



CERTARA

INAR

**Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym osób
dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego
raka płuca (DRP)
Analiza ekonomiczna**

Wykonawca:

Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:

ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038
<https://inar.pl/>

Analiza wykonana na zlecenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Postępu 14, 02-676
Warszawa

Kraków, maj 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company

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

Zlecniodawca	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.	ul. Postępu 14 02-676 Warszawa https://www.astrazeneca.pl/
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38 https://inar.pl
Data ukończenia analizy	Maj 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	▪ Opracowanie i korekta dokumentu ▪ Wyszukiwanie i analiza danych ▪ Przygotowanie modelu ekonomicznego ▪ Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDACTED]	▪ Opracowanie i korekta dokumentu ▪ Wyszukiwanie i analiza danych ▪ Przygotowanie modelu ekonomicznego ▪ Przeprowadzenie przeglądów użyteczności i analiz ekonomicznych ▪ Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDACTED]	▪ Wyszukiwanie i analiza danych ▪ Przygotowanie modelu ekonomicznego ▪ Kontrola poprawności danych i obliczeń

Eksperci kliniczni

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje z ekspertem klinicznym w dziedzinie onkologii mającym doświadczenie w leczeniu nowotworów układu oddechowego w Polsce. Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w raporcie HTA (dane źródłowe) dołączono do referencji w formie pliku w formacie PDF [23]. Nazwisko eksperta do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Wykonawcy.

Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznany.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Wstęp do opracowania	8
1.1. Cel analizy	8
1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych	8
1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej	12
2.1. Strategia analityczna	12
2.2. Struktura modelu ekonomicznego	13
3. Parametry modelu ekonomicznego	15
3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu	15
3.2. Skuteczność leczenia	15
3.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)	16
3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)	26
3.2.3. Utrzymanie efektu terapeutycznego	37
3.2.4. Przerwanie leczenia	38
3.3. Bezpieczeństwo leczenia	38
3.4. Śmiertelność	38
3.5. Parametry kosztowe	39
3.5.1. Koszty wnioskowanej technologii (Imfinzi, durwalumab)	39
3.5.2. Koszty podania durwalumabu w programie lekowym	39
3.5.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	40
3.5.4. Koszty monitorowania w programie lekowym	40
3.5.5. Koszty monitorowania poza programem lekowym	40
3.5.6. Koszty leczenia nawrotu choroby	41
3.5.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	45
3.5.8. Koszty opieki paliatywnej	45
3.6. Użyteczności	46
3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej	47

3.6.2.	Użyteczności związane ze stanami zdrowia.....	47
3.6.3.	Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.....	49
3.7.	Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego	50
4.	Wyniki analizy ekonomicznej	54
4.1.	Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	54
4.2.	Wyniki analizy użyteczności kosztów.....	55
4.2.1.	Analiza podstawowa.....	55
4.2.2.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	55
4.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
5.	Dyskusja i ograniczenia	63
6.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe	65
7.	Piśmiennictwo.....	66
8.	Spis tabel, rysunków i wykresów	70
9.	Załączniki.....	73
9.1.	Tablice trwania życia	73
9.2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	74
9.2.1.	Strategia wyszukiwania.....	75
9.2.2.	Wyniki przeglądu	75
9.2.3.	Raporty HTA	76
9.3.	Przegląd użyteczności stanów zdrowia	78
9.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	78
9.3.2.	Wyniki przeglądu	79
9.4.	Wycena punktowa świadczeń NFZ	80
9.5.	Walidacja modelu ekonomicznego.....	80
9.5.1.	Walidacja wewnętrzna.....	80
9.5.2.	Walidacja zewnętrzna.....	81
9.5.3.	Walidacja konwergencji	81
9.6.	Ocena spełnienia wymogów formalnych.....	81

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ang. <i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
CRT	Chemioradioterapia (ang. <i>chemoradiotherapy</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>Cost Utility Analysis</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Small-Cell Lung Cancer</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
KM	Krzywa Kaplana-Meiera (ang. <i>Kaplan-Meier Curve</i>)
MMRM	Model mieszany dla powtarzanych pomiarów (ang. <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Ministry of Health</i>)
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (ang. <i>National Health Fund</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	Stan zdrowia „po progresji choroby” (ang. <i>Progressed Disease</i>)
PF	Stan zdrowia „przed progresją” (ang. <i>Progression-Free</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PL	Program lekowy (ang. <i>drug program</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	Terapia standardowa (ang. <i>Standard of Care</i>)
TTD	Czas do przerwania leczenia (ang. <i>Time to Treatment Discontinuation</i>)
W&W	Aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny opłacalności terapii produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab) stosowanym w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji [47]. Zleceniodawca wnioskuje o dodanie wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Imfinzi do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.6.

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną poprzedzono oceną problemu decyzyjnego [20] i efektywności klinicznej [21]. Docelową populację stanowią dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Opłacalność stosowania produktu leczniczego Imfinzi oceniono w ramach analizy użyteczności kosztów. Porównano następujące strategie terapeutyczne: leczenie konsolidujące durwalumabem i aktywny nadzór/aktywną obserwację (strategię „*watch and wait*”). W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika publicznego i pacjentów). Wykorzystano globalny model decyzyjny podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), który zaadaptowano do warunków polskich. Dane dotyczące skuteczności (PFS, OS) i bezpieczeństwa pochodziły z badania ADRIATIC [7]. Na podstawie danych EQ-5D-5L z tego badania oszacowano także wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w modelu. Uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (w tym koszty zakupu leków i ich podania, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej i związane z tym koszty, a także koszty opieki paliatywnej) oraz założenia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przyjęte założenia modelowania wynikają z charakterystyki wnioskowanego wskazania i są zgodne z wymogami procesu refundacyjnego. W odniesieniu do parametrów o największym poziomie niepewności lub alternatywnych wariantów założeń przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną i probabilistyczną).

Wyniki analizy

Wyniki analizy wyrażone w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej – streszczenie (wariant z RSS)

Parametr	Leczenie konsolidujące durwalumabem	Brak terapii konsolidującej durwalumabem (<i>watch and wait</i>)
Koszty całkowite [PLN]		

Parametr	Leczenie konsolidujące durwalumabem	Brak terapii konsolidującej durwalumabem (<i>watch and wait</i>)
Efekty zdrowotne [QALY]	5,24	4,01
ICUR [PLN/QALY]		

Wnioski końcowe

Leczenie konsolidujące z zastosowaniem durwalumabu zapewnia wyraźnie lepsze efekty zdrowotne niż aktywna obserwacja bez leczenia konsolidującego (5,24 vs. 4,01 QALY). Uzyskany ICUR w wariantcie RSS wynosi [REDACTED] PLN/QALY, czyli jest niższy od progu opłacalności. Oznacza to, że mimo wyższych kosztów ([REDACTED]), durwalumab jest kosztowo efektywną strategią, oferując istotny przyrost korzyści zdrowotnych.

Durwalumab jest pierwszą i jedyną immunoterapią, która wykazała istotną statystycznie i klinicznie korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w porównaniu z obecnym standardem leczenia (tj. brakiem aktywnego leczenia) u pacjentów z ograniczoną postacią DRP, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Ze względu na wykazaną skuteczność, leczenie konsolidujące durwalumabem ma szansę stać się nowym standardem leczenia chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii. Obecnie stosowana chemioradioterapia nie zmieniła się od lat, a 5-letnie przeżycie osiąga jedynie 29-34% pacjentów. U 80% z nich dochodzi do nawrotu choroby w ciągu 2 lat. W badaniu ADRIATIC wykazano, że Imfinzi zwiększa odsetek pacjentów żyjących po 3 latach do 56,5% (w porównaniu do 47,6% przy placebo; mediana przeżycia na poziomie 22,5 mies.), oferując jednocześnie dobry profil bezpieczeństwa i korzystny wpływ na jakość życia.

Ponieważ zastosowanie durwalumabu wydłuża życie pacjentów (o ponad 6 lat), a jednocześnie czas leczenia jest ograniczony do maksymalnie 24 miesięcy (średnia 11,99 mies.) wprowadzenie finansowania leku pozwoli na ograniczenie nieprzewidywalnych wydatków z perspektywy systemu ochrony zdrowia. Refundacja durwalumabu ze środków publicznych będzie odpowiedzią na ważną niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z ograniczoną postacią DRP.

1. Wstęp do opracowania

1.1. Cel analizy

Przedmiotem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Imfinzi (durwalumab) stosowanym w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Wnioskowane warunki dotyczą refundacji durwalumabu jako leczenia konsolidującego w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji.

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [48].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

Aktualnie produkt leczniczy Imfinzi jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych [4]:

- B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem dróg żółciowych;
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w populacjach:
 - chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem;
 - chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem;
 - chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcyjnej).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zatem rozszerzenie wskazań dla durwalumabu w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego B.6., przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto).

W grupie limitowej 1218.0 znajdują się obecnie 2 produkty zawierające durwalumab: Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) oraz Imfinzi 120 mg (50 mg/ml, 2,4 ml; EAN 05000456031486). Niniejszy wniosek dotyczy jedynie opakowania Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) ze względu na ustalone stałe dawkowanie, tj. 3 fiolek 500 mg na jedno podanie (1500 mg co 4 tygodnie [12]).

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją dla produktu leczniczego Imfinzi.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Opis
Nazwa handlowa, nazwa międzynarodowa	Imfinzi, durwalumab
Postać i dawka produktu leczniczego	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka z 10 ml koncentratu zawierająca 500 mg durwalumabu
Numer GTIN	05000456031493
Wnioskowane wskazanie	Leczenie osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie*
Grupa limitowa	Aktualna grupa limitowa (1218.0, Durwalumab)
Cena zbytu netto [PLN]	9 100,00 PLN
Instrument dzielenia ryzyka	

* Zgodnie z ustawą refundacyjną, lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

Szczegółowe informacje i uzasadnienia zamieszczono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [27].

1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO, obejmującym cztery kluczowe elementy determinujące metodykę analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*) oraz wyniki – punkty końcowe (ang. *outcomes*).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym B.6, które przedstawiono poniżej [47].

Kryteria kwalifikacji chorych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;
- zaawansowanie kliniczne: ograniczona postać choroby (ang. *limited stage*) wg klasyfikacji VASLG lub I – III stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM – chorzy po radykalnej chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;
- wykluczenie progresji choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii);

- wiek powyżej 18 roku życia;
- stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;
- wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;
- leczenie metodą profilaktycznego napromieniania czaszki może zostać zastosowane według uznania lekarza prowadzącego i zgodnie z lokalnymi standardami opieki medycznej; leczenie to musi zostać przeprowadzone po zakończeniu CRT i przed podaniem pierwszej dawki durwalumabu.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [20].

Interwencja

Interwencją w niniejszej analizie jest durwalumab (produkt leczniczy Imfinzi) – przeciwciało monoklonalne, czyli rodzaj białka, które zostało opracowane w taki sposób, aby łączyło się z białkiem o nazwie PD-L1 występującym na powierzchni wielu komórek nowotworowych. Działanie PD-L1 polega na wyłączeniu komórek odpornościowych, które w przeciwnym razie atakowałyby komórki nowotworowe. Przyłączając się do PD-L1 i blokując jego działanie, lek Imfinzi zwiększa zdolność układu odpornościowego do atakowania komórek nowotworowych, a co za tym idzie, opóźnia progresję choroby [13].

Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania we wnioskowanym programie lekowym opiera się na zapisach aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) [47].

Zgodnie z ChPL Imfinzi, jest on wskazany w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny. Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym. Durwalumab jest przeznaczony do stosowania dożylnego, należy podawać go w postaci roztworu do infuzji dożylną przez 1 godzinę. Zalecana dawka w leczeniu ograniczonej postaci DRP wynosi 1 500 mg co 4 tygodnie [12].

Stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym w DRP jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL [12, 47].

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [20].

Technologie opcjonalne

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu (tj. leczenie dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny) nie są refundowane żadne technologie medyczne [30].

Postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji jest aktywny nadzór/aktywna obserwacja (strategia „watch and wait”, W&W, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia), którą odzwierciedlało ramię placebo w badaniu ADRIATIC.

Dokładną metodykę procesu wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [20].

Wyniki – punkty końcowe

W oparciu o wyniki badania klinicznego włączonego do analizy efektywności klinicznej [21], w niniejszej analizie jako istotne klinicznie punkty końcowe do uwzględnienia w modelowaniu wybrano przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*), przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) oraz wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (3-4 stopnia).

Miarą efektów zdrowotnych w analizie były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life-years*) oraz lata życia (LY, ang. *life years*). Na podstawie obliczonych kosztów i efektów zdrowotnych dla porównywanych technologii określono koszty i efekty inkrementalne, a także wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*).

Tabela 3. Podsumowanie schematu PICO

Parametr	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym B.6
Interwencja	Durwalumab stosowany w leczeniu konsolidującym
Technologie opcjonalne	Aktywny nadzór/aktywna obserwacja (ang. <i>watch and wait</i>)
Wyniki – punkty końcowe	Punkty końcowe z badania klinicznego: - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - Przeżycie całkowite (OS) - Ciężkie zdarzenia niepożądane (AEs) Miary wyników analizy ekonomicznej: - Lata życia skorygowane o jakość (QALY) - Lata życia (LY) - Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR)

Szczegółowe opisy i uzasadnienia znajdują się w analizie problemu decyzyjnego [20].

2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Analizę opłacalności ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu decyzyjnego skonstruowanego w programie *Microsoft Excel*. W arkuszu zachowano pełne wartości parametrów i wyników, podczas gdy w dokumencie przedstawiono je w formie zaokrąglonej.

Technika analityczna

Niniejsza analiza została przeprowadzona w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), ponieważ wyniki analizy efektywności klinicznej wskazały na istotną statystycznie przewagę wnioskowanej interwencji nad strategią obserwacyjną [21]. Ponadto przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych.

Wybrana technika analityczna jest zgodna z *Wytycznymi AOTMiT* [1] oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48].

Perspektywa

W opracowaniu uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ, odpowiedzialnego za refundację leków oraz świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych dla pacjentów z DRP), która jest tożsama z perspektywą wspólną (zarówno płatnika publicznego, jak i pacjentów, którzy w Polsce nie ponoszą kosztów leczenia onkologicznego).

Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter DRP, modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przyjmując początkowy wiek pacjentów w modelu na 62 lata, horyzont czasowy w modelu ustalono na 38 lat, zakładając, że niewielu pacjentów dożyje 100. roku życia (tj. poniżej 1% modelowanej populacji). Takie podejście pozwala na najbardziej dokładne oszacowanie długoterminowych skutków zdrowotnych i ekonomicznych [1].

Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, dlatego w analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów na poziomie 5,0% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% [1]. W analizie wrażliwości rozważono wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Próg opłacalności kosztowej

Wynik ICUR został porównany z aktualnym progiem opłacalności kosztowej, wynoszącym 217 641 PLN/QALY [22]. Na podstawie tej relacji można ocenić, czy wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna.

Podsumowanie

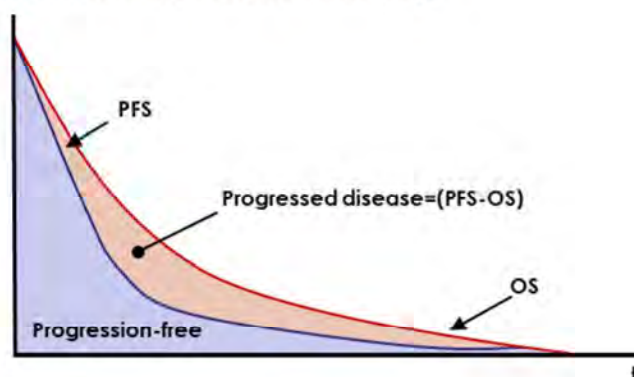
Tabela 4. Podsumowanie strategii analitycznej

Parametr	Opis
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności (CUA)
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną – płatnika oraz pacjentów)
Horyzont czasowy	Dożywotni (38 lat)
Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych
Próg opłacalności kosztowej	217 641 PLN/QALY – zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT [22]

2.2. Struktura modelu ekonomicznego

W analizie zastosowano globalny trójstanowy model typu podzielonego przeżycia (ang. *partitioned survival model*, PSM), obejmujący trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (PF), progresja choroby (PD) oraz zgon. Stany te odpowiadają dwóm głównym punktom końcowym badania ADRIATIC – przeżyciu bez progresji (PFS) oraz przeżyciu całkowitemu (OS). W każdym cyklu modelu odsetek pacjentów w poszczególnych stanach określany jest następująco: stan PF na podstawie krzywej PFS, stan PD jako różnica między OS a PFS, natomiast stan zgonu jako $1-OS$.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego



Przyjęto 4-tygodniowe cykle, zgodnie z częstotliwością podawania durwalumabu lub placebo w badaniu klinicznym ADRIATIC [7]. Uwzględniono korektę połowy cyklu przy szacowaniu czasu przebywania w poszczególnych stanach zdrowia. Korekty tej nie uwzględniono jednak przy estymacji kosztów zakupu i podania durwalumabu, ponieważ zakłada się podawanie go na początku każdego cyklu.

Do modelowania przeżycia i progresji choroby wykorzystano dane PFS, natomiast w celu dokładnego oszacowania kosztów terapii durwalumabem uwzględniono także czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) na podstawie badania ADRIATIC.

Taka struktura modelu ekonomicznego jest zgodna z typowym podejściem stosowanym we wskazaniach onkologicznych, gdzie PFS i OS stanowią kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności. Zaletą modelu typu PSM jest możliwość bezpośredniego wykorzystania danych z krzywych PFS i OS z badania klinicznego, co czyni to podejście intuicyjnym i przejrzystym przy modelowaniu zdarzeń takich jak progresja choroby czy zgon.

PSM jest podejściem rekomendowanym i powszechnie stosowanym w analizach ekonomicznych w DRP, dlatego został wykorzystany również w niniejszej analizie.

Model globalny zaadaptowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie:

- danych o śmiertelności w populacji ogólnej na podstawie GUS [16],
- wartości użyteczności w populacji ogólnej z pracy *Golicki 2021* [17],
- aktualnych parametrów kosztowych, opartych na *wykazie leków refundowanych* [30], zarządzeniach NFZ [41, 39, 38, 40], statystykach NFZ [36], uchwałach Rady NFZ [37] oraz taryfach z informatora o umowach NFZ [34],
- parametrów dotyczących zużycia zasobów (monitorowanie i diagnostyka) oraz leczenia po progresji, określonych na podstawie konsultacji eksperckiej [23],
- obowiązującego aktualnie progu opłacalności kosztowej [22].

3. Parametry modelu ekonomicznego

3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące aspekty charakterystyki pacjentów z ograniczonym DRP.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Wiek pacjentów w latach	61,5 (SD 9,16)	Badanie ADRIATIC (populacja ITT) [7]
Powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> , BSA; m ²)	1.83	
Waga (kg)	72,12 (SD 15,092)	
Wzrost (cm)	167,58 (SD 8,575)	
Płeć (odsetek kobiet)	30,94%	
Klirens kreatyniny	89,4 (SD 28,62)	

Powyższe parametry zostały użyte w modelu do określenia kosztów leczenia (np. dla leków, których dawkowanie jest obliczane na podstawie BSA), a także współczynników zależnych od wieku lub płci (śmiertelność w populacji ogólnej, użyteczności stanów zdrowia).

3.2. Skuteczność leczenia

Dane dotyczące skuteczności leczenia wykorzystane w modelu ekonomicznym obejmowały przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS). W oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania ADRIATIC dopasowano krzywe parametryczne ekstrapolujące dane PFS i OS na pełny horyzont czasowy analizy.

Wybór modeli parametrycznych przeprowadzono zgodnie z zaleceniami brytyjskiej agencji NICE [25], opierając się na:

- ocenie założenia o proporcjonalnych hazardach (czyli sprawdzenia, czy stosunek ryzyka (hazard) dla różnych grup w badaniu pozostaje stały w czasie) poprzez wizualną ocenę wykresów logarytmów skumulowanych hazardów oraz test reszt Schoenfelda, w celu wyboru modelu zależnego lub niezależnego,
- porównaniu wartości kryteriów informacyjnych Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) oraz Bayesa (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC), a także wizualnej oceny dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania,
- klinicznej wiarygodności długoterminowych prognoz na podstawie dostępnych danych długoterminowych.

Selekcja modeli przeżycia uwzględniała standardowe krzywe parametryczne (tj. wykładniczą, Weibull, lognormalną, uogólnioną gamma, loglogistyczną, Gompertza, gamma). Dodatkowo rozważono także bardziej elastyczne metody, takie jak modele krzywych sklepanych (ang. *spline models*), gdy standardowe modele nie były w stanie odpowiednio odzwierciedlić zmian hazardu w obserwowanych danych.

3.2.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

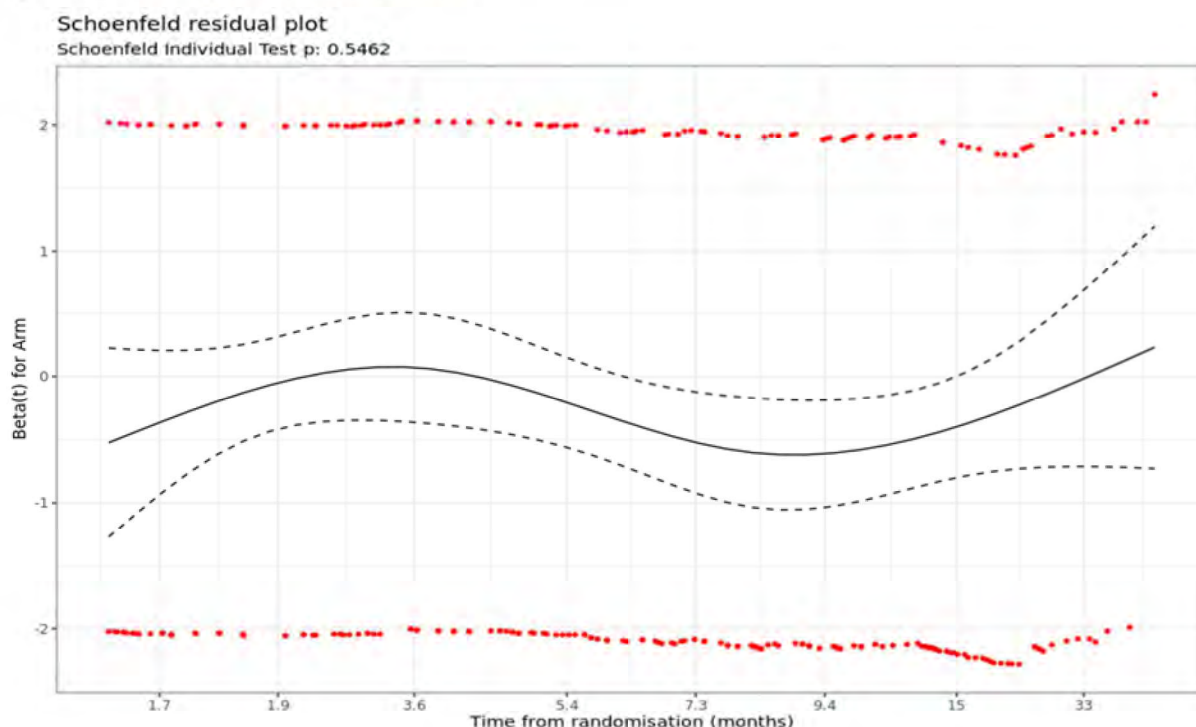
W badaniu ADRIATIC PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby potwierdzonej obiektywnie lub zgonu (z dowolnej przyczyny, jeśli nie wystąpiła progresja), niezależnie od wycofania się pacjenta z leczenia lub rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej przed progresją. Pierwotna analiza PFS została przeprowadzona przez niezależny komitet radiologiczny (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Na moment pierwszej analizy pośredniej (15 stycznia 2024 r.) odnotowano 139 zdarzeń PFS (BICR) w ramieniu durwalumabu i 169 w ramieniu placebo, co odpowiada dojrzałości danych na poziomie odpowiednio 52,7% i 63,5%.

Założenie o proporcjonalności hazardów

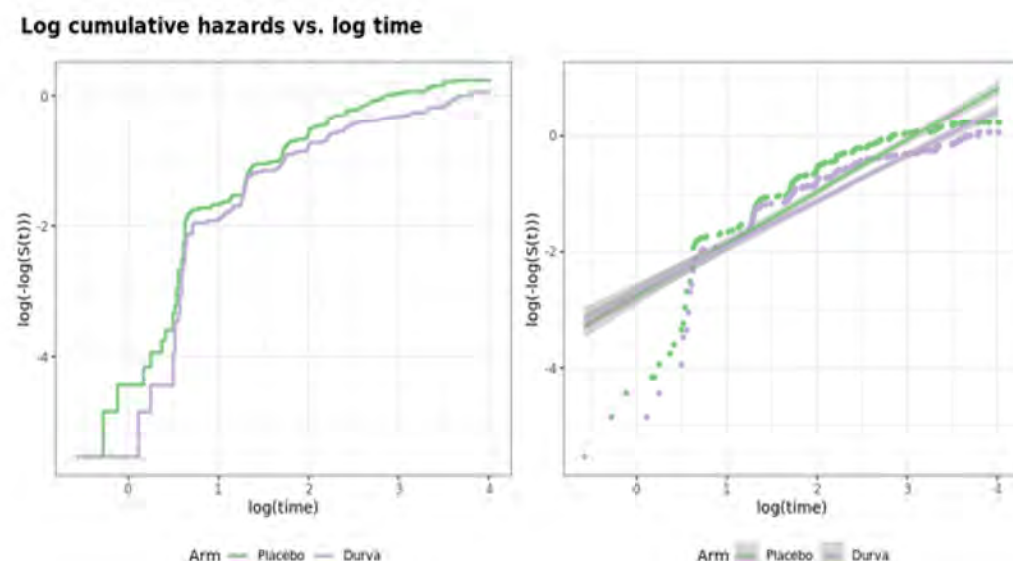
Aby ocenić możliwość zastosowania modelu zależnego (wspólna funkcja przeżycia z efektem leczenia jako współzmienną), przeprowadzono test założenia proporcjonalnych hazardów. W przypadku naruszenia tego założenia stosuje się modele niezależne.

