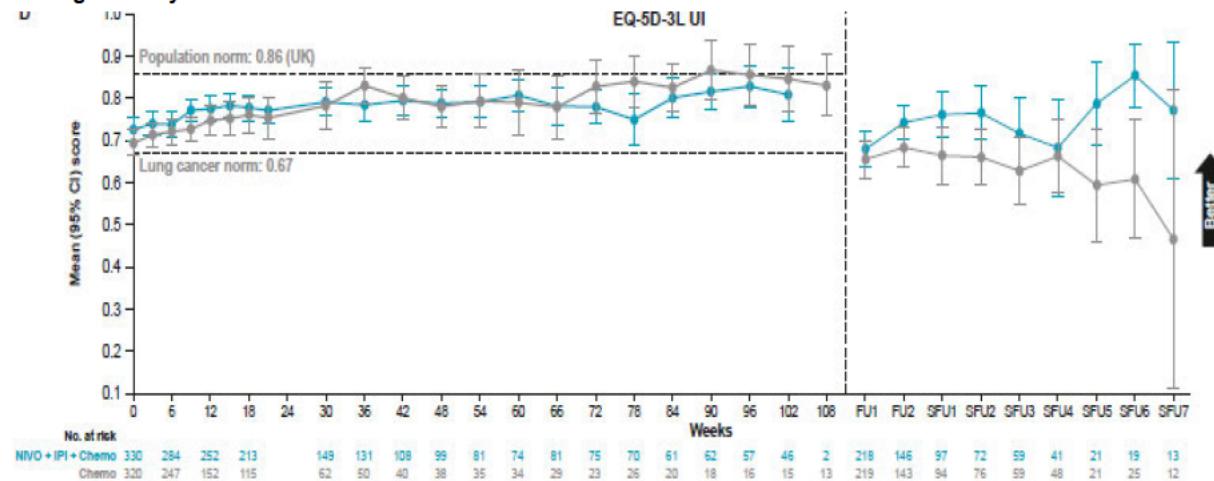
Tabela 132.
Badania dotyczące użyteczności odnalezione w ramach przeszukania AOTMiT

Publikacja	Charakterystyka badania	Źródło i metodyka wyznaczania wartości użyteczności	Wyniki
Rui 2022 [78]	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 [79]	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

Publikacja	Charakterystyka badania	Źródło i metodyka wyznaczania wartości użyteczności	Wyniki
Bertranou 2019 [80]	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 [81]	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 [82]	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 [83]	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
Liu 2023 [84]	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 [85]	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

Publikacja	Charakterystyka badania	Źródło i metodyka wyznaczania wartości użyteczności	Wyniki
Jiang 2019 [86]	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 [87]	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 [88]	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 48.
Szczegółowe wyniki badania Reck 2023



