

Niwolumab (Opdivo[®]) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol-Myers Squibb.

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania nivolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez ██████████ i dostarczony przez producenta leku, Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel, który miał na celu porównanie nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (neoNIVO-CT) z komparatorami, tj. chemioterapią neoadjuwantową (neoCT), chemioradioterapią neoadjuwantową (neoCRT), samą operacją (S) i chemioterapią adjuwantową (adjCT) w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów (badanie ankietowe), kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia i choroby, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2023) oraz polskie normy użyteczności (Golicki 2010, Golicki 2015). Dla stanu DM w niniejszym modelu zastosowano zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty pochodzące z raportu dla NIVO-IPI-CT w leczeniu przerzutowego NDRP (Zlecenie 39/2021).

W analizie wykorzystano model Markowa. Model ekonomiczny uwzględniał 4 stany zdrowia: stan wolny od choroby, nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe i zgon.

W modelu zaimplementowano wyniki dla neoNIVO-CT i neoCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania klinicznego CheckMate 816 (mediana okresu obserwacji: 41,4 mies.) oraz wyniki dla pozostałych komparatorów uzyskane na podstawie metaanaliz sieciowych. Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, w modelu wykorzystano wyniki badania CheckMate 816 dla subpopulacji chorych w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków i podania leków oraz radioterapii, koszty operacji, koszty monitorowania leczenia i choroby, koszty kolejnych etapów terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia. Ze względu na wyjściowy wiek

chorych w modelu wynoszący 64 lata odstępiono od szacowania kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętne trwanie życia w Polsce, przyjęty horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 21 dni (3 tygodnie).

[Redacted text block]

Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ.

Mając na uwadze nowelizację ustaw z dnia 17 sierpnia 2023 r., która będzie obowiązywała od 1 listopada 2023 r. (Nowelizacja ustaw 2023), dodatkowo przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi koszty zakupu wszystkich leków przeliczono z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%.

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową.

Wyniki analizy [Redacted]

neoNIVO-CT vs neoCT:

[Redacted text block]

neoNIVO-CT vs neoCRT:

[Redacted text block]

[REDACTED]

neoNIVO-CT vs S:

[REDACTED]

neoNIVO-CT vs adjCT:

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie neoNIVO-CT przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia o [REDACTED] lat w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio neoCT, neoCRT, S i adjCT. Pomimo wzrostu kosztów w grupie neoNIVO-CT, analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wynikach znacznie poniżej progu opłacalności równym 175 926 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami.

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]

Porównanie	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
neoNIVO-CT vs neoCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neoNIVO-CT vs neoCRT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neoNIVO-CT vs S	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neoNIVO-CT vs adjCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność dotychczas stosowanego leczenia okołoperacyjnego (PTOK 2022), **terapia neoNIVO-CT**, w kontekście dostępnych dowodów naukowych, **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby. Nivolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ).**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych nivolumabu jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2023, NCI 2023, Konsensus 2022) oraz agencje HTA (NICE NIVO 2023, CADTH 2023b, HAS 2023), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”.

Słowa kluczowe

niwolumab, leczenie neoadjuwantowe, operacyjny, resekcyjny, wczesny stopień zaawansowania, niedrobnokomórkowy rak płuca, analiza kosztów-efektywności, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	8
Spis treści	9
Wykaz skrótów i akronimów	12
1 Cel analizy	14
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
3 Strategia analityczna	18
4 Perspektywa	19
5 Horyzont czasowy	20
6 Technika analityczna	21
7 Model	22
7.1 Struktura modelu	22
7.1.1 Przegląd wcześniejszych modeli	22
7.1.2 Technika i struktura modelowania	23
7.2 Dane wejściowe do modelu	27
7.2.1 Charakterystyka populacji	28
7.2.2 Skuteczność	30
7.2.3 Zdarzenia niepożądane	78
7.2.4 Ocena efektów zdrowotnych	79
7.3 Kluczowe założenia	84
7.4 Leczenie adjuwantowe po terapii neoadjuwantowej	87
7.5 Dawkowanie	87
7.6 Parametry kosztowe	89
7.6.1 Koszty zakupu leków	90
7.6.2 Koszty podania leków	91
7.6.3 Koszty radioterapii	91
7.6.4 Koszty operacji	92
7.6.5 Koszty monitorowania leczenia	93
7.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	94
7.6.7 Zużycie zasobów i koszty w stanach EF i LR	95
7.6.8 Koszty leczenia w stanie LR	96