Rysunek 2. PFS – wykres reszt Schoenfelda



Chociaż wynik testu Grambscha-Therneaua ($p=0,5462$) nie wskazywał na istotne odstępstwo od proporcjonalności hazardów, to na wykresie reszt Schoenfelda można zaobserwować pewne wyraźne odchylenia (linia nie była pozioma; Rysunek 2)

Rysunek 3. PFS – wykres logarytmów skumulowanego hazardu w czasie



Wykres logarytmu skumulowanych hazardów pokazał niewielkie rozbieżności między ramionami – linie nie były względem siebie w pełni równoległe. Odchylenia te mogą odzwierciedlać opóźnione rozdzielanie krzywych Kaplan-Meiera (ok. 6. miesiąca).

W związku z tym rozważono metody uwzględniające brak proporcjonalności hazardów i do ekstrapolacji PFS zastosowano modele niezależne.

Statystyki AIC oraz BIC

W poniższej tabeli przedstawiono statystyki dopasowania AIC i BIC dla badanych modeli parametrycznych i złożonych (krzywe sklejane).

Tabela 6. PFS – statystyki dopasowania AIC i BIC

Modele parametryczne	Durwalumab				Placebo (W&W)			
	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC
Model wykładniczy	1230,50	16	1234,10	16	1400,90	16	1404,50	16
Model Weibulla	1211,40	14	1218,50	14	1380,70	14	1387,90	14
Model logarytmiczno-normalny	1179,00	12	1186,10	12	1331,80	11	1338,90	11
Model logarytmiczno-logistyczny	1190,90	13	1198,00	13	1345,00	13	1352,10	13
Model Gompertza	1177,80	11	1184,90	11	1335,00	12	1342,10	12
Model uogólniony gamma	1138,60	6	1149,40	1	1298,00	5	1308,70	2
Model gamma	1218,20	15	1225,40	15	1390,30	15	1397,50	15
Złożony model hazardu z 1 węzłem	1147,70	10	1158,40	10	1302,10	10	1312,90	6

Modele parametryczne	Durwalumab				Placebo (W&W)			
	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC
Złożony model hazardu z 2 węzłami	1138,70	7	1153,00	5	1302,00	9	1316,30	10
Złożony model hazardu z 3 węzłami	1137,50	3	1155,30	7	1295,80	3	1313,70	8
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	1144,60	9	1155,30	7	1301,10	7	1311,90	3
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	1138,20	5	1152,60	4	1301,80	8	1316,10	9
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	1137,20	2	1155,10	6	1294,80	1	1312,70	4
Złożony model normalny z 1 węzłem	1138,80	8	1149,50	2	1297,60	4	1308,40	1
Złożony model normalny z 2 węzłami	1136,70	1	1151,00	3	1299,20	6	1313,50	7
Złożony model normalny z 3 węzłami	1137,60	4	1155,50	9	1294,80	1	1312,70	4

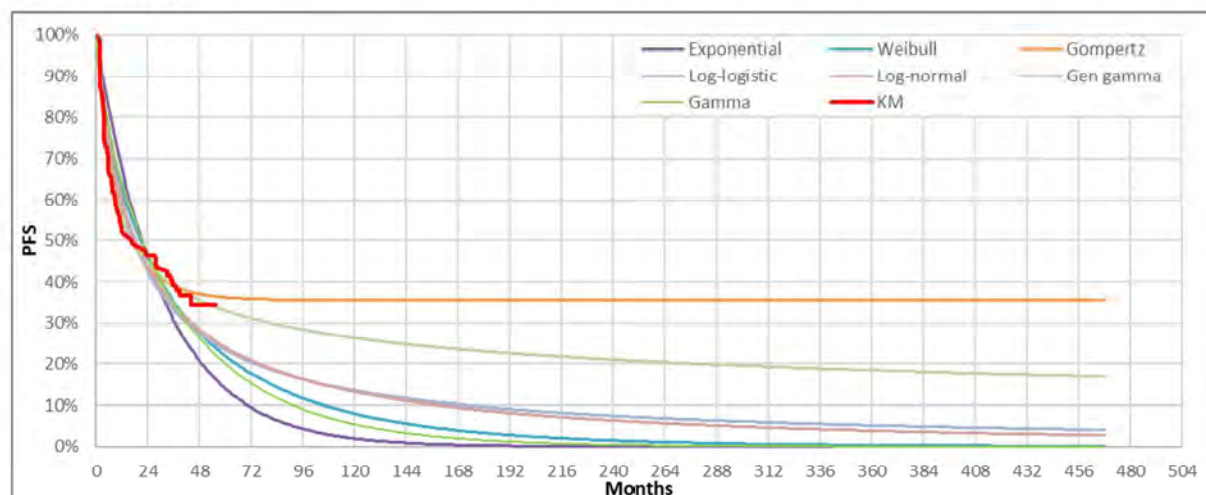
Zarówno dla AIC, jak i BIC najlepszym dopasowanym standardowym modelem parametrycznym była gamma uogólniona. Po uwzględnieniu modeli krzywych sklejanych, najlepszym modelem w obu grupach okazał się model złożony oparty na krzywej skleianej normalnej z 1 węzłem, zgodnie z miarą BIC.

Wizualna ocena krzywych

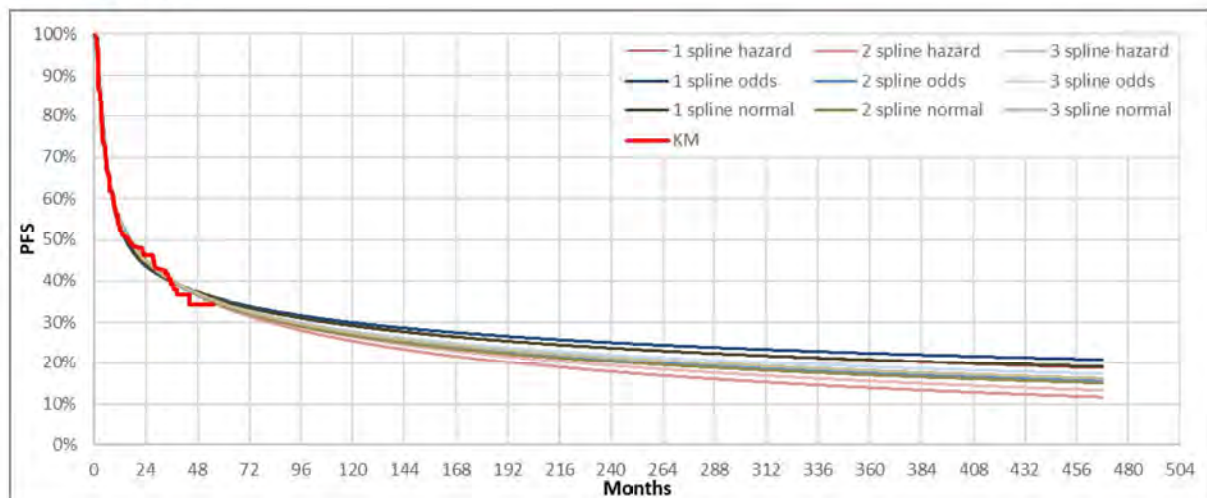
Na poniższych rysunkach przedstawiono ekstrapolowane krzywe PFS dla durwalumabu i placebo, jak również oryginalne krzywe Kaplana-Meiera z badania ADRIATIC.

Durwalumab

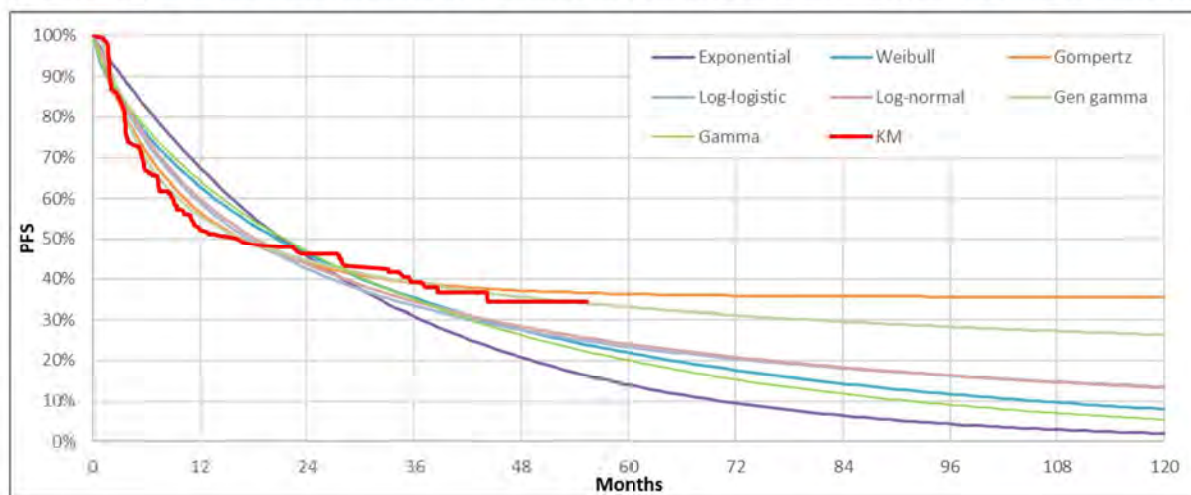
Rysunek 4. PFS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi



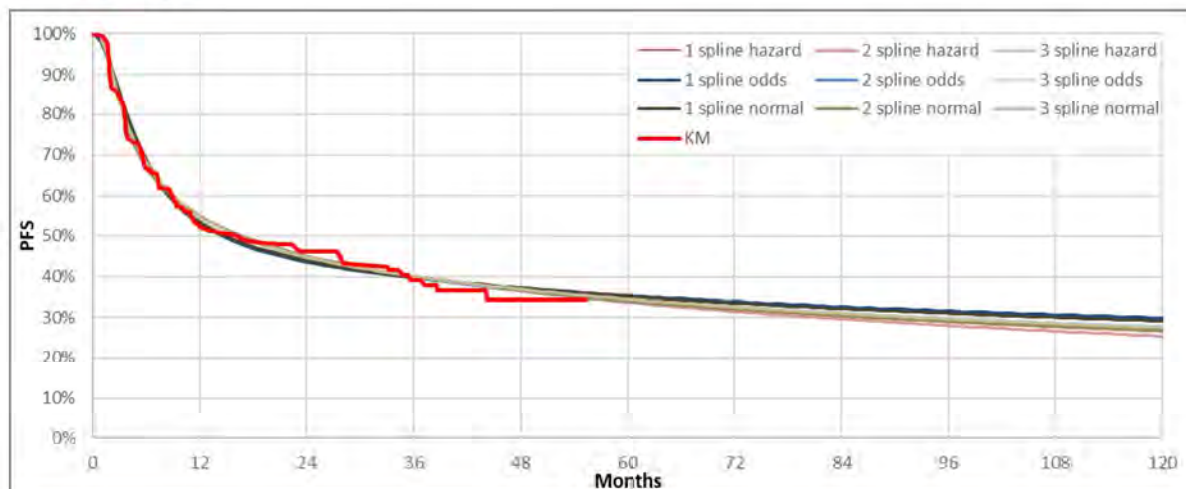
Rysunek 5. PFS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi



Rysunek 6. PFS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi

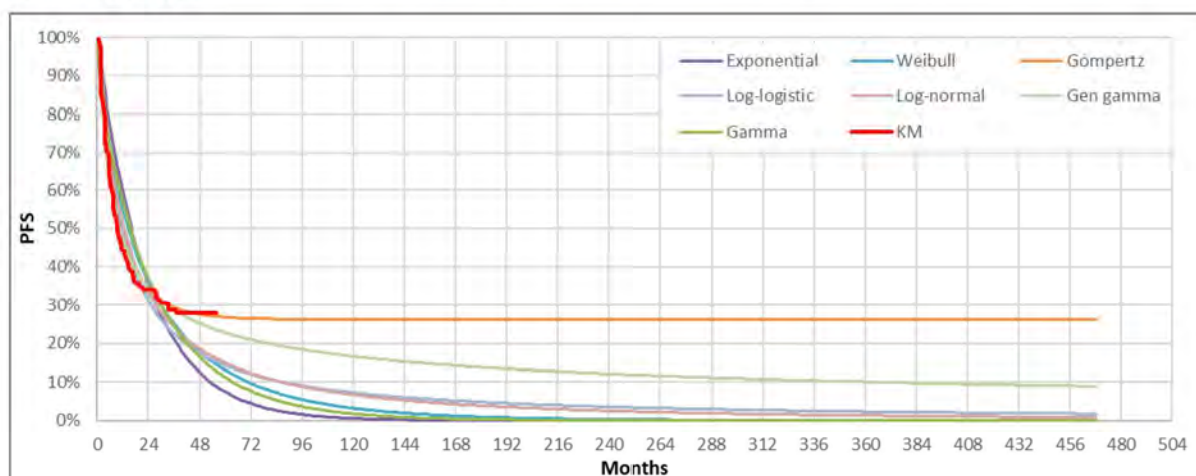


Rysunek 7. PFS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi

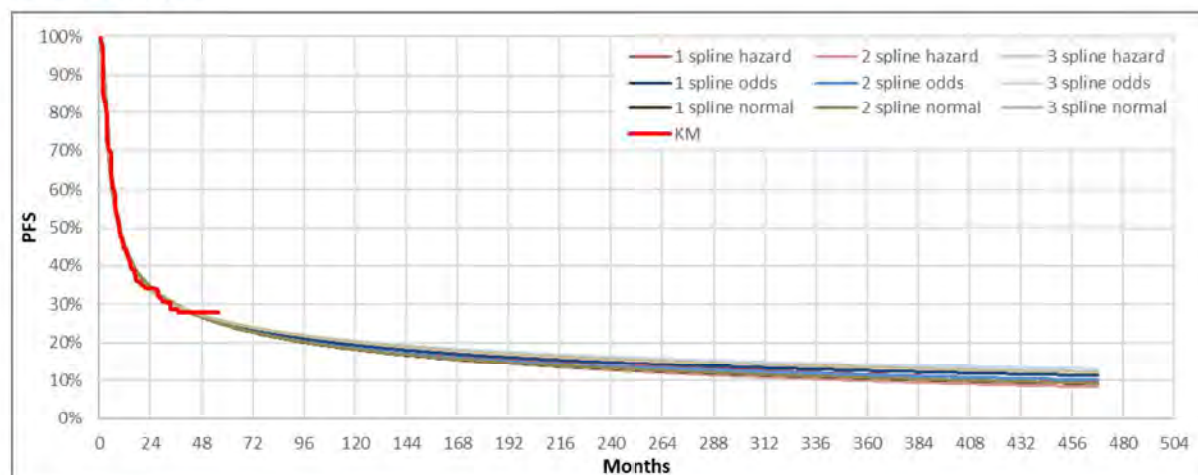


Placebo

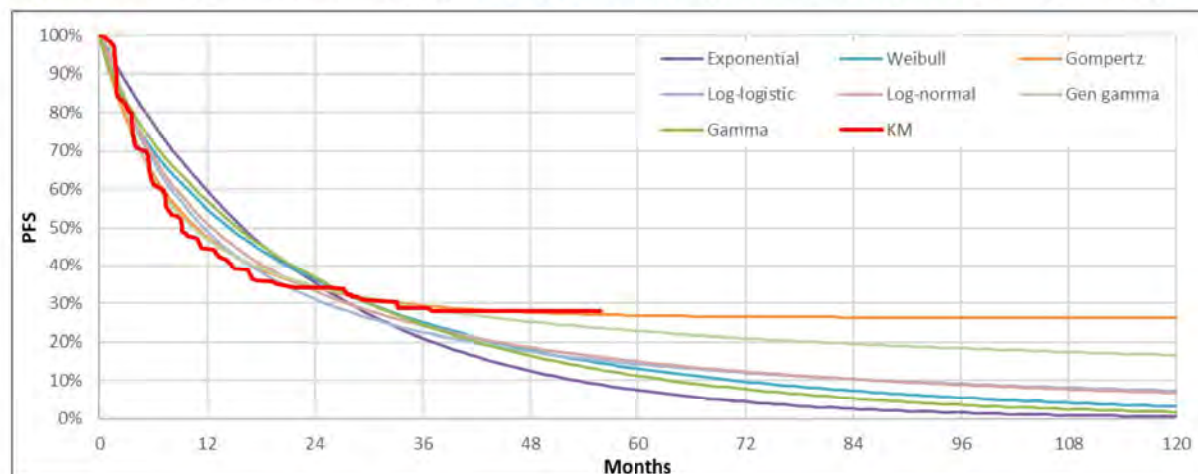
Rysunek 8. PFS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi



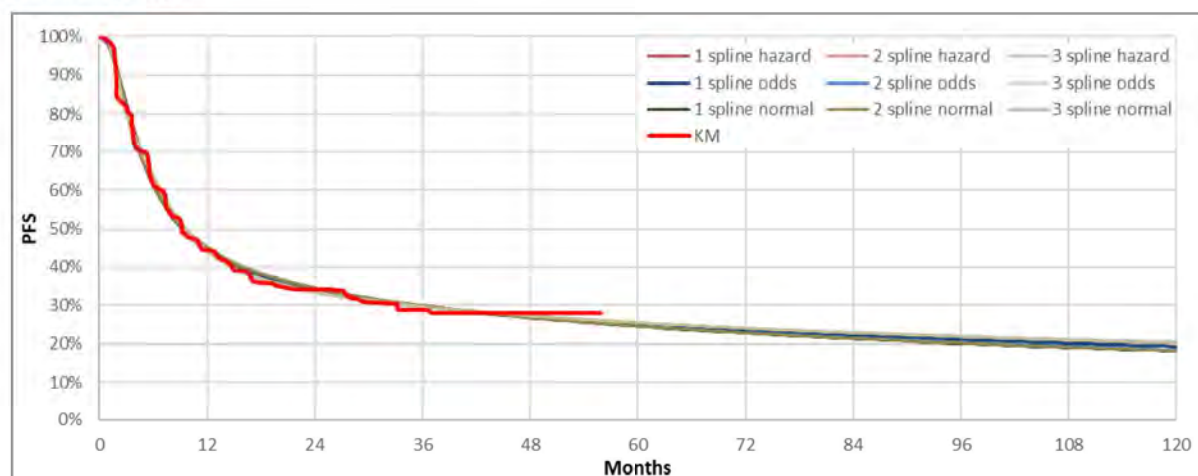
Rysunek 9. PFS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi



Rysunek 10. PFS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi

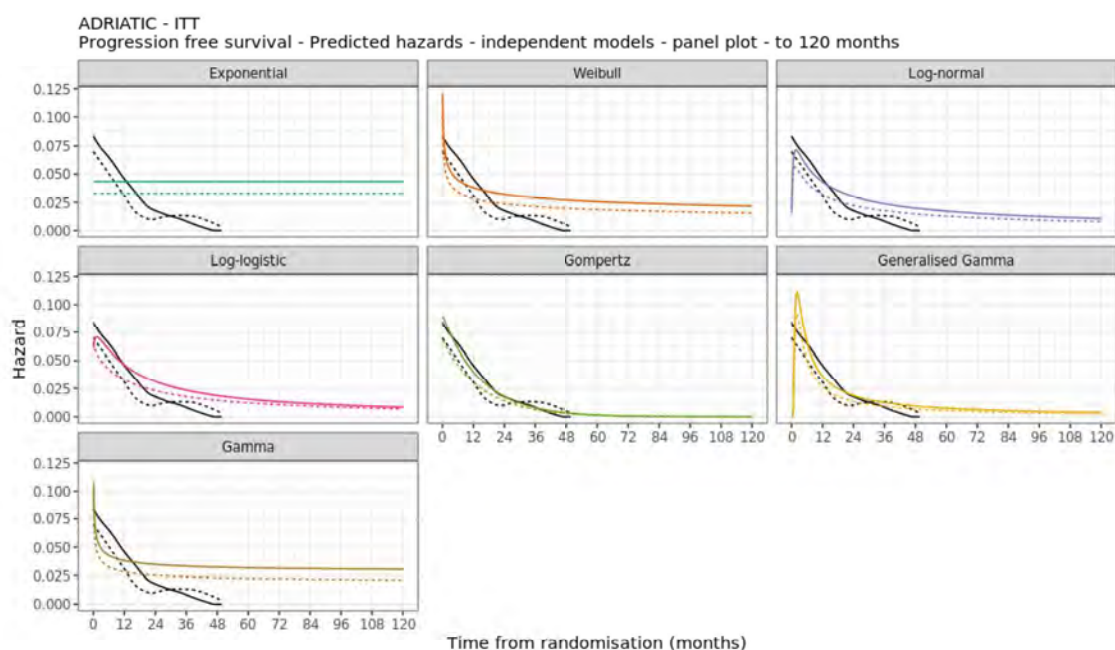
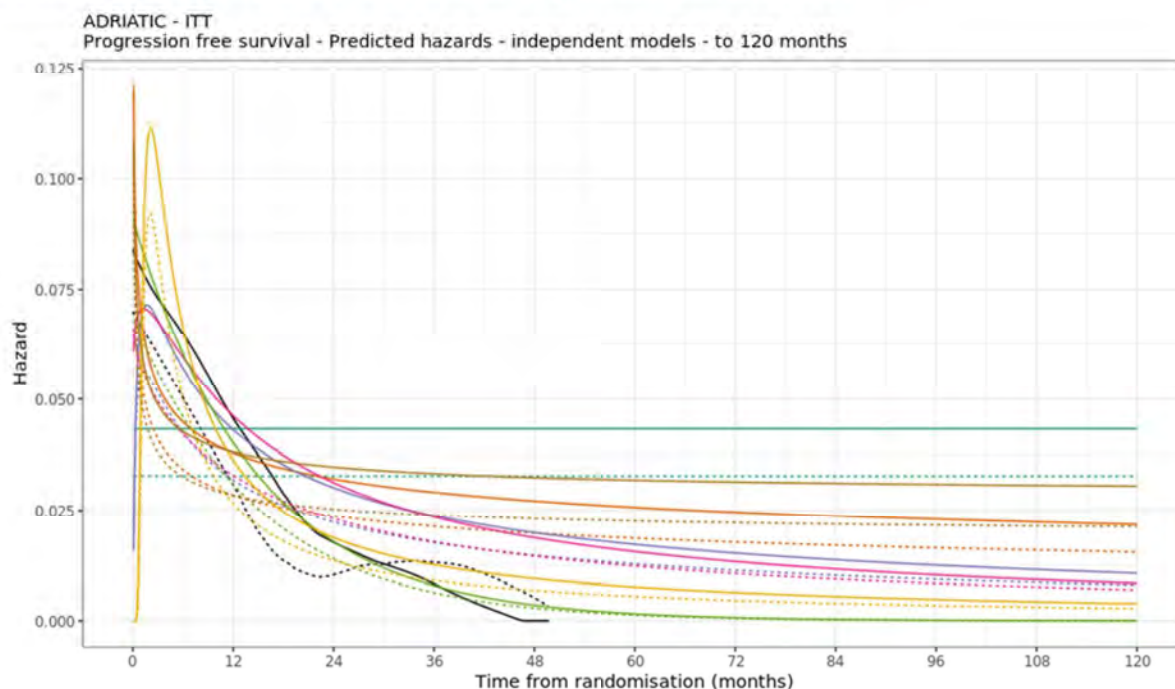


Rysunek 11. PFS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi

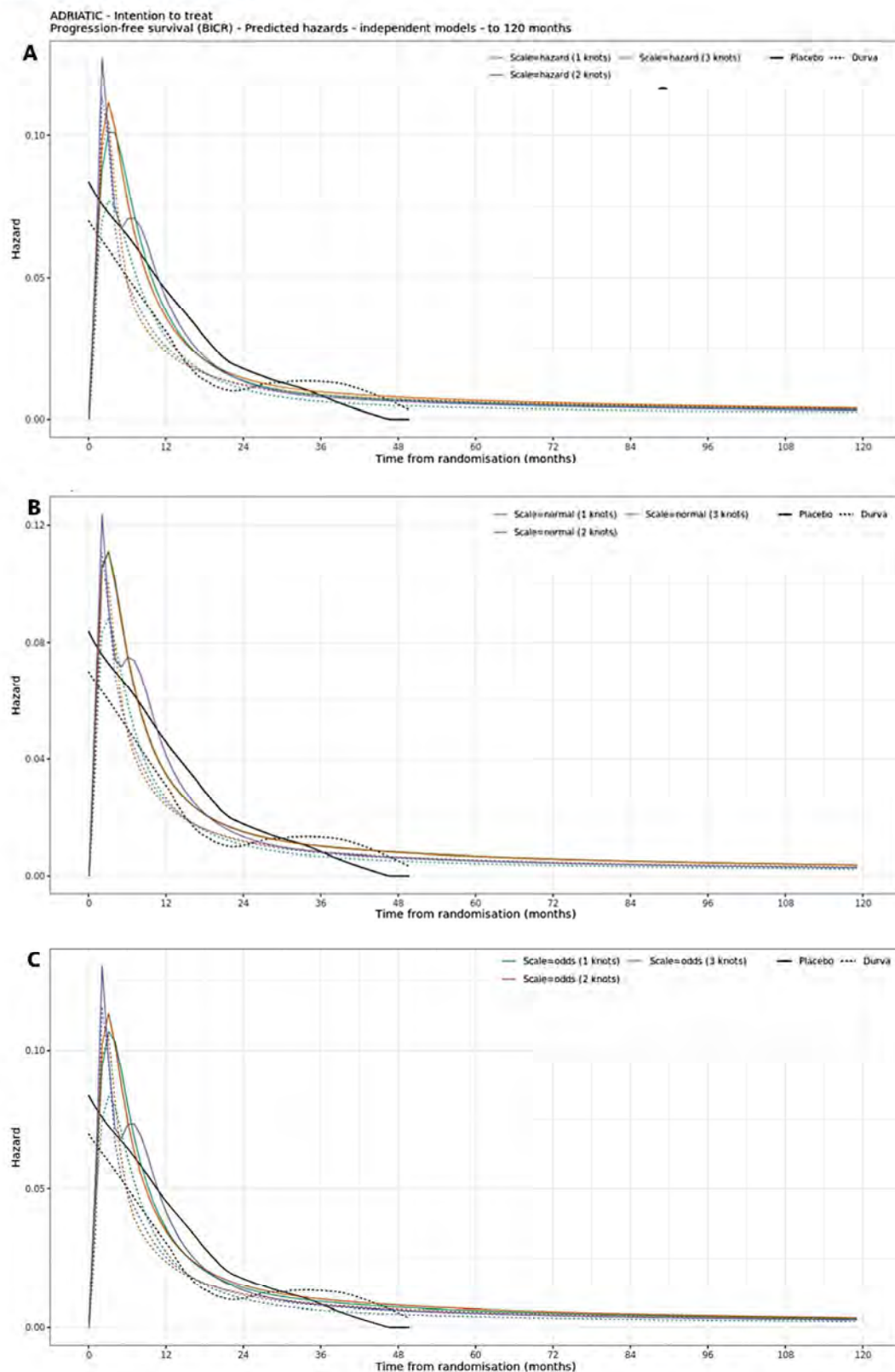


Poniżej zamieszczono wykresy hazardów dla standardowych i złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych.