T						
T						
T						

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 198

Case No.	Case Name	Case Description	Case Status
1	Case 1	Case 1 Description	Case 1 Status
2	Case 2	Case 2 Description	Case 2 Status
3	Case 3	Case 3 Description	Case 3 Status
4	Case 4	Case 4 Description	Case 4 Status
5	Case 5	Case 5 Description	Case 5 Status
6	Case 6	Case 6 Description	Case 6 Status
7	Case 7	Case 7 Description	Case 7 Status
8	Case 8	Case 8 Description	Case 8 Status
9	Case 9	Case 9 Description	Case 9 Status
10	Case 10	Case 10 Description	Case 10 Status
11	Case 11	Case 11 Description	Case 11 Status
12	Case 12	Case 12 Description	Case 12 Status
13	Case 13	Case 13 Description	Case 13 Status
14	Case 14	Case 14 Description	Case 14 Status
15	Case 15	Case 15 Description	Case 15 Status
16	Case 16	Case 16 Description	Case 16 Status
17	Case 17	Case 17 Description	Case 17 Status
18	Case 18	Case 18 Description	Case 18 Status
19	Case 19	Case 19 Description	Case 19 Status
20	Case 20	Case 20 Description	Case 20 Status
21	Case 21	Case 21 Description	Case 21 Status
22	Case 22	Case 22 Description	Case 22 Status
23	Case 23	Case 23 Description	Case 23 Status
24	Case 24	Case 24 Description	Case 24 Status
25	Case 25	Case 25 Description	Case 25 Status
26	Case 26	Case 26 Description	Case 26 Status
27	Case 27	Case 27 Description	Case 27 Status
28	Case 28	Case 28 Description	Case 28 Status
29	Case 29	Case 29 Description	Case 29 Status
30	Case 30	Case 30 Description	Case 30 Status
31	Case 31	Case 31 Description	Case 31 Status
32	Case 32	Case 32 Description	Case 32 Status
33	Case 33	Case 33 Description	Case 33 Status
34	Case 34	Case 34 Description	Case 34 Status
35	Case 35	Case 35 Description	Case 35 Status
36	Case 36	Case 36 Description	Case 36 Status
37	Case 37	Case 37 Description	Case 37 Status
38	Case 38	Case 38 Description	Case 38 Status
39	Case 39	Case 39 Description	Case 39 Status
40	Case 40	Case 40 Description	Case 40 Status
41	Case 41	Case 41 Description	Case 41 Status
42	Case 42	Case 42 Description	Case 42 Status
43	Case 43	Case 43 Description	Case 43 Status
44	Case 44	Case 44 Description	Case 44 Status
45	Case 45	Case 45 Description	Case 45 Status
46	Case 46	Case 46 Description	Case 46 Status
47	Case 47	Case 47 Description	Case 47 Status
48	Case 48	Case 48 Description	Case 48 Status
49	Case 49	Case 49 Description	Case 49 Status
50	Case 50	Case 50 Description	Case 50 Status
51	Case 51	Case 51 Description	Case 51 Status
52	Case 52	Case 52 Description	Case 52 Status
53	Case 53	Case 53 Description	Case 53 Status
54	Case 54	Case 54 Description	Case 54 Status
55	Case 55	Case 55 Description	Case 55 Status
56	Case 56	Case 56 Description	Case 56 Status
57	Case 57	Case 57 Description	Case 57 Status
58	Case 58	Case 58 Description	Case 58 Status
59	Case 59	Case 59 Description	Case 59 Status
60	Case 60	Case 60 Description	Case 60 Status
61	Case 61	Case 61 Description	Case 61 Status
62	Case 62	Case 62 Description	Case 62 Status
63	Case 63	Case 63 Description	Case 63 Status
64	Case 64	Case 64 Description	Case 64 Status
65	Case 65	Case 65 Description	Case 65 Status
66	Case 66	Case 66 Description	Case 66 Status
67	Case 67	Case 67 Description	Case 67 Status
68	Case 68	Case 68 Description	Case 68 Status
69	Case 69	Case 69 Description	Case 69 Status
70	Case 70	Case 70 Description	Case 70 Status
71	Case 71	Case 71 Description	Case 71 Status
72	Case 72	Case 72 Description	Case 72 Status
73	Case 73	Case 73 Description	Case 73 Status
74	Case 74	Case 74 Description	Case 74 Status
75	Case 75	Case 75 Description	Case 75 Status
76	Case 76	Case 76 Description	Case 76 Status
77	Case 77	Case 77 Description	Case 77 Status
78	Case 78	Case 78 Description	Case 78 Status
79	Case 79	Case 79 Description	Case 79 Status
80	Case 80	Case 80 Description	Case 80 Status
81	Case 81	Case 81 Description	Case 81 Status
82	Case 82	Case 82 Description	Case 82 Status
83	Case 83	Case 83 Description	Case 83 Status
84	Case 84	Case 84 Description	Case 84 Status
85	Case 85	Case 85 Description	Case 85 Status
86	Case 86	Case 86 Description	Case 86 Status
87	Case 87	Case 87 Description	Case