7.6.9 Koszty w stanie DM	96
7.6.10 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)	97
7.7 Dyskontowanie	97
7.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	98
7.9 Walidacja modelu	100
7.9.1 Metody walidacji	100
7.9.2 Walidacja predykcyjna względem danych zewnętrznych	104
7.9.3 Predykcyjna walidacja względem danych z badania klinicznego	108
7.9.4 Walidacja wewnętrzna	111
7.9.5 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	111
7.9.6 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	112
7.10 Analiza wrażliwości	114
7.10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	114
7.10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	118
7.11 Analiza progowa	118
8 Wyniki analizy ██████	119
8.1 Analiza podstawowa	119
8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	120
8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	122
8.4 Analiza progowa	123
9 Wyniki analizy ██████	127
9.1 Analiza podstawowa	127
9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	128
9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości	130
9.4 Analiza progowa	131
10 Ograniczenia	135
11 Dyskusja	138
12 Wyniki końcowe	141
13 Podsumowanie i wnioski końcowe	143
14 Aneks	145
14.1 Tablice trwania życia	145
14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	148
14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	152

Wykaz skrótów i akronimów

adj	leczenie adjuwantowe
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
CADTH	<i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRT	chemioradioterapia
CT	chemioterapia
DM	przerzuty odległe (ang. <i>distant metastases</i>)
EBUS	bronchofiberoskopia z ultrasonografią wewnątrzoskrzelową;
EF	stan wolny od zdarzeń
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EKG	elektrokardiografia
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Kaplana-Meiera
LR	nawrót lokoregionalny (ang. <i>locoregional recurrence</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	nie można oszacować
neo	leczenie neoadjuwantowe
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PDC	chemioterapia oparta na pochodnych platyny
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i>
■	■
RT	radioterapia
S	operacja (ang. <i>surgery</i>)

SMC	Scottish Medicines Consortium
TK	tomografia komputerowa
TTDM	czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. <i>time to distant metastases</i>)
TTLR	czas do nawrotu lokoregionalnego (ang. <i>time to locoregional recurrence</i>)
TTP	czas do jakiegokolwiek progresji (ang. <i>time to progression</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w APD Opdivo.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu ¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych
Interwencja (I)	niwolumab (Opdivo®) + chemioterapia oparta na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym (3 cykle co 3 tyg.) (neoNIVO-CT)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT)• neoadjuwantowa chemioradioterapia (neoCRT)• sama operacja (S)• adjuwantowa chemioterapia (adjCT)
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)*
Horyzont czasowy	dożywotni
Parametry	<ul style="list-style-type: none">• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych

¹ Następujące kryteria doboru definiują pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy są objęci wskazaniem terapeutycznym i odzwierciedlają populację pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa zgodnie z wydaniem 7. kryteriów oceny stopnia zaawansowania AJCC/UICC: każdy pacjent z guzem o wielkości ≥ 5 cm; każdy pacjent z chorobą typu N1 lub N2 (niezależnie od wielkości guza pierwotnego); pacjenci z wieloma guzkami nowotworowymi w tym samym płacie lub w różnych płatach po tej samej stronie; pacjenci z nowotworami naciekającymi struktury klatki piersiowej (bezpośrednio naciekającymi opłucną trzewną, opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej, przeponę, nerw przeponowy, opłucną śródpiersiową, osierdzie ścienne, śródpiersie, serce, wielkie pnie naczyniowe, tchawicę, nerw kraniowy wsteczny, przelyk, trzon kręgu, ostrogę); lub guzy obejmujące oskrzele główne; lub guzy, które są związane z niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem płuc, które sięgają obszaru wnęki lub obejmują całe płuco (ChPL Opdivo).

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego i danych literaturowych• koszty: bezpośrednie koszty medyczne
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); * ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Opdivo® ze środków publicznych w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Nivolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

W związku z powyższym niwolumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

Mając na uwadze nowelizację ustaw z dnia 17 sierpnia 2023 r., która będzie obowiązywała od 1 listopada 2023 r. (Nowelizacja ustaw 2023), w aneksie 14.5 dodatkowo przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi wszystkie koszty zakupu leków przeliczono z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%.

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez ██████████ i dostarczony przez producenta leku - Bristol-Myers Squibb. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (neoNIVO-CT) z komparatorami, tj. chemioterapią neoadjuwantową (neoCT), chemioradioterapią neoadjuwantową (neoCRT), samą operacją (S) i chemioterapią adjuwantową (adjCT) w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP).