Rysunek 12. PFS – wykresy hazardów dla standardowych modeli parametrycznych



Rysunek 13. PFS – wykresy hazardów dla złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych w skali ryzyka (A), skali normalnej (B) i skali szans (C)



Większość standardowych rozkładów parametrycznych słabo pasowała do zaobserwowanych danych (wykazując tendencję do zawyżania przeżywalności na początku, a niedoszacowania jej pod koniec okresu obserwacji), z wyjątkiem rozkładów ogólnych gamma i Gompertza. Te same tendencje są również widoczne przy porównaniu modelowanej PFS w pierwszym, drugim oraz trzecim roku do prawdopodobieństw przeżycia na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. PFS – wyniki odczytane z krzywej KM z badania ADRIATIC oraz modelowanych krzywych

Krzywa	Durwalumab			Placebo (W&W)		
	1 rok	2 lata	3 lata	1 rok	2 lata	3 lata
Krzywa Kaplana-Meiera	53%	46%	39%	45%	34%	29%
Model wykładniczy	68%	46%	31%	59%	35%	21%
Model Weibulla	63%	46%	35%	55%	36%	25%
Model logarytmiczno-normalny	60%	44%	34%	51%	33%	24%
Model logarytmiczno-logistyczny	59%	42%	33%	49%	31%	23%
Model Gompertza	57%	44%	39%	47%	34%	29%
Model uogólniony gamma	56%	45%	39%	47%	35%	29%
Model gamma	64%	47%	35%	57%	37%	24%
Złożony model hazardu z 1 węzłem	53%	43%	40%	43%	34%	30%
Złożony model hazardu z 2 węzłami	55%	45%	40%	44%	34%	30%
Złożony model hazardu z 3 węzłami	54%	45%	40%	44%	33%	30%
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	53%	43%	40%	44%	34%	30%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	54%	45%	40%	44%	34%	30%
Złożony model ilorazu szans z 3 węzłami	54%	45%	40%	43%	33%	29%
Złożony model normalny z 1 węzłem	53%	44%	40%	44%	34%	30%
Złożony model normalny z 2 węzłami	54%	45%	40%	44%	34%	30%
Złożony model normalny z 3 węzłami	54%	45%	40%	44%	33%	30%

Ze względu na stosunkowo słabe dopasowanie większości standardowych rozkładów parametrycznych, rozważono złożone modele sklepane do ekstrapolacji PFS. Wraz z rozkładami ogólnymi gamma i Gompertza, modele te zapewniły dobre dopasowanie wizualne do zaobserwowanej przeżywalności i ryzyka zarówno dla durwalumabu, jak i placebo. Ponadto przewidywały punkty PFS, które konsekwentnie zgadzały się z prawdopodobieństwami przeżycia na podstawie krzywej Kaplana-Meiera z badania ADRIATIC dla obu ramion i we wszystkich punktach czasowych.

Wiarygodność długoterminowej ekstrapolacji PFS

Nie zidentyfikowano badań dla durwalumabu z dłuższym horyzontem obserwacji PFS niż w badaniu ADRIATIC. Natomiast dla placebo odnaleziono dwa takie badania – CONVERT [14, 54] oraz CALGB 3061 [4]. W obu z nich pacjentów z ograniczonym DRP przydzielono do grup otrzymujących radioterapię raz lub dwa razy dziennie w połączeniu z chemioterapią platynowo-etopozydową i opcjonalnie, PCI (po przebytej chemioradioterapii). Wyniki w zakresie PFS i OS po 5 latach wykorzystano do walidacji modelowanych długoterminowych wyników

dla grupy placebo z badania ADRIATIC (mediana okresu obserwacji wyniosła 81,2 mies. w badaniu CONVERT i 4,7 lat w badaniu CALGB 3061).

Tabela 8. PFS (placebo) – porównanie modelowanego przeżycia z wynikami długoterminowymi

Badanie lub modelowany rozkład PFS	Placebo
	5 lat
CONVERT	28–31%
CALGB 3061	24–25%
Model wykładniczy	7%
Model Weibulla	13%
Model logarytmiczno-normalny	15%
Model logarytmiczno-logistyczny	14%
Model Gompertza	27%
Model uogólniony gamma	23%
Model gamma	11%
Złożony model hazardu z 1 węzłem	25%
Złożony model hazardu z 2 węzłami	25%
Złożony model hazardu z 3 węzłami	25%
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	25%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	25%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	25%
Złożony model normalny z 1 węzłem	24%
Złożony model normalny z 2 węzłami	25%
Złożony model normalny z 3 węzłami	25%

Wszystkie modele złożone (sklejane) oraz rozkład Gompertza przewidywały 5-letnią PFS dla placebo mieszczącą się w zakresie 5-letniej PFS z badań CONVERT i CALGB 3061. Model Gompertza prowadził jednak do spłaszczenia krzywej PFS i zawyżonych prognoz po upływie 5 lat (np. 10-letnia PFS = 26% vs. ok. 18% w badaniu CONVERT), czego nie zaobserwowano w modelach złożonych (np. krzywa sklejana normalna z 1 węzłem – 18,2%).

Pozostałe rozkłady parametryczne nie doszacowały długoterminowego PFS.

Wybór krzywej PFS

Ze względu na dowody braku proporcjonalności ryzyka widoczne na wykresach logarytmu skumulowanego hazardu, odzwierciedlające opóźnione rozdzielanie krzywych PFS w badaniu ADRIATIC, w modelu zastosowano niezależne modele do ekstrapolacji PFS.

Na podstawie dopasowania statystycznego (kryteria AIC/BIC) oraz dopasowania wizualnego do danych Kaplana-Meiera dla obu ramion (durwalumab i placebo), za najlepiej dopasowane uznano modele:

- Krzywa sklejana normalna z 1 węzłem – analiza podstawowa,
- Rozkład uogólniony gamma – scenariusz analizy wrażliwości (ponieważ rozkład z krzywą sklejaną normalną z 1 węzłem jest lepiej dopasowany do długoterminowego PFS w ramieniu placebo).

Rozważano również rozkład Gompertza, jednak mimo dobrego dopasowania wizualnego, wiązał się on z potencjalnie nierealistycznym wyętaszczeniem krzywej i nieprawdopodobnymi prognozami długoterminowymi.

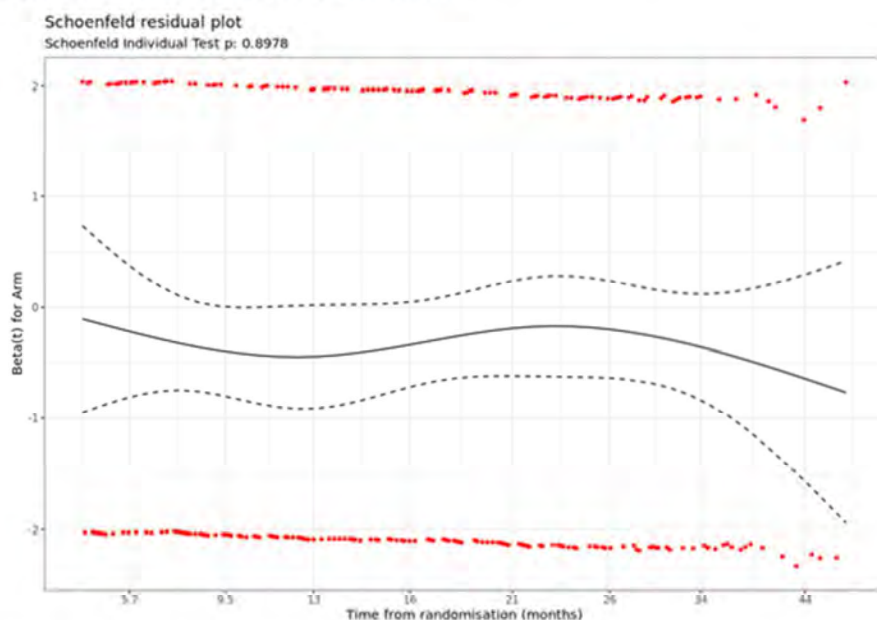
3.2.2. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu ADRIATIC przeżycie całkowite zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. W momencie pierwszej analizy śródkresowej (data odcięcia danych: 15 stycznia 2024 r.) odnotowano 115 zdarzeń OS w ramieniu durwalumabu i 146 w ramieniu placebo, co odpowiadało dojrzałości danych na poziomie odpowiednio 43,6% i 54,9% w każdej z grup.

Założenie o proporcjonalności hazardów

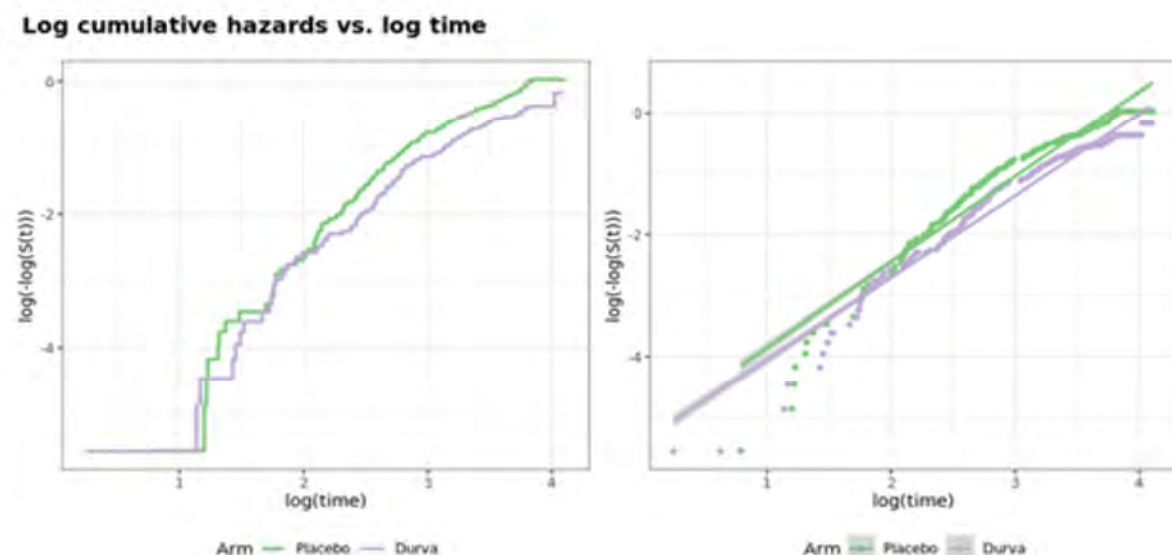
Podobnie jak w przypadku PFS, założenie o proporcjonalności hazardów oceniono poprzez analizę wykresów reszt Schoenfelda i logarytmu skumulowanego hazardu.

Rysunek 14. OS – wykres reszt Schoenfelda



Test reszt Schoenfelda dla OS nie wykazał wyraźnego naruszenia założenia o proporcjonalności hazardów (wynik testu Grambscha-Therneau: $p=0,8978$), chociaż linia na wykresie nie była idealnie pozioma i sugeruje pewne odstępstwa od proporcjonalności.

Rysunek 15. OS – wykres logarytmu skumulowanego hazardu w czasie



Na wykresie logarytmu skumulowanego hazardu linie nie były równoległe, co również może świadczyć o braku proporcjonalności. Wynika to z opóźnionego rozdzielenia krzywych OS – około 8 miesięcy po randomizacji.

Wobec powyższych obserwacji, przyjęto, że hazardy nie są proporcjonalne w czasie i użyto modeli niezależnych do ekstrapolacji OS.

Statystyki AIC oraz BIC

Wartości statystyk dopasowania dla poszczególnych modeli do danych OS przedstawiono w tabeli poniżej.

Rysunek 16. OS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC

Modele parametryczne	Durwalumab				Placebo (W&W)			
	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC
Model wykładniczy	1199,70	15	1203,30	11	1432,00	15	1435,60	15
Model Weibulla	1196,60	14	1203,70	12	1424,60	14	1431,80	14
Model logarytmiczno-normalny	1201,60	16	1208,80	16	1433,40	16	1440,60	16
Model logarytmiczno-logistyczny	1189,60	12	1196,70	6	1412,30	12	1419,50	9
Model Gompertza	1184,20	5	1191,30	1	1405,10	9	1412,30	1
Model uogólniony gamma	1184,20	5	1195,00	5	1402,20	4	1413,00	5
Model gamma	1194,50	13	1201,60	10	1420,60	13	1427,80	13
Złożony model hazardu z 1 węzłem	1182,80	1	1193,50	2	1401,80	1	1412,50	2
Złożony model hazardu z 2 węzłami	1184,30	7	1198,60	8	1403,90	6	1418,20	7

Modele parametryczne	Durwalumab				Placebo (W&W)			
	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC	AIC	Poz. AIC	BIC	Poz. BIC
Złożony model hazardu z 3 węzłami	1186,20	10	1204,00	14	1405,50	11	1423,40	12
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	1182,90	2	1193,60	3	1401,80	1	1412,50	2
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	1184,40	8	1198,70	9	1403,90	6	1418,20	7
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	1186,30	11	1204,20	15	1405,40	10	1423,40	12
Złożony model normalny z 1 węzłem	1183,90	3	1194,60	4	1401,90	3	1412,70	4
Złożony model normalny z 2 węzłami	1184,10	4	1198,40	7	1403,50	5	1417,80	6
Złożony model normalny z 3 węzłami	1186,10	9	1203,90	13	1405,00	8	1422,90	10

Na podstawie kryteriów AIC oraz BIC, spośród standardowych modeli parametrycznym najlepszym dopasowaniem dla obu ramion badania wykazały się rozkłady logarytmiczno-normalny i uogólniony gamma.

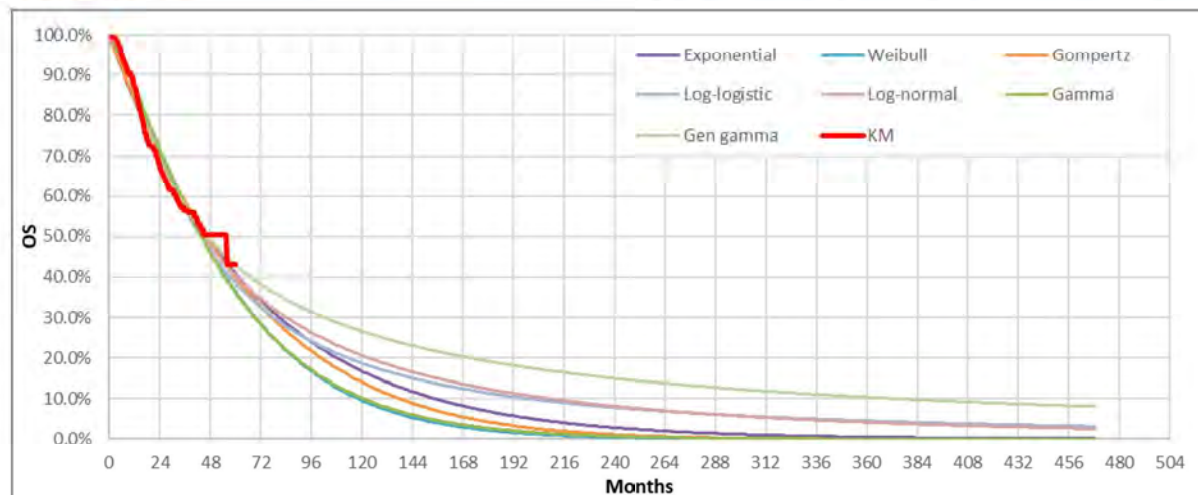
Uwzględniając modele złożone (sklejane), rozkład logarytmiczno-normalny był najlepiej dopasowany według kryterium BIC. Natomiast spośród modeli złożonych najlepsze dopasowanie według obu miar dopasowania miały modele z jednym węzłem.

Wizualna ocena krzywych

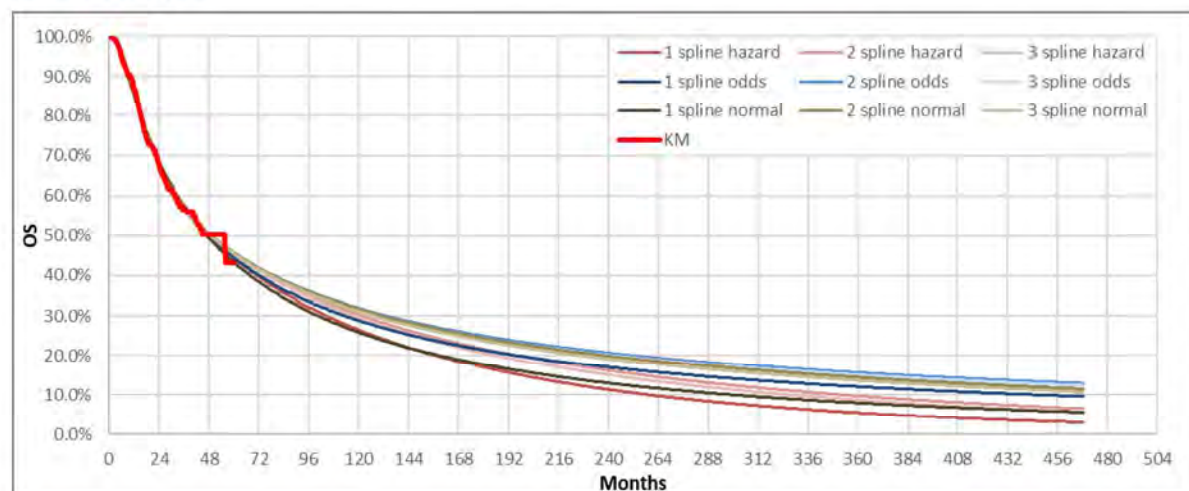
Na poniższych rysunkach przedstawiono ekstrapolowane krzywe OS dla durwalumabu i placebo, wraz z oryginalnymi krzywymi Kaplana-Meiera z badania ADRIATIC.

Durwalumab

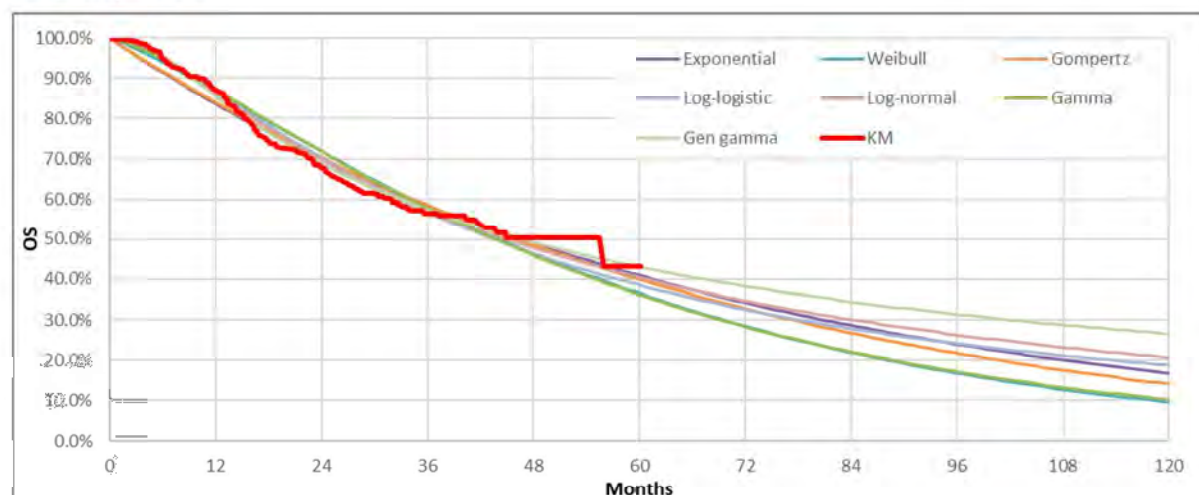
Rysunek 17. OS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi



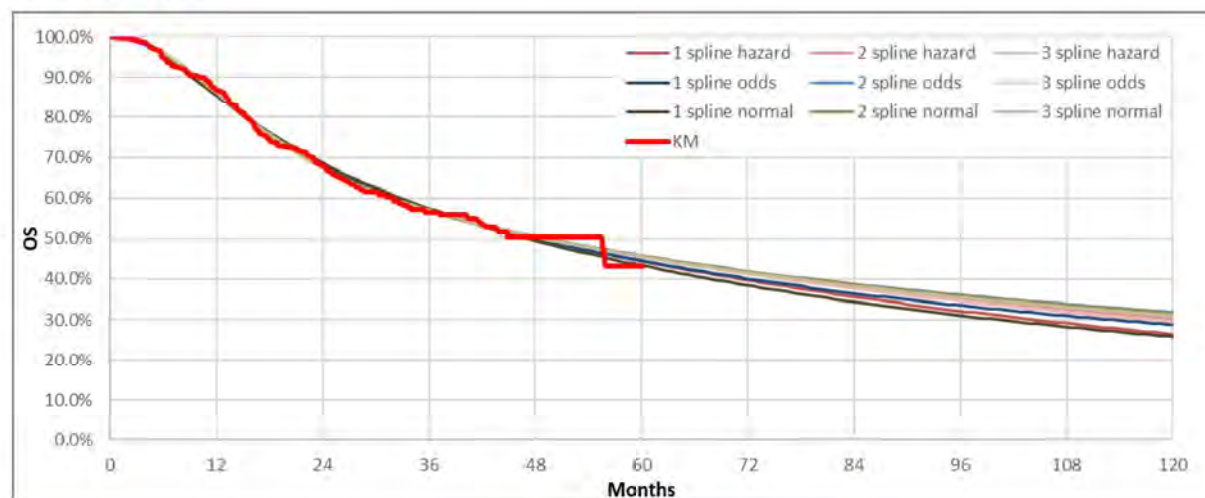
Rysunek 18. OS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi



Rysunek 19. OS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi

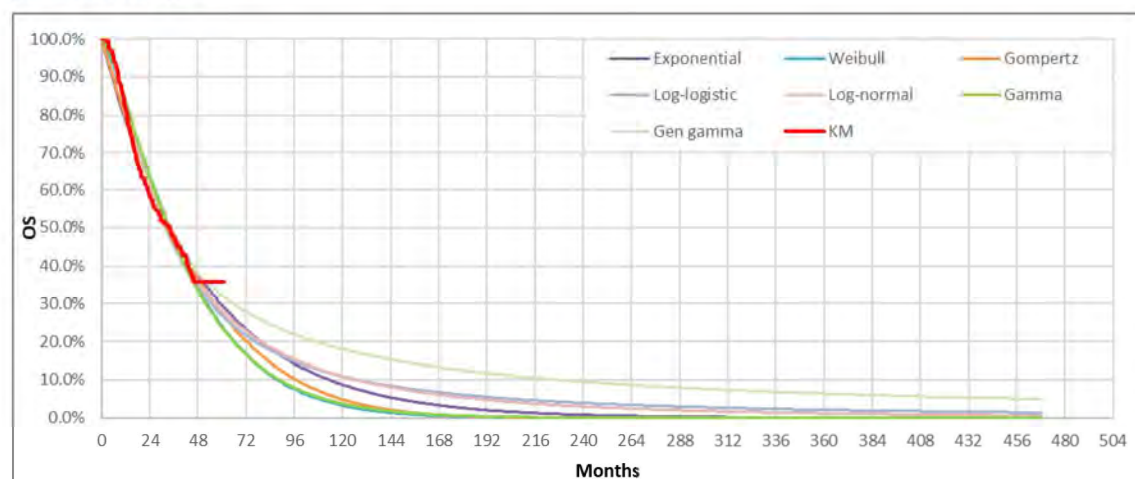


Rysunek 20. OS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi

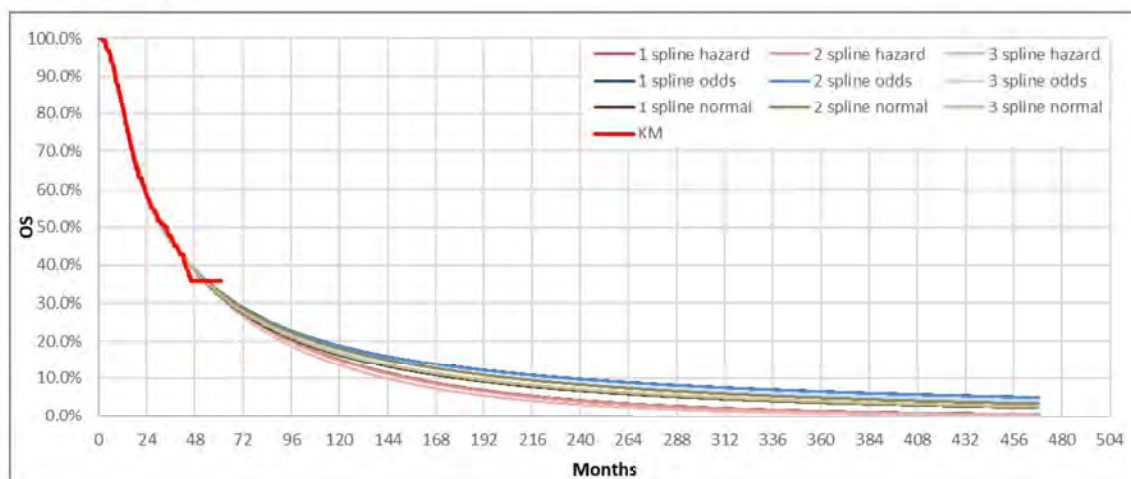


Placebo (strategia obserwacyjna)