Case No.	Case Name	Case Description	Case Status
1	Case 1	Case 1 Description	Case 1 Status
2	Case 2	Case 2 Description	Case 2 Status
3	Case 3	Case 3 Description	Case 3 Status
4	Case 4	Case 4 Description	Case 4 Status
5	Case 5	Case 5 Description	Case 5 Status
6	Case 6	Case 6 Description	Case 6 Status
7	Case 7	Case 7 Description	Case 7 Status
8	Case 8	Case 8 Description	Case 8 Status
9	Case 9	Case 9 Description	Case 9 Status
10	Case 10	Case 10 Description	Case 10 Status
11	Case 11	Case 11 Description	Case 11 Status
12	Case 12	Case 12 Description	Case 12 Status
13	Case 13	Case 13 Description	Case 13 Status
14	Case 14	Case 14 Description	Case 14 Status
15	Case 15	Case 15 Description	Case 15 Status
16	Case 16	Case 16 Description	Case 16 Status
17	Case 17	Case 17 Description	Case 17 Status
18	Case 18	Case 18 Description	Case 18 Status
19	Case 19	Case 19 Description	Case 19 Status
20	Case 20	Case 20 Description	Case 20 Status
21	Case 21	Case 21 Description	Case 21 Status
22	Case 22	Case 22 Description	Case 22 Status
23	Case 23	Case 23 Description	Case 23 Status
24	Case 24	Case 24 Description	Case 24 Status
25	Case 25	Case 25 Description	Case 25 Status
26	Case 26	Case 26 Description	Case 26 Status
27	Case 27	Case 27 Description	Case 27 Status
28	Case 28	Case 28 Description	Case 28 Status
29	Case 29	Case 29 Description	Case 29 Status
30	Case 30	Case 30 Description	Case 30 Status
31	Case 31	Case 31 Description	Case 31 Status
32	Case 32	Case 32 Description	Case 32 Status
33	Case 33	Case 33 Description	Case 33 Status
34	Case 34	Case 34 Description	Case 34 Status
35	Case 35	Case 35 Description	Case 35 Status
36	Case 36	Case 36 Description	Case 36 Status
37	Case 37	Case 37 Description	Case 37 Status
38	Case 38	Case 38 Description	Case 38 Status
39	Case 39	Case 39 Description	Case 39 Status
40	Case 40	Case 40 Description	Case 40 Status
41	Case 41	Case 41 Description	Case 41 Status
42	Case 42	Case 42 Description	Case 42 Status
43	Case 43	Case 43 Description	Case 43 Status
44	Case 44	Case 44 Description	Case 44 Status
45	Case 45	Case 45 Description	Case 45 Status
46	Case 46	Case 46 Description	Case 46 Status
47	Case 47	Case 47 Description	Case 47 Status
48	Case 48	Case 48 Description	Case 48 Status
49	Case 49	Case 49 Description	Case 49 Status
50	Case 50	Case 50 Description	Case 50 Status
51	Case 51	Case 51 Description	Case 51 Status
52	Case 52	Case 52 Description	Case 52 Status
53	Case 53	Case 53 Description	Case 53 Status
54	Case 54	Case 54 Description	Case 54 Status
55	Case 55	Case 55 Description	Case 55 Status
56	Case 56	Case 56 Description	Case 56 Status
57	Case 57	Case 57 Description	Case 57 Status
58	Case 58	Case 58 Description	Case 58 Status
59	Case 59	Case 59 Description	Case 59 Status
60	Case 60	Case 60 Description	Case 60 Status
61	Case 61	Case 61 Description	Case 61 Status
62	Case 62	Case 62 Description	Case 62 Status
63	Case 63	Case 63 Description	Case 63 Status
64	Case 64	Case 64 Description	Case 64 Status
65	Case 65	Case 65 Description	Case 65 Status
66	Case 66	Case 66 Description	Case 66 Status
67	Case 67	Case 67 Description	Case 67 Status
68	Case 68	Case 68 Description	Case 68 Status
69	Case 69	Case 69 Description	Case 69 Status
70	Case 70	Case 70 Description	Case 70 Status
71	Case 71	Case 71 Description	Case 71 Status
72	Case 72	Case 72 Description	Case 72 Status
73	Case 73	Case 73 Description	Case 73 Status
74	Case 74	Case 74 Description	Case 74 Status
75	Case 75	Case 75 Description	Case 75 Status
76	Case 76	Case 76 Description	Case 76 Status
77	Case 77	Case 77 Description	Case 77 Status
78	Case 78	Case 78 Description	Case 78 Status
79	Case 79	Case 79 Description	Case 79 Status
80	Case 80	Case 80 Description	Case 80 Status
81	Case 81	Case 81 Description	Case 81 Status
82	Case 82	Case 82 Description	Case 82 Status
83	Case 83	Case 83 Description	Case 83 Status
84	Case 84	Case 84 Description	Case 84 Status
85	Case 85	Case 85 Description	Case 85 Status
86	Case 86	Case 86 Description	Case 86 Status
87	Case 87	Case 87 Description	Case