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące zużycia zasobów (badanie ankietowe), kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania leczenia i choroby, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2023) oraz polskie normy użyteczności (Golicki 2010, Golicki 2015). Dla stanu DM w niniejszym modelu zastosowano zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty pochodzące z raportu dla NIVO-IPI-CT w leczeniu przerzutowego NDRP (Zlecenie 39/2021).

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu zakupu leków i ich podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane finansowanie nivolumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leków stosowane w ramach chemioterapii; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek chorych w modelu wynoszący ok. 64 lat, spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na wyniki zdrowotne i koszty w naturalnym przebiegu NDRP. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi do uchwycenia wszystkich stosownych różnic w przyszłych kosztach i wynikach na podstawie rozważanych alternatyw.

W niniejszej analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy, [REDAKTOWANE] Długość jednego cyklu w modelu wynosi 21 dni (3 tygodnie).

Horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby uchwycić długoterminowe skutki kliniczne i ekonomiczne analizowanej populacji chorych.

Biorąc pod uwagę średnią wieku w populacji docelowej (64 lata), 35-letni horyzont czasowy jest zasadnym przybliżeniem horyzontu życia, ponieważ wiek 99 lat znacznie wykracza poza przeciętne trwanie życia w Polsce - w 2022 r. dla mężczyzn wyniosło 73,4 lat, natomiast dla kobiet - 81,1 lat (GUS 2023).

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

7 Model

Model globalny opracowano zgodnie z rekomendacjami zawartymi w raporcie *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Modelling Good Research Practices* (Caro 2012). Model uwzględnia również wymagania kluczowych agencji HTA, takich jak *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2022), *Canada's Drug and Health Technology Agency* (CADTH 2022), *Haute Autorité de Santé* (HAS 2020) oraz *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC 2016).

Załączony arkusz kalkulacyjny jest modelem globalnym, który umożliwia adaptację do różnych rynków i uwarunkowań, charakteryzuje się zatem elastycznością do testowania różnych struktur i założeń, danych wejściowych modyfikowanych przez użytkownika oraz zawiera deterministyczne analizy wrażliwości, umożliwiające rzetelną ocenę metodologicznych, parametrycznych i strukturalnych niepewności, które stanowią główny przedmiot rozważań decydentów. Model adaptowano do warunków polskich zgodnie z opisem w rozdz. 3.

7.1 Struktura modelu

7.1.1 Przegląd wcześniejszych modeli

Przeprowadzono ukierunkowany przegląd literatury dotyczącej modeli ekonomicznych w operacyjnym NDRP, które mogłyby stanowić źródło danych dla projektu modelu, niemniej zidentyfikowano jedynie 2 odpowiednie badania. Jedno z badań dotyczyło kosztów-efektywności leczenia adjuwantowego winorelbina w połączeniu z cisplatyną vs obserwacja (Ng 2007), natomiast w drugim badano efektywność kosztową chemioterapii opartej na pochodnych platyny w warunkach neoadjuwantowych (Berghmans 2012). Obydwa badania opierały się na odpowiadających im badaniach klinicznych i w żadnym nie przedstawiono precyzyjnego opisu struktury modelu. W związku z tym, uznano je za nieprzydatne, jako źródło danych do analizy kosztów-efektywności neoNIVO-CT w operacyjnym NDRP.

W 2021 r. przeprowadzono dodatkowy przegląd ostatnich wniosków HTA dla terapii adjuwantowych/neoadjuwantowych w leczeniu guzów litych bez przerzutów pod kątem informacji mogących stanowić źródła danych dla struktury modelu. Ze względu na brak dostępnych wniosków dotyczących terapii adjuwantowych/neoadjuwantowych w NDRP, w przeglądzie oceniono inne złośliwe guzy lite, których ścieżka leczenia obejmowała połączenie operacji z leczeniem neoadjuwantowym lub adjuwantowym, mianowicie nowotwory piersi, jelita grubego, trzustki, nerki i prostaty (wszystkie nieprzerzutowe). Strona NICE stanowiła referencję: po jej przeszukaniu, poszukiwano tych samych leków i wskazań na stronach innych agencji HTA. Wyszukiwanie objęło strony: NICE (Wielka Brytania), CADTH (Kanada), PBAC (Australia), SMC (Szkocja) i HAS (Francja), a zidentyfikowane wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Zidentyfikowane wnioski HTA dotyczące operacyjnego leczenia guzów litych bez przerzutów.