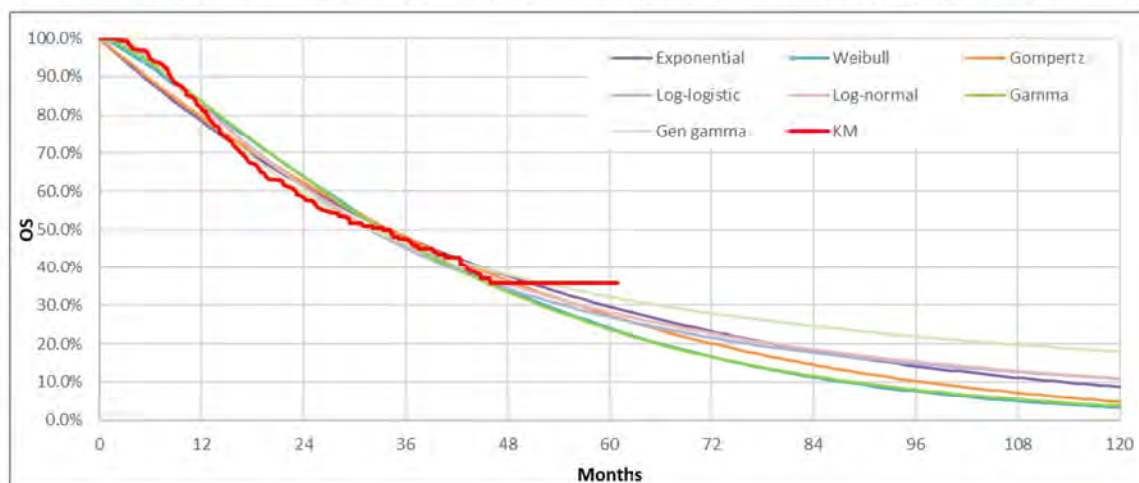
Rysunek 21. OS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi



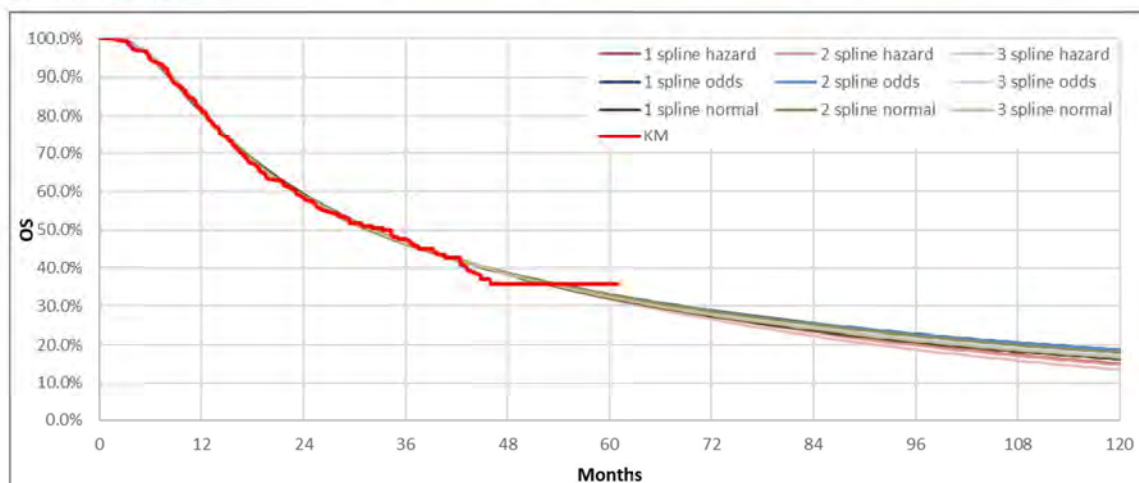
Rysunek 22. OS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi



Rysunek 23. OS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi

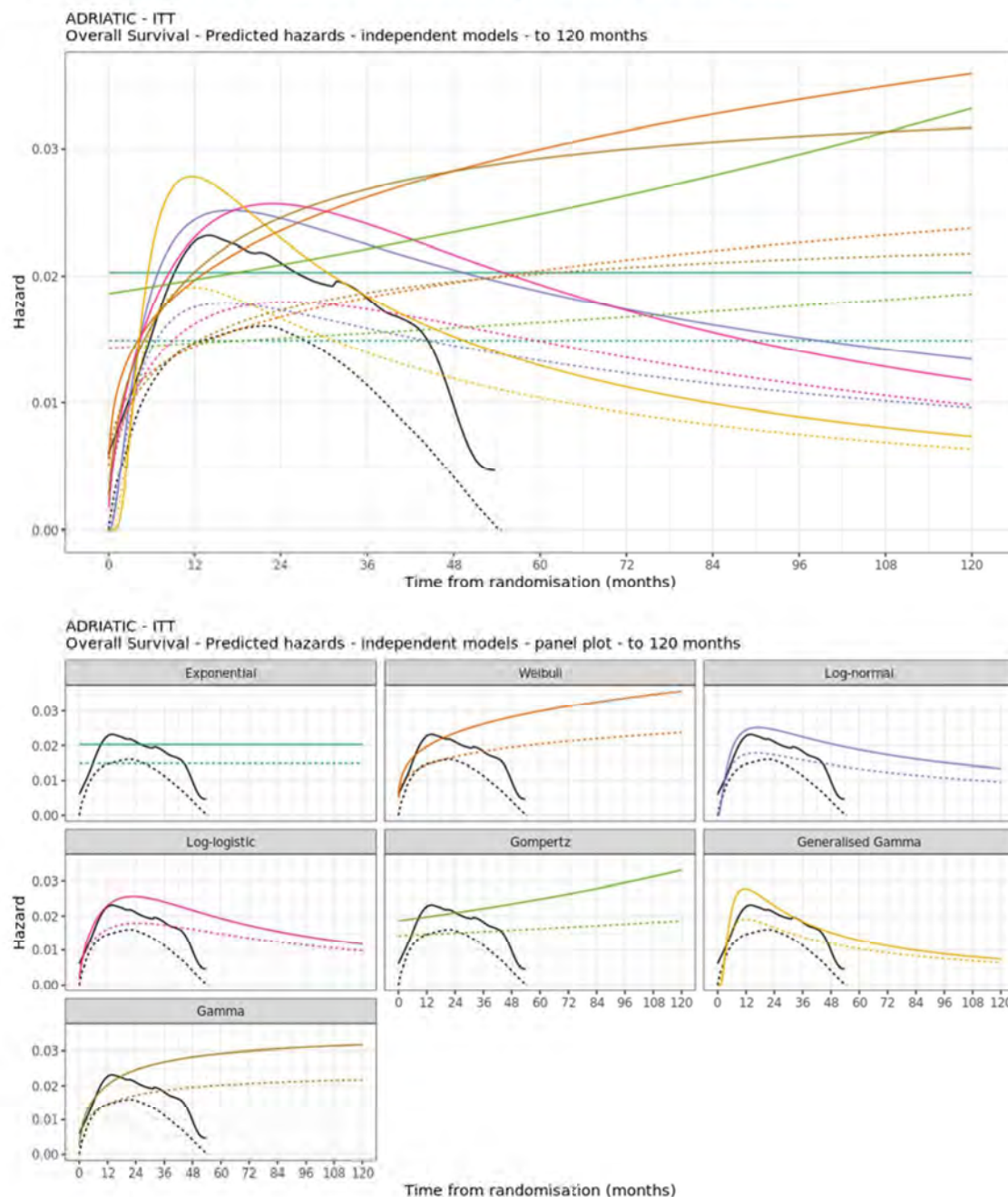


Rysunek 24. OS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi

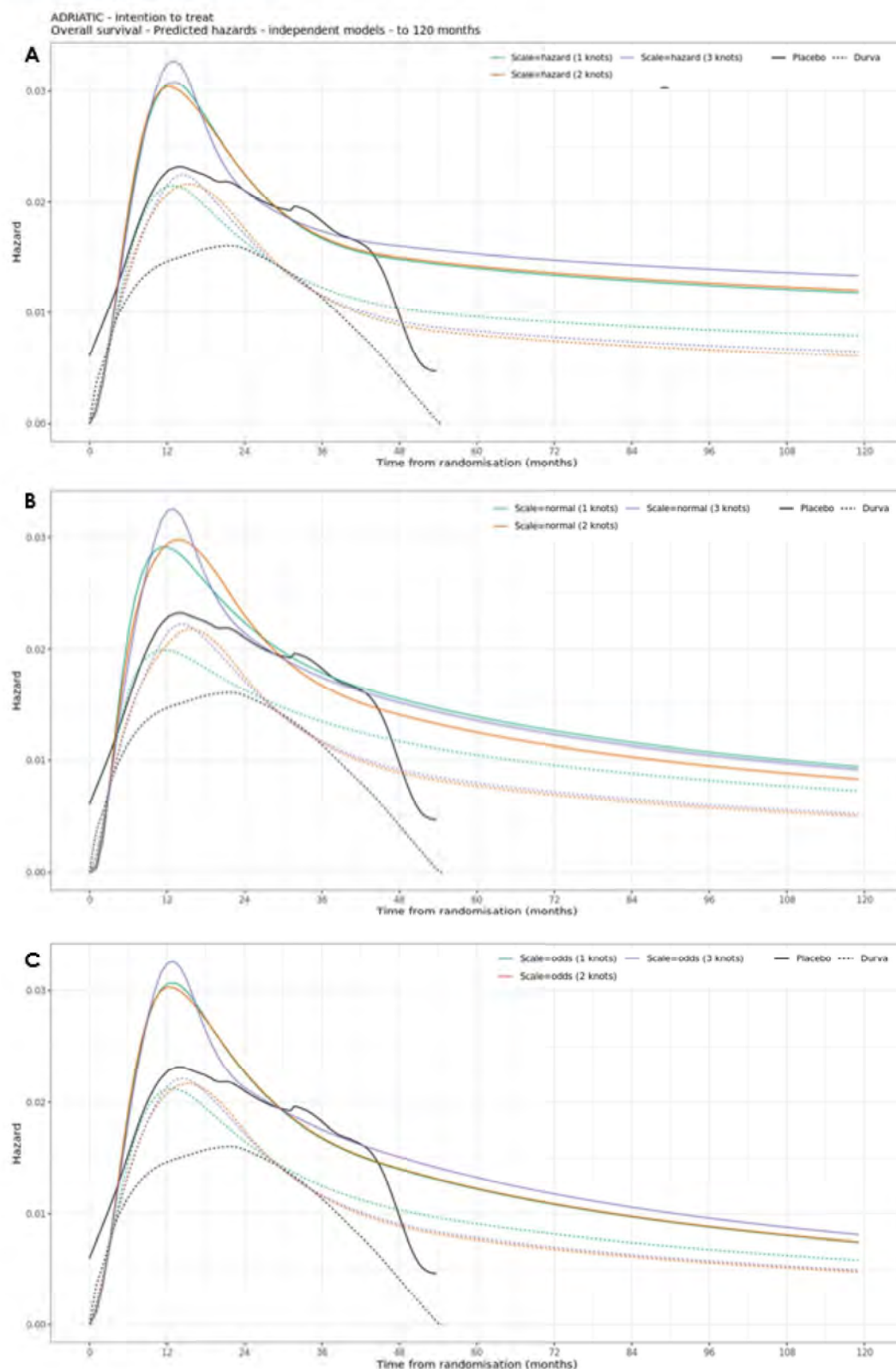


Poniżej zamieszczono wykresy hazardów dla standardowych i złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych.

Rysunek 25. OS – wykresy hazardów dla standardowych modeli parametrycznych



Rysunek 26. OS – wykresy hazardów dla złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych w skali ryzyka (A), skali normalnej (B) i skali szans (C)



Dobre dopasowanie do danych zarówno dla durwalumabu jak i placebo zapewniają rozkłady uogólniony gamma, log-normalny i log-logistyczny, przy czym rozkład uogólniony gamma ukazuje bardziej optymistyczny przebieg końcowego fragmentu krzywych OS w porównaniu do dwóch pozostałych parametryzacji.

Tabela 9. OS – wyniki odczytane z krzywej KM z badania ADRIATIC oraz modelowanych krzywych

Krzywa	Durwalumab			Placebo (W&W)		
	1 rok	2 lata	3 lata	1 rok	2 lata	3 lata
Krzywa Kaplana Meiera	87%	68%	57%	82%	59%	48%
Model wykładniczy	84%	70%	59%	78%	61%	48%
Model Weibulla	87%	72%	58%	83%	64%	47%
Model logarytmiczno-normalny	86%	70%	57%	83%	61%	46%
Model logarytmiczno-logistyczny	87%	70%	57%	83%	61%	45%
Model Gompertza	84%	70%	59%	79%	62%	48%
Model uogólniony gamma	86%	69%	57%	81%	60%	47%
Model gamma	87%	72%	58%	84%	64%	47%
Złożony model hazardu z 1 węzłem	85%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model hazardu z 2 węzłami	86%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model hazardu z 3 węzłami	86%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	85%	68%	57%	80%	58%	46%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	86%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	85%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model normalny z 1 węzłem	85%	68%	57%	80%	59%	46%
Złożony model normalny z 2 węzłami	86%	67%	57%	80%	58%	46%
Złożony model normalny z 3 węzłami	85%	67%	57%	80%	58%	46%

Różnice między tymi rozkładami parametrycznymi są szczególnie widoczne podczas porównania w czasie hazardów przewidywanych z zaobserwowanymi (Rysunek 25), a rozkład uogólniony gamma wydaje się lepiej oddawać spadek hazardu od 24. miesiąca.

Podobnie jak dla PFS rozważono także modele złożone oparte na krzywych sklepanych. Modele te, również z jednym węzłem, dają dobre dopasowanie wizualne do zaobserwowanych danych i w przeciwieństwie do większości standardowych rozkładów parametrycznych, adekwatnie odzwierciedlają zmiany w obserwowanych hazardach (Rysunek 26). Między modelami sklepanymi zaobserwowano różnice w zakresie przewidywanych zmian hazardu w czasie w ramieniu durwalumabu w porównaniu do ramienia placebo – zbieżność hazardu w kierunku placebo była bardziej widoczna w modelach sklepanych w skali normalnej i ilorazu szans.

Ponieważ modele sklejone z jednym węzłem adekwatnie odwzorowywały zmiany hazardu w czasie, preferowano te modele (w porównaniu do modeli z wieloma węzłami) zważywszy, że charakteryzowały się również lepszym dopasowaniem statystycznym (AIC i BIC).

Wiarygodność długoterminowej ekstrapolacji OS

W modelu PSM krzywe PFS i OS są modelowane osobno, co może prowadzić do ich nielogicznego przecięcia. W przypadku leczenia z zamiarem wyleczenia (np. ograniczona postać DRP) krzywe te mogą się jednak zbiegać, co oznacza, że pacjenci nie są już zagrożeni progresją choroby. Zatem ocenę klinicznej wiarygodności ekstrapolacji OS oparto na porównaniu przewidywanych wartości OS z PFS, a także porównaniu OS dla placebo z danymi z literatury (badania CONVERT [14, 54] oraz CALGB 3061 [4]).

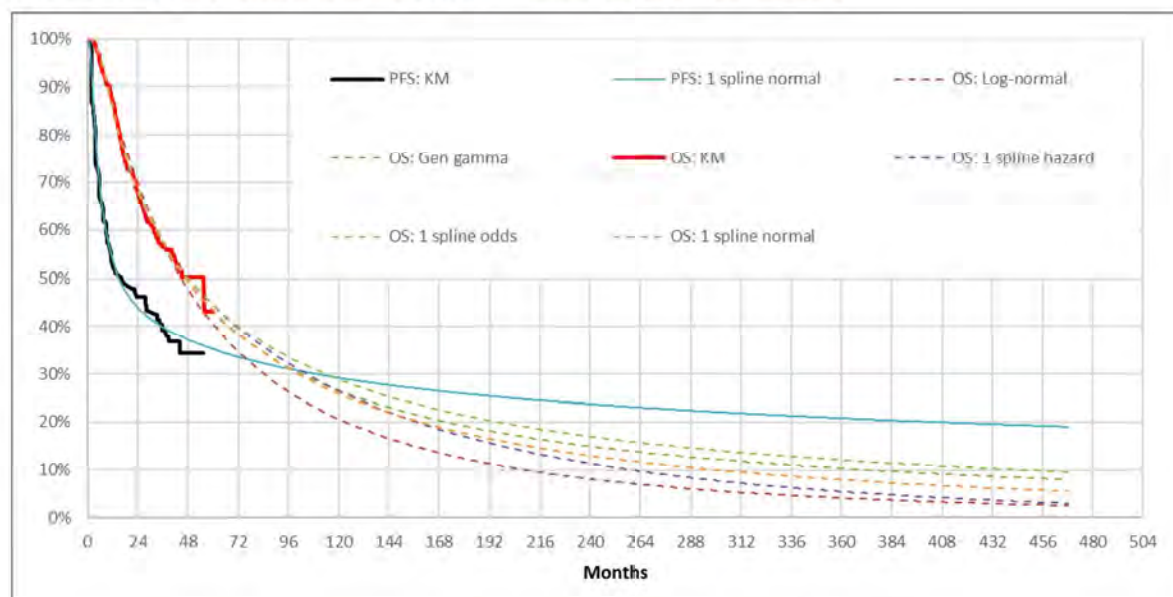
W porównaniu z wynikami badań CONVERT i CALGB 3061, modele oparte na krzywych sklejanych z jednym węzłem oraz rozkład uogólniony gamma, dobrze estymują 5-letnie przeżycie całkowite (OS) w grupie placebo badania ADRIATIC. Ich wyniki (29–34%) były zgodne z tym, co zaobserwowano w tych badaniach (Tabela 10). Z kolei inne modele standardowe, mimo że dobrze pasowały do danych (np. rozkład log-normalny i log-logistyczny), zaniżały te przewidywania.

Tabela 10. OS (placebo) – porównanie modelowanego przeżycia z wynikami długoterminowymi

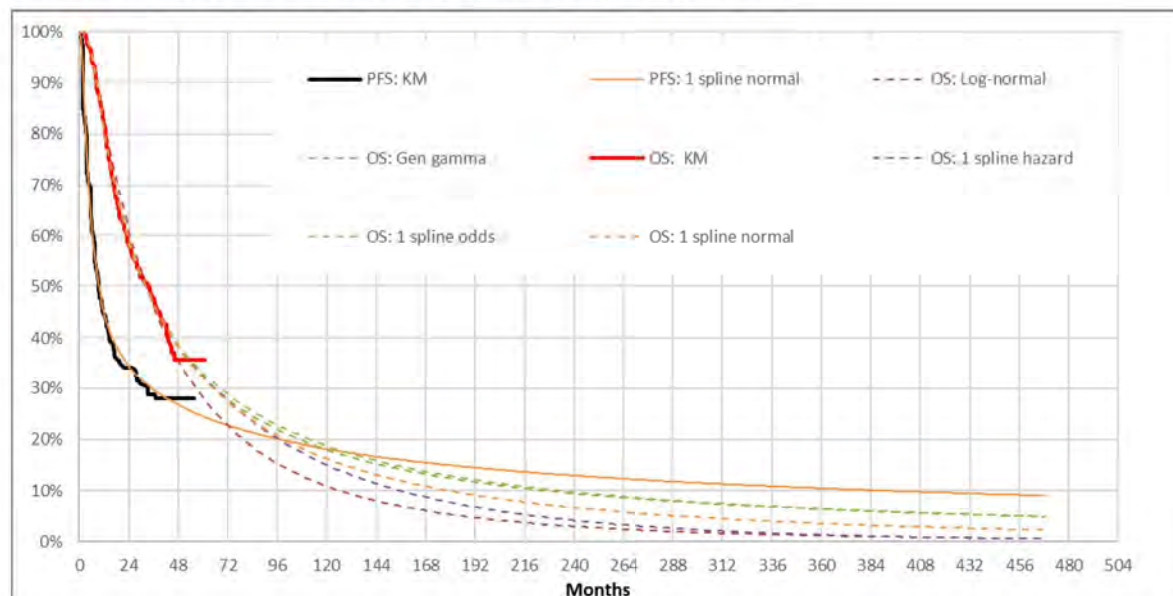
Badanie lub modelowany rozkład OS	Placebo
	5 lat
CONVERT	32–34%
CALGB 3061	29–32%
Model wykładniczy	29%
Model Weibulla	24%
Model logarytmiczno-normalny	28%
Model logarytmiczno-logistyczny	27%
Model Gompertza	27%
Model uogólniony gamma	32%
Model gamma	24%
Złożony model hazardu z 1 węzłem	32%
Złożony model hazardu z 2 węzłami	32%
Złożony model hazardu z 3 węzłami	32%
Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	33%
Złożony model ilorazu szans z 2 węzłami	33%
Złożony model ilorazu szans z 3 węzłami	32%
Złożony model normalny z 1 węzłem	32%
Złożony model normalny z 2 węzłami	33%
Złożony model normalny z 3 węzłami	32%

W dłuższym horyzoncie rozkłady z krzywą sklejaną z jednym węzłem (model ilorazu szans) oraz uogólniony gamma przewidują 10-letnie przeżycie w grupie placebo na poziomie 18-19%, co jest zbliżone do wyniku z badania CONVERT (ok. 22%). Modele na skalach hazardu i normalnej wskazywały na niższe wartości. Dodatkowo, rozkłady z krzywymi sklejanymi jak i uogólniony gamma prognozowały stopniowe wyrównanie ryzyka zgonu między grupami durwalumabu i placebo, co może sugerować, że część pacjentów nie doświadcza więcej progresji choroby.

Rysunek 27. OS (wybrane modele) vs. PFS (KM i model bazowy) – durwalumab



Rysunek 28. OS (wybrane modele) vs. PFS (KM i model bazowy) – placebo



Porównując modele OS względem wybranego modelu PFS (krzywa sklejana normalna z 1 węzłem), można zauważyć, że model oparty na rozkładzie log-normalnym prowadzi do wcześniejszego przecięcia się krzywych OS i PFS, co nie jest zgodne z logiką. Natomiast model krzywej sklepanej ilorazu szans z 1 węzłem pokazuje

zbieganie się krzywych OS i PFS dopiero po około 10 latach, co może świadczyć o długoterminowym „wyleczeniu” (tj. braku progresji).

Gdyby z kolei wybrać do modelowania PFS inny rozważany rozkład Gomperta, wówczas przecinanie krzywych OS i PFS nastąpiłoby wcześniej, co stanowi dodatkowy argument za wyborem krzywej sklejanej normalnej z 1 węzłem.

Wybór krzywej OS

Podobnie jak w przypadku PFS wykazano brak spełnienia założenia o proporcjonalności hazardów, co odzwierciedla opóźnione rozdzielenie się krzywych OS w badaniu ADRIATIC. W związku z tym do modelowania OS wybrano modele niezależne.

Na podstawie przeprowadzonej analizy opartej o kryteria dopasowania statystycznego AIC i BIC, wizualną ocenę dopasowania do krzywych Kaplana-Meiera z badania, jak również wyników długoterminowych oraz stosunku modelowanych rozkładów OS do PFS, jako najbardziej wiarygodny wybrano złożony model ilorazu szans z 1 węzłem.

Dodatkowo przeprowadzono analizy scenariuszowe z wykorzystaniem rozkładu uogólnionego gamma oraz złożony model hazardu z 1 węzłem, które również dały dobre dopasowanie i wiarygodne prognozy długoterminowe.

Niezależnie od wybranego rozkładu, w modelu uwzględniono także ograniczenie, aby PFS nigdy nie przewyższało OS w żadnym cyklu.

3.2.3. Utrzymanie efektu terapeutycznego

W badaniu ADRIATIC skuteczność durwalumabu, czyli jego korzystny wpływ na przeżycie pacjentów, utrzymywała się przez cały czas trwania badania [7]. Potwierdzają to wykresy pokazujące hazardy OS, na których widać, że pacjenci leczeni durwalumabem mieli niższe ryzyko zgonu od osób otrzymujących placebo (Rysunek 15).

Chociaż w przypadku hazardów PFS (czyli wystąpienia progresji lub zgonu) widać, że linie dla obu grup pacjentów zaczynają się zbiegać (Rysunek 3), ten efekt został już uwzględniony w modelu poprzez odpowiedni dobór funkcji ekstrapolujących PFS po zakończeniu badania. Z kolei modele dla krzywych OS uwzględniają możliwe zmniejszenie się różnic w przeżyciu między grupą leczoną durwalumabem a grupą kontrolną po zakończeniu badania, ponieważ część pacjentów może nie doświadczyć progresji.

W związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono dodatkowego zmniejszania się z czasem skuteczności durwalumabu (brak tzw. zanikania efektu terapeutycznego, ang. *treatment effect waning*), ponieważ zarówno dane z badania ADRIATIC, jak i zastosowane modele ekstrapolacyjne OS oraz PFS w wystarczający sposób uwzględniają możliwe zmiany tego efektu w dłuższej perspektywie czasowej.

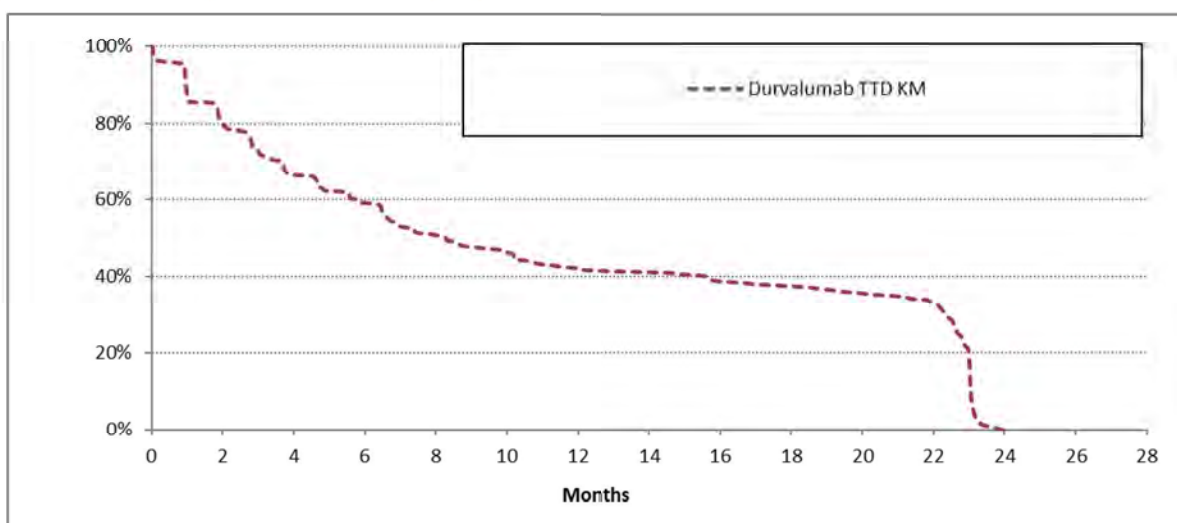
Model ekonomiczny posiada techniczną możliwość uwzględnienia zanikania efektu terapeutycznego od określonego punktu czasowego (wówczas hazardy PFS i OS dla durwalumabu są przyjmowane jako równe hazardom dla strategii obserwacyjnej – ramię placebo z badania). W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa alternatywne scenariusze, w których arbitralnie założono osłabienie efektu terapeutycznego durwalumabu po 36 lub 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, podobnie jak w jednej z opublikowanych analiz ekonomicznych dla durwalumabu w niedrobnokomórkowym raku płuca [28].

3.2.4. Przerwanie leczenia

Długość leczenia durwalumabem jest ograniczona do 24 miesięcy [1, 12]. W badaniu ADRIATIC w momencie analizy śródkresowej, wszyscy pacjenci mieli możliwość otrzymania leczenia przez cały okres 24 miesięcy, zaś w dniu odcięcia danych żaden z pacjentów nie pozostał w trakcie terapii. Zatem dane o czasie do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) z badania ADRIATIC były w pełni dojrzałe i nie było potrzeby ich ekstrapolowania.

Na poniższym wykresie przedstawiono dane TTD dla ramienia durwalumabu z badania ADRIATIC [2]. Zostały one użyte do oszacowania odsetka pacjentów w każdym cyklu modelu, którzy kontynuują terapię konsolidującą, generując koszty zakupu i podania leku Imfinzi.

Rysunek 29. Czas do przerwania leczenia (TTD) durwalumabem



3.3. Bezpieczeństwo leczenia

Źródłem danych o bezpieczeństwie leczenia było badanie ADRIATIC [7]. Do modelu włączono zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs), aby uwzględnić ich wpływ na koszty opieki zdrowotnej i jakość życia. Uwzględniono tylko poważne AEs (stopnia 3-4), które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup.

Jedynym takim zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc, które wystąpiło u 2,7% pacjentów w grupie leczonej durwalumabem i 3,4% w grupie placebo [7].

3.4. Śmiertelność

W modelu uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej jako ograniczenie dla OS i PFS w każdej grupie pacjentów – tak, aby ryzyko zgonu (bądź progresji/zgonu w przypadku PFS) w danym cyklu nie było niższe niż to obserwowane w populacji ogólnej, dopasowanej pod względem wieku i płci.

Dane na ten temat zaczerpnięto z tablic trwania życia GUS [16]. Tabelę z wykorzystanymi w modelu wartościami zamieszczono w załączniku w rozdziale 9.1.

3.5. Parametry kosztowe

W poniższych rozdziałach zamieszczono dane kosztowe i wartości parametrów wprowadzone do modelu ekonomicznego. W analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (koszty bezpośrednie medyczne) różniące oceniane technologie medyczne tj. koszty wnioskowanej technologii (Imfinzi, durwalumab), koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki paliatywnej.

3.5.1. Koszty wnioskowanej technologii (Imfinzi, durwalumab)

Koszt produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) wyznaczono w oparciu o aktualny wykaz leków refundowanych [30] i proponowane założenia instrumentu dzielenia ryzyka (Tabela 2).

Tabela 11. Koszty wnioskowanej technologii

Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Cena zbytu netto [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa brutto [PLN/op.]	Wysokość limitu finansowania – kwota refundacji/op. [PLN]
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiolka 10 ml	9 100,00	9 828,00	10 417,68	10 417,68 – wariant bez RSS [REDACTED]

* op. = opakowanie

Koszty leku są naliczane dla pacjentów w grupie leczonej durwalumabem w każdym cyklu modelu, w którym znajdują się w stanie PF. Terapia trwa maksymalnie do 24 miesięcy bądź do wystąpienia progresji choroby (rozdział 3.2.1) lub przerwania leczenia z innych przyczyn (rozdział 3.2.4).

3.5.2. Koszty podania durwalumabu w programie lekowym

Durwalumab podawany jest w godzinnej infuzji dożylniej, a jego stosowanie wymaga nadzoru lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym [12]. Ze względu na drogę podania, leczenie musi odbywać się w warunkach szpitalnych, dlatego przyjęto, że będzie ono rozliczane w ramach świadczeń „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)” lub „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)”. Koszty jednostkowe tych przyjęto w oparciu o taryfikatory NFZ zawarte w *Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe* [41].

Tabela 12. Koszty świadczeń – podanie leków w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* PLN	Koszt świadczenia [PLN]	Uwagi
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000001)	486,72	1,77	861,49	za osobodzień
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003)	486,72	1,77	861,49	za osobodzień

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Koszt jednego podania leku w programie lekowym wynosi 861,49 PLN i jest naliczany jednorazowo w każdym cyklu modelu, w którym pacjent otrzymuje terapię durwalumabem.

3.5.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia ustalono na podstawie świadczenia „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” z *Katalogu świadczeń szpitalnych – programy lekowe* [41].

Tabela 13. Koszty świadczeń – kwalifikacja do programu lekowego

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (5.08.07.0000023)	338	1,77	598,26

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Koszt kwalifikacji w wysokości 598,26 PLN uwzględniono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

3.5.4. Koszty monitorowania w programie lekowym

Koszt monitorowania terapii durwalumabem ustalono na poziomie świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”, w którym ten lek jest obecnie stosowany, zgodnie z *Katalogiem ryczałów za diagnostykę w programach lekowych NFZ* [41].

Tabela 14. Koszty świadczeń – monitorowanie w programie lekowym

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Ryczałt roczny (punkty)	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt roczny [PLN]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (5.08.08.0000011)	3 927,00	1,77	6 950,79

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Roczny koszt monitorowania w programie lekowym dla durwalumabu wynosi 6 950,79 PLN, co w przeliczeniu na cykl modelu dało koszt równy 532,85 PLN.

3.5.5. Koszty monitorowania poza programem lekowym

U pacjentów nieotrzymujących leczenia konsolidującego durwalumabem stosowana jest strategia obserwacyjna (ang. „*watch and wait*”), polegająca na monitorowaniu stanu zdrowia bez prowadzenia aktywnego leczenia. Jej celem jest wczesne wykrycie nawrotu choroby. W związku z tym nie ponosi się kosztów zakupu ani podania leków, jednak uwzględniane są świadczenia związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów.

Na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym ustalono, że pacjenci z ograniczonym DRP korzystają z konsultacji w poradni onkologicznej oraz badań RTG klatki piersiowej, tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej i głowy, a chorzy po progresji choroby – również badanie EKG [23]. Częstotliwość wykonywania tych świadczeń w ciągu roku u pacjentów w stanach PF i PD zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Monitorowanie poza programem lekowym – roczna liczba świadczeń

Rodzaje świadczeń	Stan PF – strategia obserwacyjna		Stan PD
	Roczna liczba świadczeń w pierwszych 3 latach terapii	Roczna liczba świadczeń od 4. roku terapii	Roczna liczba świadczeń
Konsultacje w poradni onkologicznej	■	■	■
RTG klatki piersiowej	■	■	■
TK klatki piersiowej i głowy	■	■	■
EKG	■	■	■

Wycenę tych świadczeń określono zgodnie z odpowiednim zarządzeniem NFZ [39].

Tabela 16. Monitorowanie poza programem lekowym – wycena świadczeń jednostkowych

Rodzaj świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
Porada onkologiczna	W12 – Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,77	132,75
RTG klatki piersiowej	W ramach ww. świadczenia W12			
Tomografia komputerowa: klatka piersiowa + głowa	TK dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436	1,47	640,92
EKG	W15 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu (89.522 Elektrokardiogram)	56	1,77	99,12

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Na podstawie danych z Tabeli 15 i Tabeli 16 wyznaczono roczne koszty monitorowania w stanach PF i PD dla pacjentów objętych strategią obserwacyjną.

Tabela 17. Koszty świadczeń – monitorowanie poza programem lekowym

Parametr	Stan PF – strategia obserwacyjna		Stan PD
	Pierwsze 3 lata terapii	Od 4. roku terapii	
Koszt roczny monitorowania poza programem lekowym [PLN]	■	■	■

3.5.6. Koszty leczenia nawrotu choroby

W przypadku progresji choroby pacjent przechodzi ze stanu PF do stanu PD i otrzymuje dalsze leczenie przeciwnowotworowe. Zastosowane schematy leczenia po progresji zostały wskazane przez eksperta klinicznego [23] i są zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [46].

W modelu, w każdym cyklu, pacjentom, którzy przeszli ze stanu PF do PD, jednorazowo przypisywany jest średni koszt dalszego leczenia przeciwnowotworowego, ważony częstością stosowania poszczególnych schematów (zgodnie z opinią eksperta klinicznego [23]). Koszt ten obejmuje zarówno zakup leków, jak i ich

podanie. Dane na temat dawkowania i czasu trwania leczenia pochodzą z wytycznych PTOK [46] lub z opublikowanej literatury [10, 26, 45, 52, 53].

Tabela 18. Leczenie nawrotu choroby – schematy i dawkowanie

Schemat leczenia		Wielkość dawki / podanie [46]	Liczba podań / cykl	Długość cyklu [tyg.]	Liczba cykli	Źródła danych	Liczba podań
Topotekan		1,5 mg/m ²	5	3	4	[10, 53]	20
Etopozyd + cisplatyna	etopozyd	100 mg/m ²	3	3	6	[45]	18
	cisplatyna	80 mg/m ²	1	3	6		6
Etopozyd + karboplatyna	etopozyd	100 mg/m ²	3	3	6	[45]	18
	karboplatyna	5 AUC mg/ml*	1	3	6		6
Durwalumab + etopozyd + cisplatyna	durwalumab	1 500 mg	1	3 (I) / 4 (P)^	8#	[45, 52]	8
	etopozyd	100 mg/m ²	3	3	4		12
	cisplatyna	80 mg/m ²	1	3	4		4
Durwalumab + etopozyd + karboplatyna	durwalumab	1 500 mg	1	3 (I) / 4 (P)^	8#	[45, 52]	8
	etopozyd	100 mg/m ²	3	3	4		12
	karboplatyna	5 AUC mg/ml*	1	3	4		4
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	atezolizumab	1 200 mg	1	3	7†	[26, 52]	7
	etopozyd	100 mg/m ²	3	3	4		12
	karboplatyna	5 AUC mg/ml*	1	3	4		4
CAV	cyklofosfamid	1 000 mg/m ²	1	3	4	[53]	4
	doksorubicyna	45 mg/m ²	1	3	4		4
	winkrystyna	2 mg	1	3	4		4

* Dawkę karboplatyny obliczono według wzoru [6]: dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/ml × min) × [średni klirens kreatyniny + 25], przyjmując średni klirens kreatyniny na poziomie 89,40 ml/min na podstawie danych z badania ADRIATIC [7].

^ I – faza indukcji, P – faza podtrzymująca.

Łącznie 8 cykli (4 w fazie indukcji + mediana podtrzymujących do progresji wynosząca 4) [52].

† Łącznie 7 cykli (4 w fazie indukcji + mediana podtrzymujących do progresji wynosząca 3) [26, 52].

Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład ww. schematów określono na podstawie następujących danych źródłowych:

- Cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, karboplatyna – komunikat DGL NFZ o średnim koszcie rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [35],
- Durwalumab – rzeczywisty koszt uzyskany od Wnioskodawcy,
- Atezolizumab – rzeczywisty koszt obliczony na podstawie rozliczonych mg substancji w 2024 roku wg sprawozdania z działalności NFZ [37] oraz kwoty refundacji za ten rok wg raportu refundacyjnego NFZ [33],
- Topotekan, winkrystyna – wobec braku możliwości skalkulowania kosztów rzeczywistych przyjęto koszt na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [30].

Poniższa tabela zawiera koszty jednostkowe leków oraz wyliczone koszty zastosowania poszczególnych schematów leczenia, oparte na dawkowaniu i czasie terapii przedstawionych w Tabeli 18.

Tabela 19. Koszty leczenia nawrotu choroby – zakup leków

Schemat leczenia		Koszt jednostkowy / mg [PLN]	Koszt za terapię [PLN]	Łączny koszt schematu [PLN]
Topotekan		74,41	4 090,16	4 090,16
Etopozyd + cisplatyna	etopozyd	0,16	518,49	1 068,83
	cisplatyna	0,63	550,34	
Etopozyd + karboplatyna	etopozyd	0,16	518,49	1 376,04
	karboplatyna	0,25	857,55	
Durwalumab + etopozyd + cisplatyna	durwalumab	11,25	134 976,00	135 688,55
	etopozyd	0,16	345,66	
	cisplatyna	0,63	366,89	
Durwalumab + etopozyd + karboplatyna	durwalumab	11,25	134 976,00	135 893,36
	etopozyd	0,16	345,66	
	karboplatyna	0,25	571,70	
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	atezolizumab	7,92	66 555,80	67 473,16
	etopozyd	0,16	345,66	
	karboplatyna	0,25	571,70	
CAV	cyklofosfamid	0,04	318,77	774,47
	doksorubicyna	0,64	210,90	
	winkrystyna	30,60	244,79	

Koszty jednostkowe podania leków stosowanych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie taryfikatorów NFZ zawartych w *Katalogu świadczeń podstawowych* [38], zaś tych dostępnych w programie lekowym – tak jak w Tabeli 12 (tj. 861,49 PLN).

Tabela 20. Koszty podania chemioterapii

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość punktowa		Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]		Uwagi
	1-3 dni	+4 dni		1-3 dni	+4 dni	
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych (5.08.05.0000171)	557	501,32	1,77	985,89	887,34	za osobodzień

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Na podstawie informacji o liczbie cykli oraz liczbie podań w jednym cyklu zestawionych w Tabeli 18 obliczono liczbę osobodni oraz koszty podania każdego ze schematów.

Tabela 21. Koszty leczenia nawrotu choroby – podanie leków

Schemat leczenia	Tryb finansowania	Liczba osobodni / cykl*	Koszty podania schematu / cykl [PLN]		Łączny koszt podania schematu [PLN]
			Faza indukcji	Faza podtrzymania	
Topotekan	Chemioterapia	4	3 845,01 ^	-	15 380,04
Etopozyd + cisplatyna	Chemioterapia	2	1 971,78	-	11 830,68
Etopozyd + karboplatyna	Chemioterapia	2	1 971,78	-	11 830,68
Durwalumab + etopozyd + cisplatyna	Program lekowy	2 (I) + 1 (P) †	1 722,99	861,49	10 337,92
Durwalumab + etopozyd + karboplatyna	Program lekowy	2 (I) + 1 (P) †	1 722,99	861,49	10 337,92
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	Program lekowy	2 (I) + 1 (P) †	1 722,99	861,49	9 476,43
CAV	Chemioterapia	1	985,89	-	3 943,56

* Zgodnie z zasadami rozliczeń dzień przyjęcia i wypisu liczy się jako jeden dzień pobytu (przykładowo 3-dniowe podanie leków będzie rozliczone jako dwa osobodni pobytu).

^ Obliczono jako 3 dni * 985,89 PLN + 1 dzień * 887,34 PLN (hospitalizacja onkologiczna od czwartego osobodnia; Tabela 20).

† I – faza indukcji, P – faza podtrzymująca.

Na podstawie konsultacji eksperckiej [23] ustalono częstość stosowania schematów leczenia w grupie pacjentów, u których choroba nawróciła po terapii konsolidującej durwalumabem (w tej grupie kolejna immunoterapia nie jest stosowana) oraz u pacjentów, którzy byli poddani strategii obserwacyjnej. W poniższej tabeli przedstawiono te odsetki wraz z łącznymi kosztami zakupu i podania schematów leczenia, zaprezentowanymi wcześniej w Tabeli 19 i Tabeli 21.

Tabela 22. Koszty leczenia nawrotu choroby – częstość stosowania, koszty całkowite

Schemat leczenia	Koszt zakupu leków [PLN]	Koszt podania leków [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Częstość zastosowania w grupie pacjentów	
				Durwalumab	Strategia obserwacyjna
Topotekan	4 090,16	15 380,04	19 470,20	■	■
Etopozyd + cisplatyna	1 068,83	11 830,68	12 899,51	■	■
Etopozyd + karboplatyna	1 376,04	11 830,68	13 206,72	■	■
Durwalumab + etopozyd + cisplatyna	135 688,55	10 337,92	146 026,47	■	■

Schemat leczenia	Koszt zakupu leków [PLN]	Koszt podania leków [PLN]	Łączny koszt [PLN]	Częstość zastosowania w grupie pacjentów	
				Durwalumab	Strategia obserwacyjna
Durwalumab + etopozyd + karboplatyna	135 893,36	10 337,92	146 231,28	■	■
Atezolizumab + etopozyd + karboplatyna	67 473,16	9 476,43	76 949,59	■	■
CAV	774,47	3 943,56	4 718,03	■	■

Średnie ważone koszty uwzględnione w obliczeniach wynoszą ■ w grupie durwalumabu oraz ■ w grupie poddanej aktywnej obserwacji.

3.5.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt leczenia zapalenia płuc wyznaczono jako średni koszt hospitalizacji ważony liczbą hospitalizowanych pacjentów w 2023 roku w grupach JGP D18 i D48, które udostępniono w *Statystykach NFZ* [36].

Tabela 23. Koszty świadczeń – leczenie zdarzeń niepożądanych

Kod grupy	Nazwa i kod produktu	Wartość punktowa hospitalizacji	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba pacjentów hospitalizowanych w 2023 roku
D18	Zapalenie płuc nietypowe (5.51.01.0004018)	4 252	1,74	7 398,48	24 479
D48	Zapalenie płuc (5.51.01.0004048)	1 602		2 787,48	24 877
Średni ważony koszt hospitalizacji pacjentów z zapaleniem płuc [PLN]				5 074,39	

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

W obliczeniach uwzględniono koszt leczenia zapalenia płuc w wysokości 5 074,39 PLN.

3.5.8. Koszty opieki paliatywnej

W modelu uwzględniono jednorazowy koszt opieki u kresu życia, naliczany w cyklu, w którym pacjent umiera. Koszt ten jest niezależny od wcześniej stosowanego rodzaju leczenia.

Wycenę opieki paliatywnej oparto na zarządzeniu Prezesa NFZ w sprawie opieki paliatywnej i hospicyjnej [40], przyjmując, że będzie ona realizowana w następujących trybach:

- Pobyt w domu pomocy społecznej – koszt dnia pobytu ustalono na poziomie wyceny produktu „osobodzień w hospicjum domowym”,
- Pobyt w hospicjum stacjonarnym – koszt dnia ustalono zgodnie z wyceną produktu „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym”.

Tabela 24. Koszty świadczeń – opieka paliatywna

Rodzaj świadczenia	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa / wartość punktowa	Średnia cena punktu* [PLN]	Koszt jednostkowy osobodnia [PLN]
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19	110,88	797,23
Pobyt w hospicjum domowym	Osobodzień w hospicjum domowym	1,08	109,01	117,73

* Przyjęto średnią cenę punktów rozliczeniowych dla kontraktów zawartych na 2025 rok (stan na kwiecień 2025 r.), zgodnie z Tabelą 46.

Średni czas opieki oraz odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych trybów ustalono na podstawie publikacji dotyczącej dostępności opieki paliatywnej w Polsce [9, 50], opracowanej na podstawie danych NFZ. Średnia długość opieki domowej wyniosła 107,1 dnia, a stacjonarnej – 33,2 dnia. Z opieki domowej korzystało 64,3% pacjentów, a ze stacjonarnej – 37,8%. Łącznie 83,4% pacjentów było objętych opieką domową, a 70,9% – stacjonarną.

Tabela 25. Koszty świadczeń – opieka paliatywna

Rodzaj opieki paliatywnej	Koszt jednostkowy osobodnia [PLN]	Średni czas opieki nad pacjentem [dni]	Odsetek pacjentów leczonych w ramach opieki paliatywnej	Koszt całkowity ważony odsetkiem pacjentów [PLN]	Odsetek pacjentów objętych leczeniem (ogółem)	Koszt całkowity ważony odsetkiem pacjentów objętych leczeniem paliatywnym [PLN]
Pobyt w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	797,23	33,2	37,8%	10 004,88	70,9%	7 093,46
Pobyt w hospicjum domowym	117,73	107,1	64,3%	8 107,57	83,4%	6 761,71
Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta				18 112,45	-	13 855,17

Koszt opieki paliatywnej przyjęty w obliczeniach wynosi 13 855,17 PLN.

3.6. Użyteczności

Użyteczności stanów zdrowia są miarami jakości życia przypisanymi różnym stanom zdrowia, które stosuje się w celu oceny korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania różnych technologii medycznych. Wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 – stan równoważny śmierci.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

- Użyteczności w populacji ogólnej,
- Użyteczności związane ze stanami zdrowia w modelu (brak progresji lub progresja choroby),
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem u pacjenta zdarzeń niepożądanych.

3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności w populacji ogólnej Polski pochodzące z pracy *Golicki 2021* [17], będącej najnowszym dostępnym opracowaniem dostarczającym takich danych.

Tabela 26. Użyteczności w populacji ogólnej [17]

Grupa wiekowa (w latach)	Wartość użyteczności dla kobiet	Wartość użyteczności dla mężczyzn
18-24	0,98100	0,98500
25-34	0,97300	0,97800
35-44	0,96600	0,96900
45-54	0,92400	0,94700
55-64	0,90800	0,89000
65-74	0,84500	0,88000
75+	0,74900	0,78000

3.6.2. Użyteczności związane ze stanami zdrowia

Autorzy modelu globalnego wykorzystali wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyznaczone na podstawie danych z badania ADRIATIC. Zgodnie z wytycznymi HTA, przeprowadzono także systematyczny przegląd literatury w celu znalezienia ewentualnych alternatywnych źródeł danych do wykorzystania w niniejszej analizie. Szczegóły przeglądu opisano w rozdziale 9.3. W jego wyniku nie znaleziono jednak innych źródeł, które mogłyby zostać zastosowane w analizowanym kontekście klinicznym.

W badaniu ADRIATIC, dane EQ-5D-5L były zbierane podczas pierwszej wizyty związanej z leczeniem, a następnie co 8 tygodni aż do zakończenia badania PFS2 (drugiego przypadku progresji choroby) bądź zgonu [2]. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie dostępnych obserwacji.

Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych EQ-5D-5L z badania ADRIATIC

Grupa pacjentów	Status progresji choroby	Liczba badanych	Liczba obserwacji
Placebo	Wszystkie wizyty	248	2 072
Durwalumab	Wszystkie wizyty	251	2 220
Wszyscy pacjenci (dane spulowane)	Przed progresją choroby	492	3 545
Wszyscy pacjenci (dane spulowane)	Po progresji choroby	185	747

Odpowiedzi pacjentów z kwestionariusza EQ-5D-5L zostały przekształcone (zmapowane) na format EQ-5D-3L za pomocą funkcji opracowanej przez NICE. Mapowanie polegało na przypisaniu każdej odpowiedzi z wersji 5-poziomowej (5L) do odpowiadającej jej wartości w wersji 3-poziomowej (3L), zgodnie z ustalonym algorytmem [18, 19, 44]. Do analizy danych zebranych wielokrotnie od tych samych pacjentów wykorzystano

model MMRM (ang. *Mixed Model for Repeated Measures*), który uwzględniał korelacje między kolejnymi pomiarami u jednej osoby i umożliwiał dokładniejsze oszacowanie średnich wartości użyteczności. Za jego pomocą sprawdzono różne warianty, jak zmieniała się jakość życia w zależności od stanu zdrowia (przed lub po progresji), a także czy rodzaj leczenia (durwalumab vs placebo) wpływało na te wartości. Oceny każdej z rozważanych zależności dokonano bazując na miarach AIC oraz BIC jakości dopasowania modeli do danych.

Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia – oszacowania użyteczności z modelu MMRM

Parametr	Rodzaj leczenia	Stan zdrowia	Rodzaj leczenia + stan zdrowia	Rodzaj leczenia * stan zdrowia
Wyraz wolny (ang. <i>intercept</i>)				
Rodzaj leczenia: durwalumab				
Stan zdrowia: po progresji choroby				
Rodzaj leczenia: durwalumab, stan zdrowia: po progresji choroby				
Wynik AIC				
Wynik BIC				

Model uwzględniający jedynie stan zdrowia (przed lub po progresji choroby) miał najniższe wartości AIC i BIC, co wskazuje na najlepsze dopasowanie do danych. W związku z tym w analizie zastosowano te same wartości użyteczności dla obu ramion leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia – wartości w analizie podstawowej

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	95% przedział ufności
Przed progresją choroby (PF)		
Po progresji choroby (PD)		

Wartość użyteczności dla stanu przed progresją choroby (PF) była stosunkowo wysoka, co jest zgodne z dobrym wyjściowym stanem zdrowia pacjentów w badaniu ADRIATIC oraz proponowanymi kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla durwalumabu (wczesne stadium choroby i dobry stan sprawności).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano kilka alternatywnych założeń dotyczących wartości użyteczności.