Choroba*	Lek	Wskazanie	Terapia neoadjuwantowa/ adjuwantowa?	Struktura modelu
Rak prostaty	Darolutamid	Wysokiego ryzyka, nieprzerzutowy, oporny na kastrację	Adjuwantowa	Model przeżycia podzielonego z 3 stanami zdrowia (PBAC, CADTH, SMC, NICE)
	Enzalutamid	Wysokiego ryzyka, nieprzerzutowy, oporny na kastrację	Adjuwantowa	Model Markowa z 5 stanami zdrowia (SMC, PBAC, CADTH), semi-Markowa (HAS, NICE)
Rak piersi	Neratynib	Wczesne stadium HR+, HER2- o nadmiernej ekspresji/amplifikacji	Przedłużona adjuwantowa (tj. po innej terapii adjuwantowej)	Model Markowa z 5 stanami zdrowia (PBAC, CADTH, NICE)
	Trastuzumab emtanzyna	HER2-dodatni, wczesne stadium	Adjuwantowa	Model Markowa z 6 stanami zdrowia (PBAC, CADTH, HAS), model Markowa z 7 stanami zdrowia (NICE, SMC)
	Pertuzumab	HER2-dodatni, wczesne stadium	Neoadjuwantowa i adjuwantowa	Model Markowa z 4 stanami zdrowia (SMC, PBAC), model Markowa z 5 stanami zdrowia (NICE, t. adjuwantowa), model Markowa z 7 stanami zdrowia (NICE, t. neoadjuwantowa)
Rak płuca	Ozymertynib	Bez przerzutów, NDRP z mutacją EGFR	Adjuwantowa	Model Markowa z 5 stanami zdrowia (NICE)

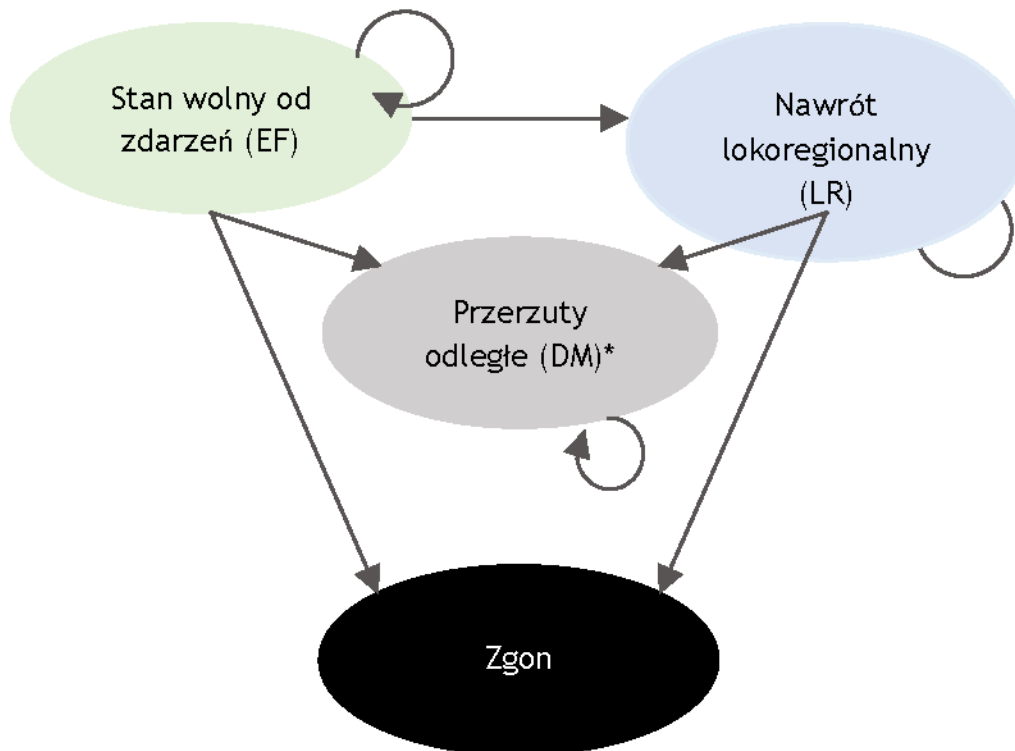
* Jedyny wniosek dla raka trzustki dotyczył choroby zaawansowanej/przerzutowej. Nie zidentyfikowano wniosków HTA dla raka nerki, a jedyny odpowiedni wniosek HTA dla raka jelita grubego pochodził sprzed 5 lat, w związku z czym został wykluczony.

CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; EGFR - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; HAS - *Haute Autorité de Santé*; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; HR+ - hormonalnie pozytywny; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuca; PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SMC - *Scottish Medicines Consortium*.

7.1.2 Technika i struktura modelowania

Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, doświadczeniem z innych wniosków HTA dla terapii neoadjuwantowych i adjuwantowych oraz informacją od ekspertów klinicznych i ekonomicznych opracowano kohortowy model Markowa z 4 stanami zdrowia, który zaimplementowano w programie Microsoft Excel. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 1. Schemat modelu Markowa z 4 stanami zdrowia.



* w przypadku pacjentów w stanie DM zastosowano jednorazowy koszt, LYG i QALY pochodzące z innego wniosku HTA dotyczącego I linii leczenia przerzutowego NDRP. Przejście ze stanu DM do zgonu jest domyślnie wychwycone w ramach jednorazowego kosztu, LYG i QALY i nie jest wyraźnie śledzone w modelu.

Model zawiera 4 stany zdrowia: wolny od zdarzeń (ang. *event-free*, EF), nawrót lokoregionalny (ang. *locoregional recurrence*, LR), przerzuty odległe (ang. *distant metastasis*, DM) i zgon. Wszyscy pacjenci są włączani do modelu w stanie EF, w którym mogą doświadczyć jednej z dwóch rodzajów progresji: LR lub DM. Ponadto, pacjenci w stanie EF mogą również przejść bezpośrednio do stanu zgonu. Pacjenci w stanie LR mogą doświadczać dalszej progresji i przejść do stanu DM lub umrzeć. Gdy pacjenci doświadczają DM, stosowany jest jednorazowy koszt, QALY i LYG pochodzące z innego raportu HTA dotyczącego I linii leczenia przerzutowego NDRP, dalsze efekty nie są wyraźnie śledzone i nie następują dalsze przejścia pacjenta między stanami. Pacjenci we wszystkich stanach zdrowia z wyjątkiem DM podlegają prawdopodobieństwu zgonu w każdym cyklu (dla pacjentów w stanie DM to prawdopodobieństwo uwzględnione jest w zastosowanej wartości LYG i QALY).

Stany zdrowia wybrano w oparciu o punkty końcowe badania CheckMate 816 i aktualne zrozumienie choroby. Stan zdrowia EF zaprojektowano tak, aby był zgodny z definicją EFS użytą w badaniu CheckMate-816, w którym EFS stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. EFS rozpoczyna się w momencie randomizacji, a nie operacji, co umożliwia uwzględnienie w modelu możliwości wystąpienia progresji choroby przed zabiegiem resekcji u pacjentów nieodpowiadających na leczenie neoadjuwantowe.

Również definicje LR i DM są zgodne z definicjami z badania CheckMate 816. Pacjenci w stanie LR doświadczyli progresji zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, ale nie mieli

zidentyfikowanych zmian poza klatką piersiową, natomiast u pacjentów w stanie DM rozwinęła się przynajmniej jedna zmiana poza klatką piersiową.

Podział złożonego punktu końcowego EFS z badania CheckMate 816 na czas do LR i czas do DM również dodaje wiarygodności modelowanym korzyściom w zakresie przeżycia, ponieważ osobne stany zdrowia dla LR i DM umożliwiają adekwatne uchwycenie w modelu rzeczywistych wzorców progresji z uwzględnieniem oddzielnych trajektorii przeżycia i progresji, jakości życia oraz kosztów związanych z każdym rodzajem progresji.

Prawdopodobieństwa przejść wykorzystane w modelu są obliczane w oparciu o wyniki badania CheckMate 816. Wyjątek stanowią przejścia ze stanu LR obliczane na podstawie publicznie dostępnych danych literaturowych, ze względu na brak dostępności tych prawdopodobieństw przejść w badaniu klinicznym, ponieważ kontynuacja badań obrazowych nie była wymagana u pacjentów, u których wystąpiła udokumentowana wznowa miejscowa bez odległej zmiany. Szczegółowe informacje na temat analiz, w których obliczano prawdopodobieństwa przejść przedstawiono w rozdz. 7.2.2.