Tabela 30. Użyteczności stanów zdrowia – wartości w scenariuszach analizy wrażliwości

Wariant	Opis scenariusza alternatywnego	Stan PF	Stan PD
Podstawowy	-	■	■
A	Wartość dla stanu PF jak w analizie podstawowej, natomiast wartość dla stanu PD obniżona o 0,101 zgodnie z badaniem Kuehne 2022 [24]. Scenariusz pozwala na sprawdzenie silniejszego (w porównaniu do założenia bazowego) spadku jakości życia po progresji choroby na wyniki modelu.	■	■
B	Wartość dla stanu PF jak w analizie podstawowej, natomiast wartość dla stanu PD przyjęto na podstawie wartości PF u pacjentów z rozsianą postacią DRP z badania CASPIAN [45]. Takie podejście zakłada, że progresja z ograniczonej postaci DRP oznacza przejście do postaci rozległej, co może przeszacowywać rzeczywisty spadek jakości życia. Należy zwrócić uwagę, że u części pacjentów możliwe są bowiem wyłącznie miejscowe nawroty, a nie natychmiastowe przejście do postaci rozsianej.	■	■
C	Wartość dla stanu PF jak w populacji ogólnej (uśredniona dla wyjściowego wieku i proporcji płci pacjentów w modelu – Tabela 5), a dla stanu PD – obniżona o 0,037 jak w analizie podstawowej (Tabela 28). To podejście bardziej optymistyczne, które pokazuje, jak wyniki zmieniłyby się gdyby jakość życia pacjentów bez progresji była taka sama jak w ogólnej populacji. Mimo że pacjenci z ograniczonym DRP w badaniu ADRIATIC mieli dobry stan ogólny, sam fakt rozpoznania nowotworu i leczenia onkologicznego może istotnie obniżyć jakość życia, dlatego scenariusz ten może być mało realistyczny [11].	■	■

3.6.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W modelu uwzględniono jedno działanie niepożądane – zapalenie płuc. Jego wpływ na jakość życia pacjentów uwzględniono poprzez obniżenie użyteczności (ang. *disutility*) w cyklu modelu, w którym wystąpiło to zdarzenie. Wartość obniżenia użyteczności określono na poziomie -0,0735, zgodnie z wcześniejszą analizą ekonomiczną dla durwalumabu w niedrobnokomórkowym raku płuca Mehra 2021 [28] (która z kolei odwoływała się do pracy Nafees 2008 [32]).

Zgodnie ze Statystykami NFZ [36], czas hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem zapalenia płuc wynosił w 2023 roku:

- Świadczenie 5.51.01.0004048 „D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW” – mediana i dominanta: 7 dni (25 467 hospitalizacji),
- Świadczenie 5.51.01.0004018 „D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE” – mediana 8 dni, dominanta 7 dni (25 070 hospitalizacji),
- Świadczenie 5.51.01.0004047 „D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW” – 14 dni (1 hospitalizacja).

Wobec tego obniżenie użyteczności w jednym cyklu modelu (trwającym 4 tygodnie) będzie wystarczające.

3.7. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych podano odwołanie do odpowiedniego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte do analizy wrażliwości.

Tabela 31. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Parametry ogólne i techniczne				
Horyzont czasowy	Dożywotni	Wariant nr 12: 10 lat	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], model pozwala na zmianę długości horyzontu analizy (wartości 10 lat lub 15 lat wybrano arbitralnie).
		Wariant nr 13: 15 lat	-	
Stopy dyskontowe	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Wariant nr 14: Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].
Długość cyklu	28 dni	-	-	Długość cyklu w modelu odzwierciedla cyklę terapeutyczne – częstotliwość podawania dawek durwalumabu w terapii DRP.
Próg opłacalności kosztowej	217 641 PLN/QALY	-	-	Wartość ustalona urzędowo, aktualna na dzień zakończenia analizy ekonomicznej.
Charakterystyka pacjentów				
Wiek	61,5 lat (Tabela 5)	-	Rozkład log-normalny	W analizie probabilistycznej uwzględniono zmienność kluczowych parametrów (wiek, waga, wzrost, klirens kreatyniny) modelowanych rozkładem log-normalnym, co odzwierciedla rzeczywistą różnorodność pacjentów. Powierzchnię ciała i płeć przyjęto jako wartości stałe.
Waga	72,12 kg (Tabela 5)	-	Rozkład log-normalny	
Wzrost	167,58 cm (Tabela 5)	-	Rozkład log-normalny	
Powierzchnia ciała	1,83 m² (Tabela 5)	-	-	
Płeć (odsetek kobiet)	30,94% (Tabela 5)	-	-	
Klirens kreatyniny	89,4 (Tabela 5)	-	Rozkład log-normalny	

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Parametry kliniczne				
Skuteczność leczenia – PFS	Model złożony normalny z 1 węzłem	<u>Wariant nr 1:</u> Model standardowy oparty na rozkładzie uogólnionym gamma	Wielowymiarowy rozkład normalny (dekompozycja Cholesky’ego)	Scenariusze deterministyczne pozwalają ocenić wpływ różnych założeń dotyczących modelowania przeżycia (PFS i OS) na wynik analizy (szczegóły w rozdziałach 3.2.1 i 3.2.2. Analiza probabilistyczna uwzględnia niepewność parametrów modeli skuteczności (PFS i OS) poprzez losowanie z wielowymiarowego rozkładu normalnego (dekompozycja Cholesky’ego), co pozwala na ocenę stabilności wyników i prawdopodobieństwa opłacalności interwencji.
	Model złożony ilorazu szans z 1 węzłem	<u>Wariant nr 2:</u> Model standardowy oparty na rozkładzie uogólnionym gamma	Wielowymiarowy rozkład normalny (dekompozycja Cholesky’ego)	
Utrzymanie efektu terapeutycznego durwalumabu	Brak zanikania efektu terapeutycznego (rozdział 3.2.3)	<u>Warianty nr 4-5:</u> Zanikanie po 36/48 miesiącach – założenia na podstawie pracy Mehra 2021 [28]	-	Pozwalają sprawdzić, czy ewentualne osłabienie skuteczności durwalumabu w dłuższym horyzoncie czasowym mogłoby wpłynąć na wyniki analizy, mimo że dane z badania ADRIATIC i zastosowane modele nie wskazują na potrzebę uwzględniania takiego efektu.
Bezpieczeństwo leczenia – zdarzenia niepożądane	AEs stopnia 3–4 występujące u ≥2% pacjentów: - zapalenie płuc: 2,7% durwalumab; 3,4% „watch and wait”	-	Rozkład beta	W analizie probabilistycznej wykorzystano rozkład beta, który dobrze modeluje prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyrażone proporcjami pacjentów.
Śmiertelność	Śmiertelność pacjentów określono na podstawie PFS i OS, przy czym nie mogła być ona niższa niż w populacji ogólnej (rozdział 3.4)	-	-	-

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Parametry kosztowe				
Koszty durwalumabu w programie lekowym	Cena za opakowanie 500 mg: 10 417,68 PLN (bez RSS) / [REDACTED] (Tabela 11)	-	Rozkład gamma	W analizie deterministycznej nie testowano alternatywnych wartości kosztów, ponieważ oparto je na wiarygodnych źródłach, z wyjątkiem wariantów związanych z terapiami po progresji choroby. Sprawdzono założenia dotyczące udziałów poszczególnych leków (warianty nr 11 i 15), jak również alternatywne źródło dawkowania durwalumabu stosowanego w drugiej linii leczenia (wariant nr 16). Pozwala to ocenić wpływ tych różnic na wyniki analizy.
Koszty podania durwalumabu w programie lekowym	861,49 PLN / cykl (Tabela 12)	-	Rozkład gamma	
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	Jednorazowy koszt 598,26 PLN (Tabela 13)	-	-	
Koszty monitorowania w programie lekowym	532,85 PLN / cykl (Tabela 14)	-	Rozkład gamma	
Koszty monitorowania poza programem lekowym	Stan PF – strategia obserwacyjna: - [REDACTED] – pierwsze 3 lata terapii, - [REDACTED] od 4. roku terapii. Stan PD: [REDACTED] (Tabela 17)	-	Rozkład gamma	W analizie probabilistycznej koszty przypisano rozkłady gamma, typowe dla zmiennych kosztowych.
Koszty leczenia nawrotu choroby	Po durwalumabie: [REDACTED] Po strategii obserwacyjnej: [REDACTED] (Tabela 22)	Wariant nr 11: udziały terapii kolejnej linii po durwalumabie takie same jak w przypadku strategii obserwacyjnej (założenie techniczne) Wariant nr 15: Maksymalny udział immunoterapii w leczeniu po progresji	Rozkład gamma	

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
		Wariant nr 16: Liczba cykli durwalumabu w leczeniu po progresji z badania CASPIAN		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Zapalenie płuc: 5 074,39 PLN (Tabela 23)	-	Rozkład gamma	
Koszty opieki paliatywnej	13 855,17 PLN (Tabela 25)	-	Rozkład gamma	
Użyteczności				
Użyteczności w populacji ogólnej	Wartości zestawione w Tabeli 26 z pracy <i>Golicki 2021</i> [17].	Wariant nr 10: Nieuwzględnienie dostosowania użyteczności do wieku pacjentów	-	Scenariusz ten pozwala sprawdzić, czy uwzględnienie spadku użyteczności wynikającego ze starzenia się pacjentów ma istotny wpływ na wyniki modelu.
Użyteczności związane ze stanami zdrowia	Wartości wyznaczone na podstawie danych z badania ADRIATIC: [REDACTED]	Warianty nr 6-8: Alternatywne założenia dotyczące wartości użyteczności, opisane w Tabeli 30.	Rozkład beta	Warianty te testują wpływ niepewności związanej z pomiarem jakości życia w stanach PF i PD, uwzględniając alternatywne źródła lub założenia.
Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	Zapalenie płuc: -0,0735 zgodnie z pracą <i>Mehra 2021</i> [28].	Wariant nr 9: Nieuwzględnienie obniżenia użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych.	Rozkład beta	Pozwala ocenić, czy tymczasowe pogorszenie jakości życia spowodowane AE wpływa istotnie na wynik, zwłaszcza przy ich niskiej częstotliwości i krótkim czasie trwania.

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej przedstawiono koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych (wariant RSS)

Parametr		Durwalumab	Aktywna obserwacja (W&W)
Koszty			
Koszty terapii konsolidującej z zastosowaniem durwalumabu [PLN]	Zakup leków		0,00
	Podanie leków	11 107,93	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych [PLN]	PF – aktywne leczenie		
	PF – strategia obserwacyjna		
	PD		
	Śmierć (opieka terminalna)	10 207,17	11 045,92
Koszty terapii przeciwnowotworowej po nawrocie choroby [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]		135,06	172,34
Całkowite koszty [PLN]			81 379,63
Konsekwencje zdrowotne			
Liczba lat życia [LY]		6,43	4,89
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]		5,24	4,01

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych (wariant bez RSS)

Parametr		Durwalumab	Aktywna obserwacja (W&W)
Koszty			
Koszty terapii konsolidującej z zastosowaniem durwalumabu [PLN]	Zakup leków	402 972,37	0,00
	Podanie leków	11 107,93	0,00
Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych [PLN]	PF – aktywne leczenie		
	PF – strategia obserwacyjna		
	PD		
	Śmierć (opieka terminalna)	10 207,17	11 045,92
Koszty terapii przeciwnowotworowej po nawrocie choroby [PLN]			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]		135,06	172,34
Całkowite koszty [PLN]		452 051,42	81 379,63

Parametr	Durwalumab	Aktywna obserwacja (W&W)
Konsekwencje zdrowotne		
Liczba lat życia [LY]	6,43	4,89
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	5,24	4,01

4.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów.

4.2.1. Analiza podstawowa

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant RSS)

Parametr	Durwalumab	W&W	Różnica
Koszty całkowite [PLN]		81 379,63	
Efekty zdrowotne [QALY]	5,24	4,01	1,24
ICUR [PLN/QALY]			
Cena progowa Imfinzi [PLN]			

Durwalumab zapewnia wyraźnie lepsze efekty zdrowotne niż aktywna obserwacja (5,24 vs 4,01 QALY). Uzyskany ICUR w wariancie RSS wynosi i nie przekracza progu opłacalności kosztowej. Oznacza to, że mimo wyższych kosztów (), durwalumab jest kosztowo efektywną strategią, oferując istotny przyrost korzyści zdrowotnych.

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant bez RSS)

Parametr	Durwalumab	W&W	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	452 051,42	81 379,63	370 671,79
Efekty zdrowotne [QALY]	5,24	4,01	1,24
ICUR [PLN/QALY]	299 557		
Cena progowa Imfinzi [PLN]			

W wariancie bez RSS, ICUR dla durwalumabu wynosi 299 557 PLN/QALY, co nieznacznie przekracza próg opłacalności kosztowej. W tym wariancie, cena progowa dla Imfinzi, dla której ICUR będzie równy progowi opłacalności, wynosi 6 811,00 PLN.

4.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, uwzględniając alternatywne wartości parametrów z Tabela 31. Warianty analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Warianty deterministycznej analizy wrażliwości

Lp.	Opis scenariusza	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1.	Alternatywny model ekstrapolacji PFS (uogólniony gamma)	Złożony model normalny z 1 węzłem	Rozkład uogólniony gamma (rozdział 3.2.1)
2.	Alternatywny model ekstrapolacji OS (uogólniony gamma)	Złożony model ilorazu szans z 1 węzłem	Rozkład uogólniony gamma (rozdział 3.2.2)
3.	Alternatywny model ekstrapolacji OS (złożony model hazardu z 1 węzłem)		Złożony model hazardu z 1 węzłem (rozdział 3.2.2)
4.	Zanikanie efektu działania durwalumabu po 36 miesiącach	Brak zanikania efektu terapeutycznego durwalumabu	36 miesięcy (Mehra 2021 [28]; rozdział 3.2.3)
5.	Zanikanie efektu działania durwalumabu po 48 miesiącach		48 miesięcy (Mehra 2021 [28]; rozdział 3.2.3)
6.	Użyteczności dla stanów PF i PD – wariant alternatywny A	[REDACTED]	[REDACTED]
7.	Użyteczności dla stanów PF i PD – wariant alternatywny B		[REDACTED]
8.	Użyteczności dla stanów PF i PD – wariant alternatywny C		[REDACTED]
9.	Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Uwzględnione	Nie uwzględnione
10.	Dostosowanie użyteczności do wieku pacjentów	Uwzględnione	Nie uwzględnione
11.	Schematy terapii przeciwnowotworowej po nawrocie choroby	Częstość stosowania określona przez eksperta klinicznego (Tabela 22)	Częstość dla durwalumabu taka sama jak dla strategii obserwacyjnej
12.	Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (38 lat)	10 lat (arbitralne założenie)
13.	Horyzont czasowy analizy	Dożywotni (38 lat)	15 lat (arbitralne założenie)
14.	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	Koszty: 5%, efekty zdrowotne: 3,5%	Koszty: 0%, efekty zdrowotne: 0% (rozdział 2.1)
15.	Maksymalny udział immunoterapii w leczeniu po progresji choroby w grupie W&W	[REDACTED]	[REDACTED]
16.	Liczba cykli durwalumabu w leczeniu po progresji choroby z badania CASPIAN	8 cykli na podstawie badania z rzeczywistej praktyki [52]	7 cykli na podstawie badania CASPIAN [45]

Przeprowadzono także analizę progową dla każdego wariantu, mającą na celu wyznaczenie ceny zbytu netto za opakowanie wnioskowanej technologii, przy której współczynnik ICUR jest równy progowi opłacalności.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant RSS)

Wariant analizy	Durwalumab		Aktywna obserwacja (W&W)		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa Imfinzi [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					
Analiza podstawowa	■	5,24	81 380	4,01	■	1,24	■	-	■
1. PFS – rozkład uogólniony gamma	■	5,24	81 947	4,00	■	1,24	■	-0,03%	■
2. OS – rozkład uogólniony gamma	■	5,03	81 338	3,94	■	1,09	■	13,39%	■
3. OS – krzywa sklejana „hazard” z 1 węzłem	■	4,91	82 141	3,56	■	1,34	■	-8,29%	■
4. Zanikanie efektu działania durwalumabu po 36 mies.	■	5,15	81 380	4,01	■	1,15	■	7,91%	■
5. Zanikanie efektu działania durwalumabu po 48 mies.	■	4,91	81 380	4,01	■	0,91	■	36,18%	■
6. Użyteczności – wariant A	■	5,18	81 380	3,94	■	1,24	■	-0,24%	■
7. Użyteczności – wariant B	■	5,19	81 380	3,95	■	1,24	■	-0,20%	■
8. Użyteczności – wariant C	■	5,48	81 380	4,18	■	1,29	■	-4,19%	■
9. Brak obniżenia użyteczności po zdarzeniach niepożądanych	■	5,24	81 380	4,01	■	1,24	■	0,00%	■
10. Brak dostosowania użyteczności do wieku	■	5,36	81 380	4,08	■	1,28	■	-2,99%	■
11. Schematy terapii po nawrocie choroby	■	5,24	81 380	4,01	■	1,24	■	24,79%	■
12. Horyzont = 10 lat	■	3,80	73 516	3,13	■	0,68	■	85,48%	■
13. Horyzont = 15 lat	■	4,47	76 851	3,54	■	0,92	■	35,05%	■
14. Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	■	6,78	97 836	5,00	■	1,78	■	-29,77%	■
15. Maksymalny udział immunoterapii w PD dla W&W	■	5,24	114 773	4,01	■	1,24	■	-18,03%	■

16. Liczba cykli durwalumabu w PD	██████████	5,24	76 892	4,01	██████████	1,24	██████████	2,42%	██████████
-----------------------------------	------------	------	--------	------	------------	------	------------	-------	------------

Wariantem minimalnym był wariant nr 14, zakładający brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (-29,77%), a wariantem maksymalnym – wariant nr 12 z ograniczeniem horyzontu czasowego analizy do 10 lat (+85,48%).

Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS)

Wariant analizy	Durwalumab		Aktywna obserwacja (W&W)		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR	Cena progowa Imfinzi [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]					
Analiza podstawowa	452 051	5,24	81 380	4,01	370 672	1,24	299 557	-	6 811,00
1. PFS – rozkład uogólniony gamma	452 393	5,24	81 947	4,00	370 446	1,24	299 641	0,03%	6 810,69
2. OS – rozkład uogólniony gamma	451 818	5,03	81 338	3,94	370 480	1,09	339 853	13,45%	6 091,48
3. OS – krzywa sklejana „hazard” z 1 węzłem	451 871	4,91	82 141	3,56	369 730	1,34	275 431	-8,05%	7 348,17
4. Zanikanie efektu działania durwalumabu po 36 mies.	452 022	5,15	81 380	4,01	370 643	1,15	323 270	7,92%	6 365,11
5. Zanikanie efektu działania durwalumabu po 48 mies.	451 897	4,91	81 380	4,01	370 518	0,91	408 101	36,23%	5 195,08
6. Użyteczności – wariant A	452 051	5,18	81 380	3,94	370 672	1,24	298 848	-0,24%	6 825,43
7. Użyteczności – wariant B	452 051	5,19	81 380	3,95	370 672	1,24	298 948	-0,20%	6 823,40
8. Użyteczności – wariant C	452 051	5,48	81 380	4,18	370 672	1,29	287 007	-4,19%	7 076,93
9. Brak obniżenia użyteczności po zdarzeniach niepożądanych	452 051	5,24	81 380	4,01	370 672	1,24	299 567	0,00%	6 810,80
10. Brak dostosowania użyteczności do wieku	452 051	5,36	81 380	4,08	370 672	1,28	290 609	-2,99%	6 998,26
11. Schematy terapii po nawrocie choroby	524 984	5,24	81 380	4,01	416 597	1,24	336 672	12,39%	5 773,91
12. Horyzont = 10 lat	446 609	3,80	73 516	3,13	373 093	0,68	552 023	84,28%	3 996,49
13. Horyzont = 15 lat	448 861	4,47	76 851	3,54	372 009	0,92	403 105	34,57%	5 234,90

Imfinzi (durwalumab) w leczeniu konsolidującym osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – analiza ekonomiczna

14. Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	477 009	6,78	97 836	5,00	379 173	1,78	212 733	-28,98%	9 291,02
15. Maksymalny udział immunoterapii w PD dla W&W	452 051	5,24	114 773	4,01	337 279	1,24	272 570	-9,01%	7 565,10
16. Liczba cykli durwalumabu w PD	452 051	5,24	76 892	4,01	375 160	1,24	303 184	1,21%	6 709,66

Przy uwzględnieniu RSS, podobnie jak i bez RSS, najniższe wyniki uzyskano w wariancie nr 14 (-28,98%), a najwyższe – w wariancie nr 12 (+84,28%).

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

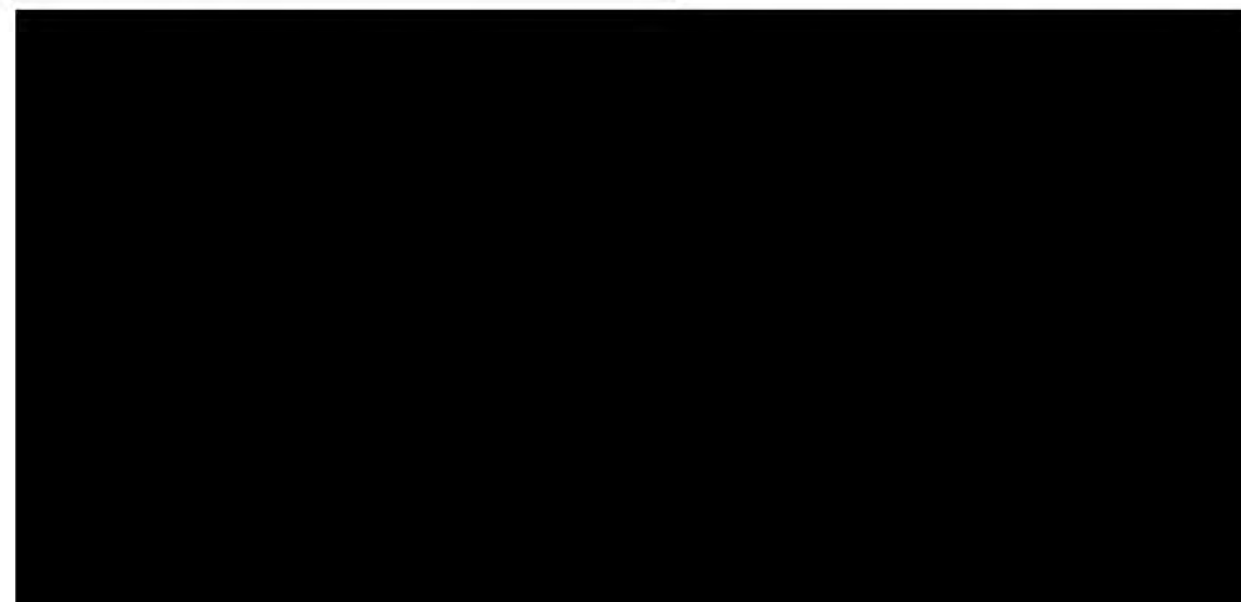
Niepewność oszacowań oceniono również poprzez przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości, obejmującej 1000 symulacji z losowymi wartościami parametrów modelu wybranymi zgodnie z rozkładami opisanymi w Tabeli 31. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant RSS)

Parametr	Durwalumab	W&W	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	██████████	77 417	██████████
Efekty zdrowotne [QALY]	5,16	3,94	1,22
ICUR [PLN/QALY]	██████████		
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii	████		

W analizie probabilistycznej w wariantcie RSS stosowanie durwalumabu wiązało się z dodatkowymi kosztami rzędu 180 285 PLN oraz zyskiem 1,22 QALY w porównaniu ze strategią obserwacyjną, co przełożyło się na ICUR w wysokości 147 224 PLN/QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii wyniosło 72%.

██





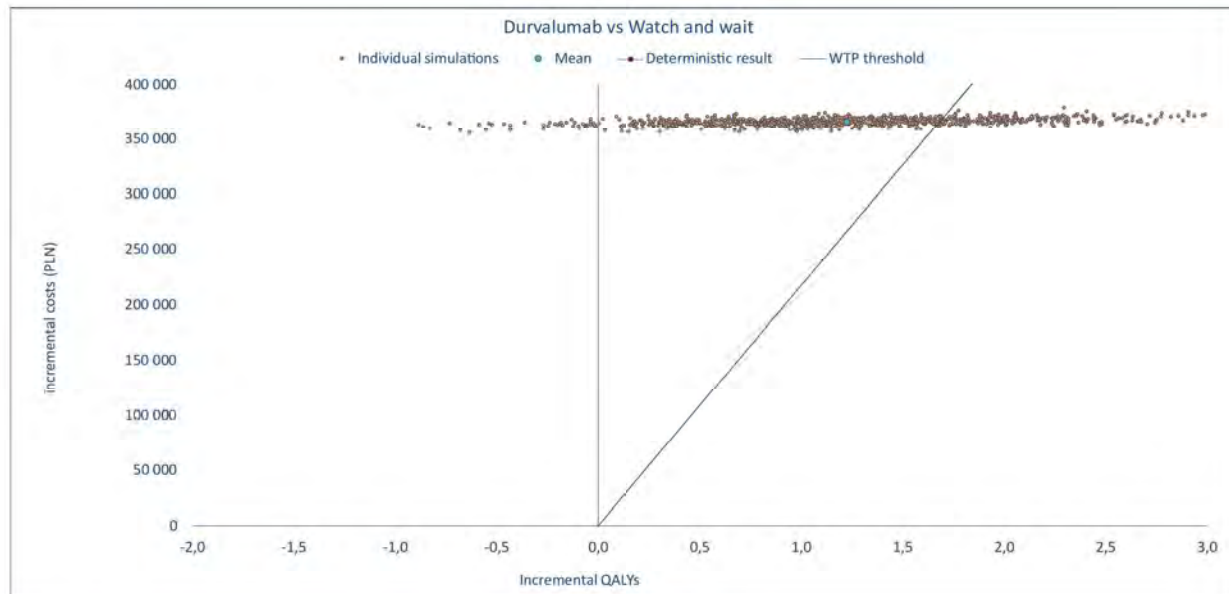
Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS)

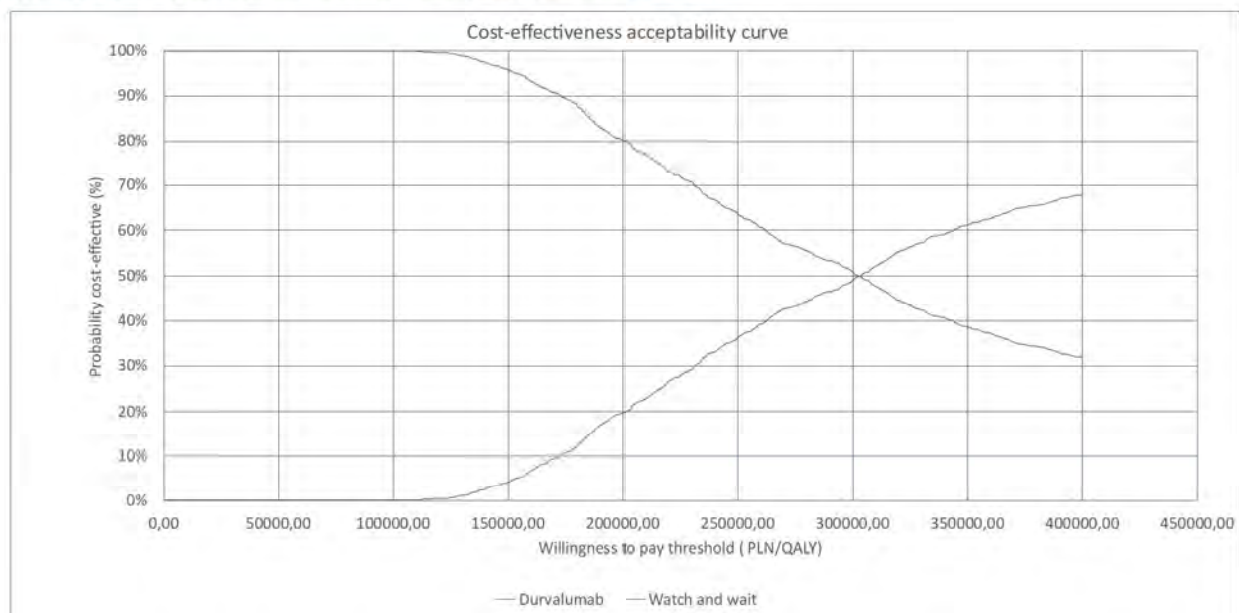
Parametr	Durwalumab	W&W	Różnica
Koszty całkowite [PLN]	443 164	77 592	365 573
Efekty zdrowotne [QALY]	5,19	3,96	1,23
ICUR [PLN/QALY]	296 893		
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii	25%		

W analizie probabilistycznej w wariancie bez uwzględnienia RSS stosowanie durwalumabu wiązało się z dodatkowymi kosztami rzędu 365 573 PLN oraz zyskiem 1,23 QALY w porównaniu ze strategią obserwacyjną, co dało ICUR w wysokości 296 893 PLN/QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii wyniosło 25%.

Rysunek 32. Płaszczyzna kosztów-efektywności (wariant bez RSS)



Rysunek 33. Krzywa akceptowalności kosztowej (wariant bez RSS)



5. Dyskusja i ograniczenia

Drobnokomórkowy rak płuca w stadium ograniczonym stanowi szczególne wyzwanie terapeutyczne w Polsce. Standardowe leczenie obejmuje radykalną chemioradioterapię (CRT), jednak po jej zakończeniu pacjenci nie mają dostępu do refundowanej terapii konsolidującej, która mogłaby zwiększyć szanse na długotrwałą remisję lub wyleczenie. Brak takiej opcji terapeutycznej jest szczególnie istotny, biorąc pod uwagę agresywny przebieg DRP i wysokie ryzyko nawrotu choroby.

Zgodnie z raportem „Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce” [31] opublikowanym przez *Modern Healthcare Institute* w 2025 roku, rak płuca pozostaje główną przyczyną zgonów nowotworowych w Polsce. Choć w ostatnich latach wprowadzono pewne zmiany w programach lekowych, dotyczą one głównie niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), pozostawiając pacjentów z ograniczoną postacią DRP bez nowych opcji terapeutycznych.

W ww. raporcie przytoczono wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 120 pacjentów z rakiem płuca. Badanie to miało na celu ocenę wpływu choroby na życie pacjentów oraz ich rodzin, zarówno pod względem finansowym, jak i organizacyjnym. Wyniki wskazują, że choroba nowotworowa stanowi znaczące obciążenie nie tylko dla pacjentów, ale również dla ich bliskich. Częste wizyty w ośrodkach leczenia generują koszty bezpośrednie (dojazdy, noclegi, wyżywienie) oraz pośrednie (utracone dochody, dezorganizacja życia zawodowego i rodzinnego). Ponadto, 20% opiekunów musiało ograniczyć wymiar pracy, a znaczna część z nich poświęca dodatkowe dni urlopowe na wsparcie chorego, co ukazuje, jak daleko sięgają konsekwencje choroby poza samych pacjentów. W 2023 roku całkowite koszty absenteizmu związane z tą chorobą oszacowano na ponad 1,6 miliarda złotych, a koszty prezenteizmu wyniosły około 426 milionów złotych. Dodatkowo, koszty opieki nieformalnej, związane z absencją chorobową opiekunów pacjentów, osiągnęły wartość ponad 116 milionów złotych. Te dane podkreślają potrzebę wprowadzenia skutecznych terapii, które mogłyby zmniejszyć obciążenie zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdrowotnej [31].

W kontekście powyższych danych, ocena efektywności kosztowej durwalumabu jako leczenia konsolidującego po zakończonej chemioradioterapii w porównaniu z wyłącznie aktywną obserwacją, ma szczególne znaczenie. Do analizy wykorzystano dostosowany do warunków polskich model podzielonego przeżycia (PSM), oparty na danych z badania ADRIATIC dla populacji dorosłych pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca.

Ze względu na ograniczoną dojrzałość danych z badania ADRIATIC konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji krzywych przeżycia, PFS i OS, na cały horyzont czasowy modelu. W tym celu dokonano kompleksowej analizy mającej na celu wybór najbardziej adekwatnych modeli statystycznych spośród dostępnych opcji. Dobór krzywych ekstrapolacyjnych oparto na powszechnie stosowanych kryteriach: miarach dopasowania statystycznego, ocenie wizualnej przebiegu krzywych oraz klinicznej wiarygodności predykcji w odniesieniu do wyników długoterminowych badań CONVERT i CALGB 30610, których populacje były zbliżone do tej z badania ADRIATIC (rozdziały 3.2.1 i 3.2.2). Takie podejście, choć wiąże się z pewnym poziomem niepewności – typowym dla każdej ekstrapolacji – jest zgodne z aktualnymi standardami prowadzenia analiz ekonomicznych w sytuacjach, gdy brak jest pełnych danych długoterminowych z badań klinicznych. Wiarygodność przyjętych założeń została dodatkowo zweryfikowana w analizach scenariuszowych, w których przetestowano alternatywne rozkłady statystyczne: jeden dla PFS i dwa dla OS. Były to rozkłady uznane za statystycznie dopuszczalne, choć charakteryzowały się nieco gorszym dopasowaniem względem modeli bazowych. Zastosowanie tych alternatywnych krzywych skutkowało zmianami w wartości skorygowanego współczynnika ICUR w przedziale od -8% do +13%, co wskazuje na

umiarkowaną wrażliwość modelu na przyjęte założenia ekstrapolacyjne. Mimo tych różnic, wyniki pozostawały spójne i potwierdzały kosztową efektywność durwalumabu w analizowanym wskazaniu. Tym samym, krzywe przyjęte w analizie podstawowej stanowią kompromis pomiędzy najlepszym dopasowaniem statystycznym a zgodnością z danymi klinicznymi, co wzmacnia wiarygodność uzyskanych wyników.

W ramach proponowanego programu lekowego dopuszcza się możliwość czasowego przerwania terapii durwalumabem, z późniejszym jej wznowieniem – pod warunkiem, że przerwa nie wynika z progresji choroby ani z wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności skutkującej trwałym wyłączeniem z leczenia. Po wznowieniu leczenie może być kontynuowane nie dłużej niż do osiągnięcia łącznego czasu terapii wynoszącego 24 miesiące. W analizie ekonomicznej nie modelowano osobno parametrów dla pacjentów przerywających i wznowiających leczenie, uznając, że wpływałoby to jedynie na przesunięcie kosztów w czasie (tzw. offset), bez istotnego wpływu na całkowite koszty lub efekty zdrowotne w horyzoncie dożywotnim. Tym samym, przyjęte podejście dokładnie odzwierciedla zarówno koszty, jak i korzyści zdrowotne związane z terapią durwalumabem, niezależnie od jednoczasowości jej stosowania. Model pozostaje zatem zgodny z założeniami programu lekowego i wnioskowanymi warunkami refundacyjnymi.

Leczenie pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się ze znacznym obciążeniem ekonomicznym dla systemu ochrony zdrowia. W tym kontekście warto przywołać niedawną analizę *Cockrum 2022* [8], która objęła pacjentów z ograniczonym i rozsianym DRP leczonych w ramach Medicare w USA. Miesięczne koszty leczenia pacjentów z ograniczonym DRP wyniosły średnio 8 024 USD, natomiast w przypadku pacjentów z rozsianym stadium choroby – 7 574 USD. Uwzględniono w nich koszty leczenia szpitalnego, radioterapii, chemioterapii oraz innych świadczeń medycznych. Wyniki te wskazują na bardzo istotne nakłady finansowe związane z opieką nad pacjentami z drobnokomórkowym rakiem płuca.

Dla Imfinzi, stosowanego jako terapia konsolidująca u pacjentów w remisji po zakończonej CRT, ma to szczególne znaczenie. Skuteczna terapia, zmniejszająca ryzyko nawrotu choroby i konieczność leczenia zaawansowanego rozległego stadium, może prowadzić do ograniczenia dalszych kosztów systemowych – takich jak hospitalizacje, kosztowne leczenie paliatywne czy opieka długoterminowa. Tym samym, poza efektem klinicznym, durwalumab ma potencjał przynieść korzyści ekonomiczne w szerszej perspektywie systemowej.

6. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

Durwalumab, jako terapia konsolidująca po zakończonej chemioradioterapii w ograniczonym DRP, zapewnia wyraźnie lepsze efekty zdrowotne w porównaniu ze strategią obserwacyjną – ponad rok życia w pełnym zdrowiu więcej (5,24 vs. 4,01 QALY). Koszt uzyskania tej dodatkowej korzyści (ICUR = ██████████) mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Polsce, co potwierdza zasadność finansowania tej terapii ze środków publicznych.

Wprowadzenie durwalumabu do refundacji mogłoby istotnie poprawić rokowania pacjentów z ograniczonym DRP, dając realną szansę na utrzymanie u nich długotrwałej remisji. Przełożyłoby się to na zmniejszenie obciążenia emocjonalnego i organizacyjnego zarówno dla chorych, jak i ich rodzin, ograniczając m.in. liczbę hospitalizacji, potrzebę opieki nieformalnej oraz absencję zawodową opiekunów.

Dłuższe przeżycie bez progresji i zmniejszenie potrzeby leczenia paliatywnego oznacza również optymalizację wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia. Może to wpłynąć na zmniejszenie łącznych kosztów opieki w dalszych etapach choroby, m.in. ograniczenie kosztów leczenia progresji, hospitalizacji i opieki paliatywnej.

Refundacja durwalumabu w tym wskazaniu wpisuje się w cele Narodowej Strategii Onkologicznej, która zakłada, że do 2030 roku pacjenci w Polsce powinni mieć równy i szeroki dostęp do skutecznych leków przeciwnowotworowych. Strategia przewiduje, że 90% terapii onkologicznych o potwierdzonej skuteczności powinno być wtedy refundowanych [31, 29]. Wprowadzenie finansowania durwalumabu zbliża do realizacji tego celu, zwłaszcza w kontekście obszarów dotychczas zaniedbanych takich jak drobnokomórkowy rak płuca w ograniczonym stadium.

W świetle powyższych argumentów, pozytywna decyzja refundacyjna dla terapii konsolidującej durwalumabem mogłaby istotnie zmniejszyć niezaspokojoną potrzebę medyczną u pacjentów z ograniczonym DRP i poprawić wyniki zdrowotne w jednej z najtrudniejszych do leczenia postaci raka płuca.

7. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016.
https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. AstraZeneca. ADRIATIC Clinical Study Report.
3. Bennett BM, Wells JR, Panter C, Yuan Y, Penrod JR. The Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 15;8:339. doi: 10.3389/fphar.2017.00339. PMID: 28663730; PMCID: PMC5471303.
4. Bogart J, Wang X, Masters G, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. *JCO* 2023;41:2394–402.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada). Durvalumab for stage II–III unresectable non-small cell lung cancer (Indication Review). <https://www.cda-amc.ca/durvalumab-2> (dostęp 22.05.2025).
6. Charakterystyka produktu leczniczego Carbomedac zawierającego karboplatynę: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Poland/Carbomedac-spc-pl.pdf (data dostępu: 7.05.2025).
7. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC i wsp. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Oct 10;391(14):1313–1327. doi: 10.1056/NEJMoa2404873.
8. Cockrum P, Dieguez G, Smith RA, Ramirez RA. EP14.05-013 Real-World Resource Use and Costs by Stage and Platinum Sensitivity among Medicare Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2022;17:S548–S549.
9. Dzierżanowski T. Accessibility of palliative care for adults in Poland. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine.* 2020;12(2):75–83. doi:10.5114/pm.2020.97405 (<https://www.termedia.pl/Dostepnosc-opieki-paliatywnej-dla-doroslych-w-Polsce,59,41365,1,0.html>).
10. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):2086–92. doi: 10.1200/JCO.2006.08.3998. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3387. PMID: 17513814
11. EconMed Europe. Raport „Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce”. Warszawa 2025. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2025/03/15-rap-rak-pluca-2024-www.pdf> (data dostępu 7.05.2025).
12. Europejska Agencja Leków. Charakterystyka produktu leczniczego Imfinzi.
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 22.05.2025).
13. Europejska Agencja Leków. Przegląd wiedzy na temat leku Imfinzi i uzasadnienie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/imfinzi-epar-medicine-overview_pl.pdf (data dostępu 24.04.2025).
14. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomized, superiority trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(8):1116–25.
15. Ganti AK, Fruth B, Rimner A, Waqar S, Mix MD, Petty WJ, Stinchcombe TE, Vokes EE, Bogart JA, Dueck AC. Quality of life outcomes in patients participating in the CALGB 30610 trial (CALGB 70702): Alliance. *Cancer.* 2025 Jan 1;131(1):e35663. doi: 10.1002/cncr.35663. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39580636; PMCID: PMC11723347.

16. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> (data dostępu 7.05.2025).
17. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
18. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics* 2023;41(2):199–207.
19. Hernández-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *Journal of Health Economics* 2017;55:139–52.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
22. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z dnia 4 listopada 2024 r., <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>

- [REDACTED]
- [REDACTED]
24. Kuehne N, Hueniken K, Xu M, et al. Longitudinal Assessment of Health Utility Scores, Symptoms and Toxicities in Patients with Small Cell Lung Cancer Using Real World Data. *Clinical Lung Cancer* 2022;23(2):e154–64.
 25. Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. 2013;33(6):743–54.
 26. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *JCO* 2021;39(6):619–30.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
28. Mehra R, Yong C, Seal B, Van Keep M, Raad A, Zhang Y. Cost-Effectiveness of Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III NSCLC: A US Healthcare Perspective. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(2):153–62.
 29. Ministerstwo Zdrowia. Narodowa Strategia Onkologiczna na lata 2020–2030. Warszawa 2020. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna>.
 30. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (data dostępu 24.04.2025).

31. Modern Healthcare Institute. Systemowa analiza opieki onkologicznej nad pacjentami z rakiem płuca w Polsce. Warszawa 2025. <https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2025/03/15-rap-rak-pluca-2024-www.pdf>.
32. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008;6(1):84.
33. Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Raport refundacyjny za okres styczeń-grudzień 2024 roku. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8738.html>
34. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 7.05.2025).
35. Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8768.html> (dostęp 15.05.2025).
36. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki NFZ. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (data dostępu 7.05.2025).
37. Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv.6694.html>
38. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.
39. Narodowy Fundusz Zdrowia. 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 wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.
40. Narodowy Fundusz Zdrowia. 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 wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami.
41. Narodowy Fundusz Zdrowia. 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 [wraz z załącznikami i późniejszymi zmianami].
42. National Centre for Pharmacoeconomics (Irlandia). Durvalumab (Imfinzi®). HTA ID: 25010. <https://www.ncpe.ie/durvalumab-imfinzi-hta-id-25010/> (dostęp 23.05.2025).
43. National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania). Durvalumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID10959]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10959> (dostęp 22.05.2025).
44. National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual [process and methods PMG36] [Internet]. London, UK: National Institute for Care and Health Excellence Decision Support Unit; 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/evidence#synthesis-of-evidence>
45. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2019;394(10212):1929–39.
46. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/OCP.2021.0022/62259; http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf; DOI: 10.5603/OCP.2021.0022.
47. Projekt proponowanego programu lekowego dla durwalumabu jako leczenia konsolidującego u chorych z ograniczoną postacią DRP: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

48. 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, (Dz.U. 2023 poz. 2345).
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>
49. Scottish Medicines Consortium (Wielka Brytania). Durvalumab (Imfinzi) – SMC2818.
<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-full-smc2818/> (dostęp 22.05.2025).
50. Termedia, O opiece paliatywnej w Polsce, Artykuł opublikowano w „Medycynie Paliatywnej” 2/2020:
<https://www.termedia.pl/mz/O-opiece-paliatywnej-w-Polsce,41235.html>.
51. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938).
<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>
52. Vince M, Naqvi SMH, Pellini B, Verbosky M, Melzer D. Real-world comparison of the efficacy and safety of atezolizumab versus durvalumab in extensive-stage small cell lung cancer. Lung Cancer. 2024 Dec;198:107999. doi: 10.1016/j.lungcan.2024.107999. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39500124.
53. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999 Feb;17(2):658-67. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.658. PMID: 10080612.
54. Walls GM, Mistry H, Barlesi F, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 2024;119(5):1386–90.

8. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej – streszczenie (wariant z RSS)	6
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	9
Tabela 3. Podsumowanie schematu PICO	11
Tabela 4. Podsumowanie strategii analitycznej	13
Tabela 5. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym	15
Tabela 6. PFS – statystyki dopasowania AIC i BIC	17
Tabela 7. PFS – wyniki odczytane z krzywej KM z badania ADRIATIC oraz modelowanych krzywych	24
Tabela 8. PFS (placebo) – porównanie modelowanego przeżycia z wynikami długoterminowymi	25
Tabela 9. OS – wyniki odczytane z krzywej KM z badania ADRIATIC oraz modelowanych krzywych	34
Tabela 10. OS (placebo) – porównanie modelowanego przeżycia z wynikami długoterminowymi	35
Tabela 11. Koszty wnioskowanej technologii	39
Tabela 12. Koszty świadczeń – podanie leków w programie lekowym	39
Tabela 13. Koszty świadczeń – kwalifikacja do programu lekowego	40
Tabela 14. Koszty świadczeń – monitorowanie w programie lekowym	40
Tabela 15. Monitorowanie poza programem lekowym – roczna liczba świadczeń	41
Tabela 16. Monitorowanie poza programem lekowym – wycena świadczeń jednostkowych	41
Tabela 17. Koszty świadczeń – monitorowanie poza programem lekowym	41
Tabela 18. Leczenie nawrotu choroby – schematy i dawkowanie	42
Tabela 19. Koszty leczenia nawrotu choroby – zakup leków	43
Tabela 20. Koszty podania chemioterapii	43
Tabela 21. Koszty leczenia nawrotu choroby – podanie leków	44
Tabela 22. Koszty leczenia nawrotu choroby – częstość stosowania, koszty całkowite	44
Tabela 23. Koszty świadczeń – leczenie zdarzeń niepożądanych	45
Tabela 24. Koszty świadczeń – opieka paliatywna	46
Tabela 25. Koszty świadczeń – opieka paliatywna	46
Tabela 26. Użyteczności w populacji ogólnej [17]	47
Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie danych EQ-5D-5L z badania ADRIATIC	47
Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia – oszacowania użyteczności z modelu MMRM	48
Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia – wartości w analizie podstawowej	48
Tabela 30. Użyteczności stanów zdrowia – wartości w scenariuszach analizy wrażliwości	49
Tabela 31. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego	50

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych (wariant RSS).....	54
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych (wariant bez RSS).....	54
Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant RSS)	55
Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej (wariant bez RSS)	55
Tabela 36. Warianty deterministycznej analizy wrażliwości.....	56
Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant RSS).....	57
Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS).....	58
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant RSS).....	60
Tabela 40. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wariant bez RSS).....	61
Tabela 41. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce w 2023 roku	73
Tabela 42. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych	74
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznych	75
Tabela 44. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego użyteczności	78
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i>	78
Tabela 46. Wycena punktowa świadczeń NFZ – stan na kwiecień 2025 roku.....	80
Tabela 47. Zgodność analizy ekonomicznej z minimalnymi wymaganiami.....	82

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego	13
Rysunek 2. PFS – wykres reszt Schoenfelda.....	16
Rysunek 3. PFS – wykres logarytmów skumulowanego hazardu w czasie	17
Rysunek 4. PFS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi.....	18
Rysunek 5. PFS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi.....	19
Rysunek 6. PFS (durwalumab, 120 miesięcy) - ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi... ..	19
Rysunek 7. PFS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi.....	20
Rysunek 8. PFS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi	20
Rysunek 9. PFS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi.....	21
Rysunek 10. PFS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi	21
Rysunek 11. PFS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejanymi) modelami parametrycznymi	21

Rysunek 12. PFS – wykresy hazardów dla standardowych modeli parametrycznych	22
Rysunek 13. PFS – wykresy hazardów dla złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych w skali ryzyka (A), skali normalnej (B) i skali szans (C)	23
Rysunek 14. OS – wykres reszt Schoenfelda	26
Rysunek 15. OS – wykres logarytmu skumulowanego hazardu w czasie	27
Rysunek 16. OS – statystyki dopasowania AIC oraz BIC	27
Rysunek 17. OS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi	28
Rysunek 18. OS (durwalumab, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejonymi) modelami parametrycznymi	29
Rysunek 19. OS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi ..	29
Rysunek 20. OS (durwalumab, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejonymi) modelami parametrycznymi	30
Rysunek 21. OS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi	30
Rysunek 22. OS (placebo, pełny horyzont czasowy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejonymi) modelami parametrycznymi	31
Rysunek 23. OS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM standardowymi modelami parametrycznymi	31
Rysunek 24. OS (placebo, 120 miesięcy) – ekstrapolacja krzywej KM złożonymi (sklejonymi) modelami parametrycznymi	31
Rysunek 25. OS – wykresy hazardów dla standardowych modeli parametrycznych	32
Rysunek 26. OS – wykresy hazardów dla złożonych (sklejanych) modeli parametrycznych w skali ryzyka (A), skali normalnej (B) i skali szans (C)	33
Rysunek 27. OS (wybrane modele) vs. PFS (KM i model bazowy) – durwalumab	36
Rysunek 28. OS (wybrane modele) vs. PFS (KM i model bazowy) – placebo	36
Rysunek 29. Czas do przerwania leczenia (TTD) durwalumabem	38
Rysunek 30. Płaszczyzna kosztów-efektywności (wariant RSS)	60
Rysunek 31. Krzywa akceptowalności kosztowej (wariant RSS)	61
Rysunek 32. Płaszczyzna kosztów-efektywności (wariant bez RSS)	62
Rysunek 33. Krzywa akceptowalności kosztowej (wariant bez RSS)	62
Rysunek 32. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu analiz ekonomicznych	76
Rysunek 33. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu użyteczności	79

9. Załączniki

9.1. Tablice trwania życia

W tabeli poniżej zamieszczono prawdopodobieństwa zgonu w populacji kobiet oraz mężczyzn w Polsce, pochodzące z opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny tablic trwania życia za 2023 rok (najnowsze dostępne dane) [16].

Tabela 41. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce w 2023 roku

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	0,00314	0,00412	51	0,00238	0,00629
1	0,00019	0,00024	52	0,00264	0,00689
2	0,00016	0,00019	53	0,00291	0,00755
3	0,00014	0,00015	54	0,00321	0,00828
4	0,00012	0,00013	55	0,00354	0,00907
5	0,00011	0,00011	56	0,00390	0,00993
6	0,00010	0,00010	57	0,00430	0,01087
7	0,00010	0,00009	58	0,00476	0,01190
8	0,00010	0,00009	59	0,00528	0,01302
9	0,00010	0,00010	60	0,00588	0,01426
10	0,00011	0,00010	61	0,00655	0,01564
11	0,00012	0,00011	62	0,00728	0,01717
12	0,00013	0,00013	63	0,00808	0,01886
13	0,00014	0,00015	64	0,00892	0,02066
14	0,00016	0,00019	65	0,00981	0,02254
15	0,00018	0,00024	66	0,01076	0,02446
16	0,00020	0,00031	67	0,01178	0,02640
17	0,00023	0,00039	68	0,01291	0,02832
18	0,00025	0,00048	69	0,01417	0,03029
19	0,00026	0,00058	70	0,01557	0,03234
20	0,00028	0,00066	71	0,01715	0,03454
21	0,00028	0,00074	72	0,01891	0,03693
22	0,00029	0,00080	73	0,02087	0,03961
23	0,00029	0,00085	74	0,02303	0,04260
24	0,00030	0,00090	75	0,02541	0,04593
25	0,00030	0,00095	76	0,02807	0,04962
26	0,00031	0,00100	77	0,03109	0,05375
27	0,00032	0,00106	78	0,03451	0,05831
28	0,00033	0,00112	79	0,03846	0,06339
29	0,00035	0,00119	80	0,04309	0,06914
30	0,00037	0,00126	81	0,04853	0,07571
31	0,00040	0,00134	82	0,05486	0,08318
32	0,00043	0,00143	83	0,06231	0,09176

Wiek	Kobiety	Mężczyźni	Wiek	Kobiety	Mężczyźni
33	0,00047	0,00153	84	0,07089	0,10141
34	0,00052	0,00164	85	0,08058	0,11203
35	0,00057	0,00177	86	0,09130	0,12345
36	0,00061	0,00191	87	0,10303	0,13550
37	0,00067	0,00206	88	0,11554	0,14792
38	0,00072	0,00222	89	0,12884	0,16071
39	0,00077	0,00238	90	0,14294	0,17387
40	0,00083	0,00254	91	0,15788	0,18744
41	0,00089	0,00272	92	0,17364	0,20148
42	0,00097	0,00291	93	0,19025	0,21602
43	0,00105	0,00313	94	0,20761	0,23100
44	0,00115	0,00338	95	0,22563	0,24637
45	0,00127	0,00367	96	0,24417	0,26204
46	0,00141	0,00400	97	0,26308	0,27794
47	0,00156	0,00437	98	0,28220	0,29398
48	0,00174	0,00479	99	0,30138	0,31007
49	0,00193	0,00525	100	0,32044	0,32612
50	0,00215	0,00575	-	-	-

9.2. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *PubMed*) oraz *The Cochrane Library* (*Cochrane Database of Systematic Reviews*, *The Cochrane Controlled Trials Register*).

Wyszukane publikacje poddano selekcji na podstawie tytułów, streszczeń oraz pełnych tekstów, wykonanej niezależnie przez dwoje analityków (PM, MM). W przypadku rozbieżności ostateczną decyzję podejmowano w drodze konsensusu z trzecim analitykiem (JS).

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 42. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Chorzy z ograniczoną postacią DRP	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Imfinzi (durwalumab)	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparatory	Dowolne	-
Metodyka	Analiza ekonomiczna, w której przedstawiono porównanie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania interwencji z komparatorami	Inna niż w kryteriach włączenia
Typy publikacji	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty lub postery konferencyjne	Inne niż w kryteriach włączenia
Lata publikacji	Bez ograniczeń	-

Dodatkowo sprawdzono również zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji pod kątem dostępnych analiz ekonomicznych [20].

9.2.1. Strategia wyszukiwania

Wszystkie wyszukiwania zostały przeprowadzone 23.05.2025 r.

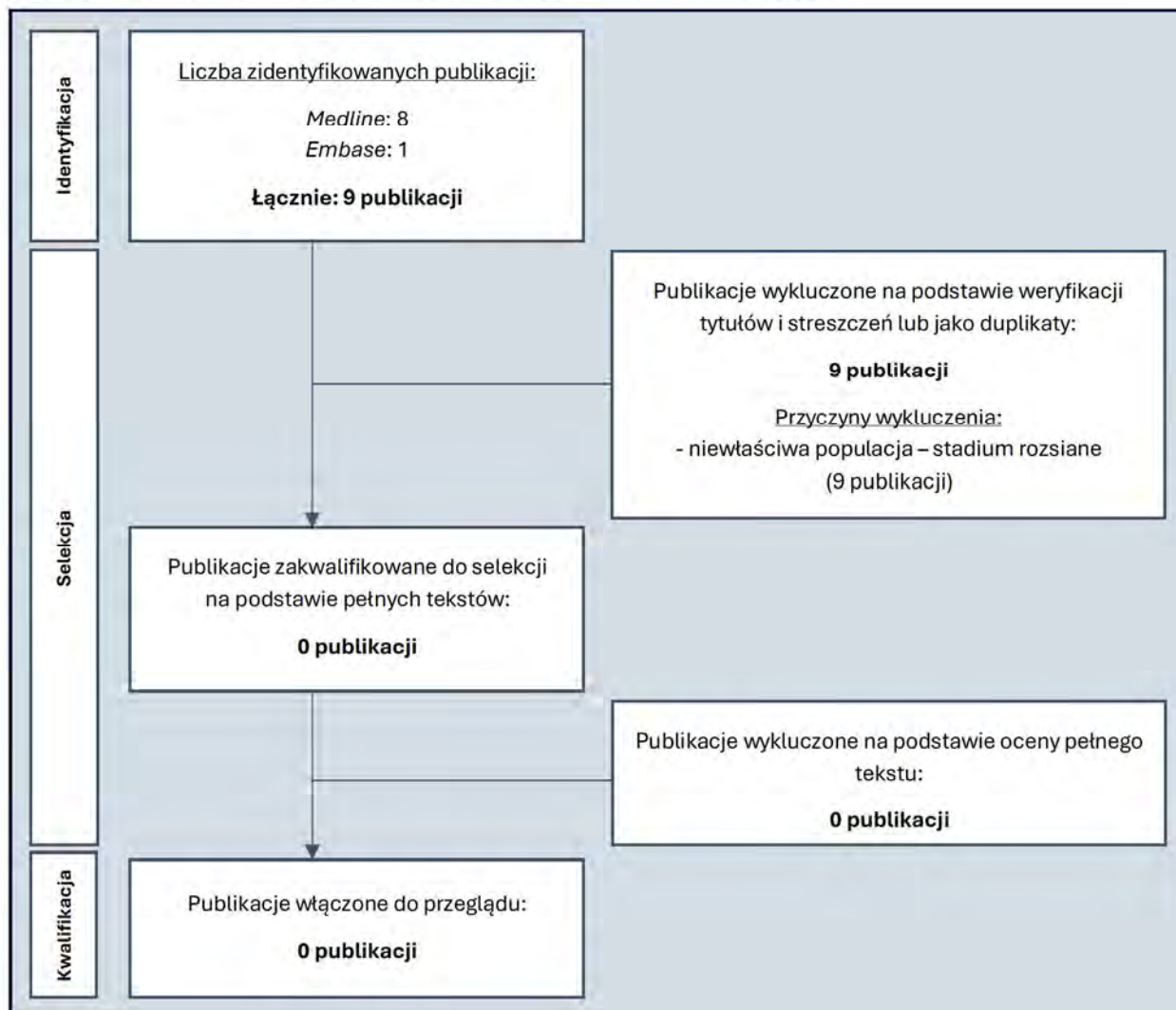
Tabela 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach informacji medycznych

#	Słowa kluczowe	Liczba wyników	
		Medline	Cochrane
1.	"pharmacoeconomic*" OR "economic impact" OR "economic model" OR "Markov model" OR "economic evaluation" OR "cost effectiveness" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost utility"	187 185	40 677
2.	(small cell lung cancer) OR (SCLC)	147 306	20 850
3.	(non small cell lung cancer)	124 792	18 204
4.	durvalumab OR Imfinzi	2 315	1 488
5.	(#1 AND #2 AND #4) NOT #3	8	1

9.2.2. Wyniki przeglądu

Wyniki systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych w bazach medycznych przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

Rysunek 34. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu analiz ekonomicznych



W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych spełniających założone kryteria włączenia. Ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania durwalumabu w analizowanej populacji docelowej, zgodnie z Wytocznymi AOTMiT przeszukano dodatkowo strony ISPOR, SMDM i PTFE. W wyniku dodatkowego wyszukiwania również nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla durwalumabu w ograniczonej postaci DRP.

9.2.3. Raporty HTA

W analizie problemu decyzyjnego opisano przeprowadzone w dniu 22.05.2025 r. wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla leku Imfinzi we wnioskowanym wskazaniu, w wyniku którego zidentyfikowano następujące procesy refundacyjne:

- Zakończone – brak,
- Trwające – CDA-AMC (Kanada) [5], NICE (Wielka Brytania) [43], NCPE (Irlandia) [49], SMC (Szkocja) [42].

Dla ocen NICE, NCPE i SMC nie zidentyfikowano opublikowanych dowodów ekonomicznych.

We wstępnej rekomendacji dla durwalumabu wydanej przez CDA-AMC [5] przedstawiono opis modelu, który jest spójny z modelem wykorzystanym w niniejszej analizie (model globalny Wnioskodawcy). Poniżej przedstawiono opis przyjętych w nim założeń oraz wyniki oceny analityków CDA-AMC.

Parametr	Opis
Opis modelu ekonomicznego	<u>Typ analizy</u>: analiza kosztów-użyteczności oparta na globalnym modelu PSM. <u>Populacja docelowa</u>: dorośli pacjenci z ograniczonym DRP po CRT bez progresji. <u>Interwencja</u>: durwalumab, 1500 mg co 4 tygodnie – stosowany maksymalnie przez 24 miesiące lub do wystąpienia progresji bądź nieakceptowalnej toksyczności. <u>Komparator</u>: aktywna obserwacja (W&W). <u>Perspektywa</u>: perspektywa kanadyjskiego płatnika publicznego. <u>Horyzont czasowy</u>: dożywotni (38 lat).
Parametry modelu	<u>Koszt leczenia</u>: 11 733 CAD / 28-dniowy cykl w modelu. <u>Dane kliniczne</u>: PFS, OS, TTD i użyteczności stanów zdrowia wyznaczone na podstawie danych z badania klinicznego ADRIATIC.
Wskazane ograniczenia	<u>Długoterminowa ekstrapolacja OS i PFS</u>: ograniczona wiarygodność ekstrapolacji opartej na nieujawnionych rozkładach, która mogła prowadzić do przeszacowania przeżywalności. <u>Wyniki badania ADRIATIC</u>: ograniczenia związane z możliwością uogólnienia wyników badania klinicznego na populację rzeczywistą, brak zweryfikowanych danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. <u>Terapie kolejnych linii</u>: w modelu nie uwzględniono wpływu czasu progresji choroby na wybór i koszt terapii kolejnych linii, co wpływało na niepewność oszacowanych oszczędności. <u>Uwagi techniczne</u>: Zastosowano niewłaściwe praktyki modelowania, np. nadużycie funkcji IFERROR.
Analiza przeprowadzona przez CDA-AMC	W ponownej analizie przeprowadzonej przez analityków CDA-AMC zastosowano rozkład Weibulla dla OS w grupie kontrolnej oraz rozkład eksponencjalny dla grupy durwalumabu, wyłączając działania niepożądane niezwiązane z durwalumabem. W bazowym scenariuszu ICER wyniósł 79 547 CAD/QALY, a aby osiągnąć próg 50 000 CAD/QALY, konieczna byłaby obniżka ceny o 34%. Wynik był wrażliwy na założenia dotyczące działań niepożądanych i leczenia kolejnych linii.

Ekstrapolacja wyników badania klinicznego na dłuższy horyzont czasowy jest powszechnie stosowaną i akceptowaną metodą w ocenie ekonomicznej terapii onkologicznych, zwłaszcza gdy dostępne dane długoterminowe są ograniczone. W niniejszej analizie wykonano szczegółową, wieloetapową ocenę różnych rozkładów krzywych przeżycia (OS i PFS), dobierając te, które najlepiej odpowiadają zarówno wiarygodności klinicznej, jak i jakości dopasowania statystycznego do dostępnych danych. Niemożliwe jest zweryfikowanie zastrzeżeń dotyczących ekstrapolacji w modelu producenta zgłoszonym do kanadyjskiej agencji, gdyż zastosowane tam rozkłady nie zostały udostępnione.

Co więcej, przeprowadzona analiza wrażliwości pokazała, że zmiany rozkładów OS i PFS wpływały na wynik ICUR w umiarkowanym zakresie (-8% do +13%), nie zmieniając jednak kluczowego wniosku o kosztowej efektywności durwalumabu jako terapii konsolidującej (rozdział 4.2.2).

W przeciwieństwie do zgłoszonych uwag, w polskiej analizie przyjęto równy współczynnik obniżenia jakości życia z powodu działań niepożądanych zarówno dla grupy leczonej durwalumabem, jak i dla grupy

obserwacyjnej. Uwzględniono także lokalną praktykę leczenia kolejnych linii terapii po progresji choroby, zgodnie z opinią polskiego eksperta klinicznego – w szczególności wyłączając kolejną immunoterapię po durwalumabie, co odpowiada realiom klinicznym.

Przeprowadzona walidacja modelu ekonomicznego nie wykazała błędów programistycznych (rozdział 9.5).

W związku z powyższym, ograniczenia wskazane przez analityków CDA-AMC odnoszą się do modelu pierwotnego i nie mają istotnego wpływu na wyniki oraz wnioski niniejszej analizy dostosowanej do polskich warunków.

9.3. Przegląd użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie *Medline* (przez *PubMed*).

Wyszukane publikacje poddano selekcji na podstawie tytułów, streszczeń oraz pełnych tekstów, wykonanej niezależnie przez dwoje analityków (PM, MM). W przypadku rozbieżności ostateczną decyzję podejmowano w drodze konsensusu z trzecim analitykiem (JS).

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 44. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego użyteczności

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Dorośli pacjenci z ograniczoną postacią DRP	Inna niż w kryteriach włączenia
Metodyka	Badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny użyteczności stanów zdrowia, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu; pomiar z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D	Inna niż w kryteriach włączenia (w szczególności: przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania interwencyjne – z wyjątkiem tych dla wnioskowanej technologii)
Typy publikacji	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty lub postery konferencyjne	Inne niż w kryteriach włączenia
Lata publikacji	Bez ograniczeń	-

9.3.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 27 maja 2025 roku.

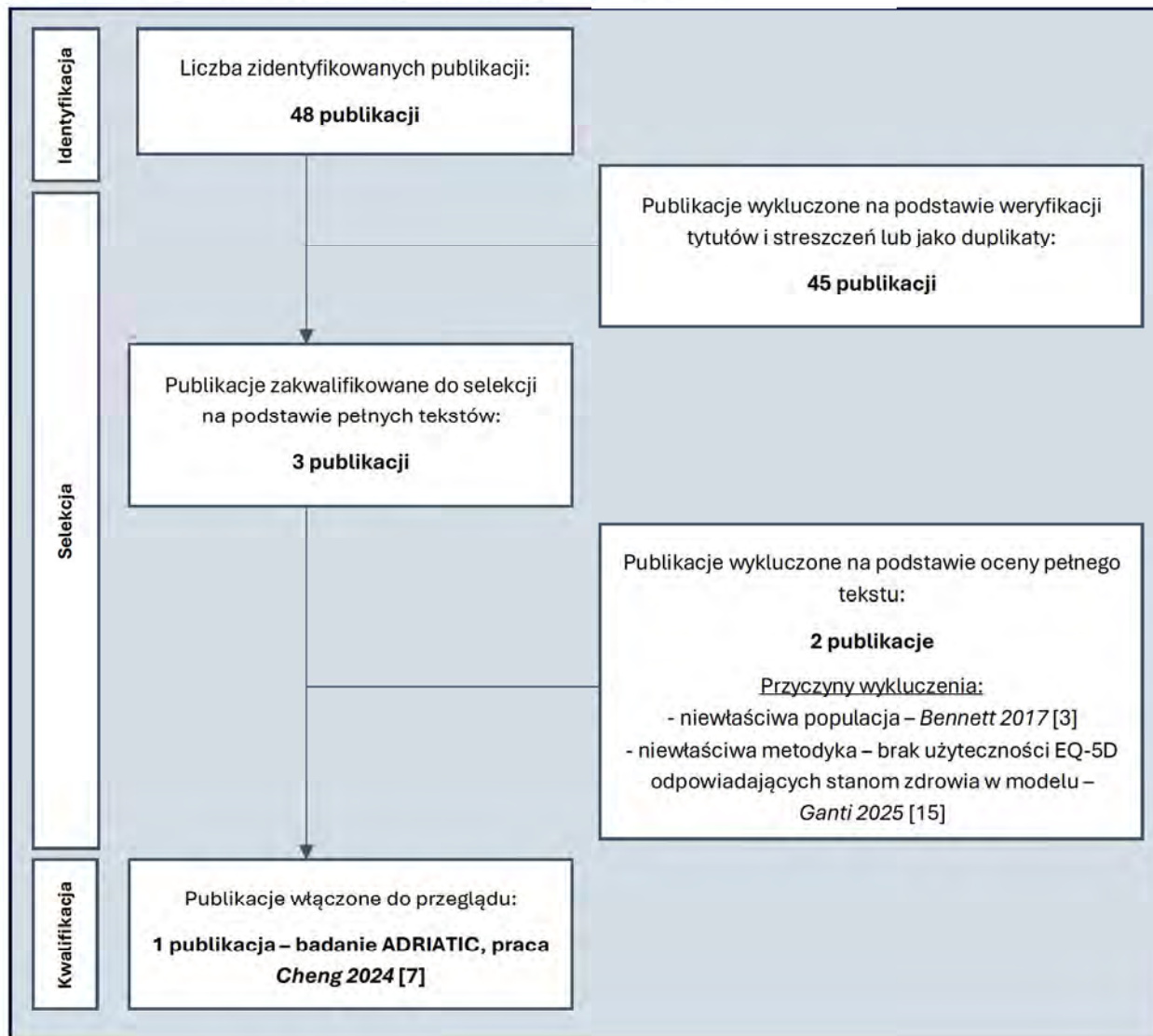
Tabela 45. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline*

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	286 665
2.	(small cell lung cancer) OR (SCLC)	147 384
3.	(non small cell lung cancer)	124 853
4.	(#1 AND #2) NOT #3	48

9.3.2. Wyniki przeglądu

Wyniki przeglądu użyteczności przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

Rysunek 35. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu użyteczności



Praca Bennett 2017 [3] była przeglądem systematycznym badań dotyczących jakości życia pacjentów z DRP. Wśród uwzględnionych prac nie zidentyfikowano jednak żadnych publikacji raportujących wartości EQ-5D w populacji pacjentów z ograniczoną postacią choroby.

Publikacja Ganti 2025 [15] dotyczyła badania CALGB 30610, w którym porównywano dwa schematy jednoczesnej chemioradioterapii u pacjentów z ograniczonym drobnokomórkowym rakiem płuca: 45 Gy w dwóch frakcjach dziennie oraz 70 Gy w jednej frakcji dziennie. W ramach badania prowadzono subanalizę jakości życia (CALGB 70702), obejmującą m.in. ocenę EQ-5D na wielu punktach czasowych (od linii podstawowej do 52. tygodnia). W publikacji przedstawiono średnie wartości EQ-5D dla obu ramion.

Jednak dane te nie zostały wykorzystane w niniejszym modelu, ponieważ nie są klinicznie adekwatne. Po pierwsze, badanie obejmowało pacjentów w trakcie aktywnego leczenia, natomiast durwalumab stosowany jest jako terapia konsolidująca po zakończeniu chemioradioterapii. Tym samym stan kliniczny, obciążenie toksycznością i jakość życia pacjentów są istotnie inne. Po drugie, badanie nie przypisuje wartości EQ-5D do jasno zdefiniowanych stanów „bez progresji” i „po progresji”, co nie pozwala na wykorzystanie ich w modelu ekonomicznym.

Z kolei publikacja *Cheng 2024* [7] przedstawia wyniki badania ADRIATIC, na podstawie którego autorzy modelu globalnego wyznaczyli wartości użyteczności dla stanów „bez progresji” i „po progresji”. Szczegóły metodyczne zastosowanego podejścia omówiono w rozdziale 3.6.2.

9.4. Wycena punktowa świadczeń NFZ

Aby dokładnie określić koszty poszczególnych świadczeń medycznych finansowanych przez NFZ, przeprowadzono szczegółową wycenę. W obliczeniach uwzględniono średnie wartości punktów obowiązujące w kontraktach z placówkami medycznymi zawartych w 2025 roku (stan na kwiecień 2025 r.) [34].

Tabela 46. Wycena punktowa świadczeń NFZ – stan na kwiecień 2025 roku

Kod produktu kontraktowanego	Nazwa produktu kontraktowanego	Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu [PLN]	Średnia cena punktu rozliczeniowego [PLN]
03.0000.306.02	Program lekowy – leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	43 933 141,19	77 761 659,92	1,77
02.1240.001.02	Świadczenia w zakresie onkologii	19 818 739,00	35 149 351,43	1,77
02.7220.072.02	Badania tomografii komputerowej (TK)	108 458 175,00	159 753 824,67	1,47
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7 301 656,02	809 588 696,63	110,88
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	4 553 999,06	496 413 497,31	109,01
03.4272.930.02	Choroby płuc – hospitalizacja – pakiet onkologiczny	8 755 202,87	15 234 270,06	1,74
03.4272.932.02	Choroby płuc specjalistyczne – hospitalizacja – pakiet onkologiczny	89 451,00	155 644,74	1,74

9.5. Walidacja modelu ekonomicznego

W celu potwierdzenia poprawności i wiarygodności wyników modelu ekonomicznego przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną.

9.5.1. Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna obejmuje testy mające na celu identyfikację błędów strukturalnych i obliczeniowych. Przeprowadzana jest przez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów oraz analizę powtarzalności wyników, jak również sprawdzenie poprawności formuł obliczeniowych.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była jednokierunkowa analiza wrażliwości, mająca na celu potwierdzenie przewidywalności wpływu zmian parametrów na wyniki końcowe poprzez sprawdzenie, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych zmiennych w zdefiniowanym zakresie uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu.

9.5.2. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna polega na weryfikacji zgodności wyników modelu z danymi empirycznymi i wynikami badań obserwacyjnych poprzez porównanie ich z dostępną literaturą, wynikami badań klinicznych lub danymi z rzeczywistej praktyki. Celem jest potwierdzenie, że prognozy modelu są spójne z rzeczywistymi wynikami zdrowotnymi lub kosztowymi.

W ramach analizy efektywności klinicznej nie znaleziono badań oceniających, jak durwalumab działa w rzeczywistej praktyce medycznej w analizowanym wskazaniu. Może to wynikać z tego, że lek został niedawno zarejestrowany i jest w leczeniu ograniczonej postaci DRP krótko dostępny na rynku. Z tego powodu nie było możliwe porównanie wyników modelu z rzeczywistymi danymi z praktyki. Prognozy modelu oparto jednak na najlepszych dostępnych wynikach badań klinicznych i sprawdzono je w analizach wrażliwości, aby ocenić wpływ niepewności na wyniki. Warto zaznaczyć, że durwalumab ma już ugruntowaną pozycję terapeutyczną w innych wskazaniach onkologicznych, takich jak niedrobnokomórkowy rak płuca czy leczenie postaci rozsianej drobnokomórkowego raka płuca, co może dodatkowo wspierać zasadność jego stosowania.

Należy zwrócić uwagę, że wiarygodność długoterminowych prognoz PFS i OS w modelu została potwierdzona w zakresie ramienia placebo z wykorzystaniem dwóch badań prowadzonych w ograniczonym DRP – CONVERT [14, 54] oraz CALGB 3061 [4] (rozdziały 3.2.1 i 3.2.2). Przeprowadzona walidacja ma istotne znaczenie dla wyboru modeli ekstrapolacyjnych zastosowanych w analizie, ponieważ zwiększa wiarygodność całego modelu w odniesieniu do prognozowanych parametrów klinicznych. Choć brak jest możliwości pełnej walidacji wyników w kontekście aktywnego leczenia, przyjęte parametry wejściowe zostały zweryfikowane w najlepszy możliwy sposób, biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność danych dla tego wskazania.

9.5.3. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na ocenie zgodności wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną dla rozważanej populacji i interwencji – była to analiza dołączona do oceny przygotowanej przez kanadyjską CDA-AMC [5]. Konstrukcja modelu wykorzystanego w tej analizie była spójna z modelem globalnym zaadaptowanym w niniejszym opracowaniu. Ponieważ w analizie CDA-AMC nie wskazano zastrzeżeń dotyczących struktury modelu, konstrukcję modelu można uznać za poprawną. W zakresie wyników analizy, z uwagi na ograniczoną dostępność szczegółowych danych wejściowych oraz przyjętych założeń, bezpośrednie porównanie wartości ICUR nie jest zasadne (szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 9.2.3).

9.6. Ocena spełnienia wymogów formalnych

Rozporządzenie Ministra Zdrowia szczegółowo określa minimalne wymagania, jakie powinna spełniać analiza ekonomiczna zawarta we wniosku o refundację [48]. W poniższej tabeli przedstawiono pełny wykaz tych wymagań oraz informacje, w których rozdziałach analizy zostały one zrealizowane.

Tabela 47. Zgodność analizy ekonomicznej z minimalnymi wymaganiami

Nr	Wymaganie	Czy spełniono?
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:		
1)	Analizę podstawową.	Rozdziały 4.1, 4.2.1
2)	Analizę wrażliwości.	Rozdziały 4.2.2, 4.2.3
3)	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a w przypadku gdy analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 9.2
2. Analiza podstawowa zawiera:		
1)	Zestawienie oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 4.1
a)	oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	
b)	oszacowania efektów zdrowotnych każdej z technologii.	
2)	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.	Rozdział 4.2.1
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.	
5)	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3.	Rozdział 3.7
6)	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3.	
7)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań między tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Tak
3.	W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4.	W przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii	Rozdział 4.2.1

Nr	Wymaganie	Czy spełniono?
	wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	
5.	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Tak, rozdziały 4.1, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3
1)	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	
2)	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
6. W przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:		
1)	Oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.1
2)	Oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych.	Rozdział 4.1
3)	Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	Tak, rozdziały 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3
7.	Jeżeli horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.	Tak, rozdział 2.2
8.	W przypadku gdy wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Tak, rozdział 9.3
9. Analiza wrażliwości zawiera:		
1)	Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.	Rozdziały 3.7, 4.2.2
2)	Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1.	
3)	Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdziały 4.2.2, 4.2.3
10.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	Uzasadnienie w rozdziale 2.1
1)	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	
2)	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
11.	Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.1
12.	Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Spełniono

Nr	Wymaganie	Czy spełniono?
Pozostałe wymagania:		
§ 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.	Spełniono
§ 7 1.	W analizach, o których mowa w § 5 i § 6 wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana.	Tak, rozdział 1.2
§ 7 2.	W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy, o których mowa w § 1, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach, o których mowa w § 5 i § 6.	Nie dotyczy
§ 8.	Analizy, o których mowa w § 1, zawierają:	
1)	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Tak, rozdział 7
2)	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Tak, str. 2