Gdy pacjenci doświadczają zdarzenia, rozpoczynane jest odpowiednie leczenie w zależności od rodzaju zdarzenia. Koszty przypisano do każdego stanu zdrowia, a użyteczności zastosowano w zależności od stanu, w jakim znajdują się pacjenci.

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2023, pacjenci w stanie LR mogą otrzymać 3 rodzaje leczenia: chemioterapię opartą na pochodnych platyny (PDC), radioterapię i operację. Ponieważ pacjenci mogą otrzymać więcej niż 1 rodzaj leczenia (np. pacjenci mogą otrzymywać jednocześnie zarówno PDC, jak i radioterapię), rozkład nie jest wzajemnie wykluczający, a jego wartość może wynosić łącznie ponad 100%. Więcej informacji dotyczących kosztów leczenia rozważanych w stanie LR przedstawiono w rozdz. 7.6.8. Umieralność i prawdopodobieństwo wystąpienia DM w stanie LR założono na takim samym poziomie dla wszystkich pacjentów w modelu niezależnie od otrzymanego leczenia lub czasu spędzonego w stanie EF. Dodatkowe informacje o danych wejściowych użytych do opisu prawdopodobieństwa wystąpienia DM u pacjentów w stanie LR przedstawiono w rozdz. 7.2.2.5, a umieralność u pacjentów w stanie LR - w rozdz. 7.2.2.7.

W modelu zastosowano jednorazowy koszt, QALY i LYG u pacjentów wchodzących do stanu DM w celu wychwycenia efektów zdrowotnych w tej populacji; nie jest potrzebne szczegółowe modelowanie efektów w celu uzyskania kosztów i konsekwencji przejść do tego stanu (np. otrzymane leczenie, czas trwania leczenia, przeżycie wolne od progresji i OS). Jednorazowy koszt, QALY i LYG to zdyskontowane wartości pochodzące z istniejących raportów HTA dotyczących leczenia pierwszej linii przerzutowego NDRP odzwierciedlające lokalną praktykę kliniczną. Podstawę tego podejścia stanowi ocena wniosku NICE TA544 (dabrafenib w połączeniu z trametynibem w leczeniu adjuwantowym BRAF V600 dodatniego złośliwego czerniaka po resekcji). We wniosku TA544 podejście poddano wcześniejszemu przeglądowi i uznano je za pragmatyczne i uzasadnione, pomimo ograniczeń. Zidentyfikowane raporty HTA, odzwierciedlające praktykę kliniczną w Polsce, które można wykorzystać, jako źródła informacji o kosztach, QALY i LYG w stanie DM i przypisanym im wagach opisano dokładnie w rozdz. 7.2.2.8.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce

W Wielkiej Brytanii pacjenci z progresją w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu terapii neoNIVO-CT mogą nie otrzymać dalszego leczenia nivolumabem. Z kolei według brytyjskich ekspertów, możliwe, że decyzje terapeutyczne w warunkach neoadjuwantowych i adjuwantowych nie będą miały wpływu na przepisanie immunoterapii w stanie DM. W Australii pacjenci, którzy byli już leczeni PD-L1 nie kwalifikują się do dalszego leczenia PD-L1 w ramach bieżących warunków finansowania (obecne zapisy programu lekowego B.6. również zezwalają na zastosowanie immunoterapii wyłącznie w przypadku braku wcześniejszego stosowania tego typu terapii).

W związku z powyższym, w analizie podstawowej konserwatywnie założono, że tylko (odsetek pacjentów w badaniu CheckMate 816, u którego wystąpiła progresja w tracie lub 6 mies. po zakończeniu terapii neoNIVO-CT) pacjentów w grupie neoNIVO-CT nie będzie mogło zastosować immunoterapii w przypadku wystąpienia DM, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość (odsetek pacjentów w badaniu CheckMate 816, u którego wystąpiła progresja w tracie lub 12 mies. po zakończeniu terapii neoNIVO-CT). Ponadto, w ramach analizy wrażliwości założono brak wpływu momentu wystąpienia progresji na wybór leczenia w stanie DM oraz brak możliwości zastosowania immunoterapii w stanie DM w grupie neoNIVO-CT.

7.1.2.1 Ocena NICE dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP

5 maja 2022 roku NICE ocenił model efektywności kosztowej dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP (NICE TA823). Chociaż model dla neoNIVO-CT był już opracowany w czasie oceny wniosku dla atezolizumabu, dokonano przeglądu kluczowych komentarzy, w celu wykluczenia tych samych kwestii budzących wątpliwości u oceniających. W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze informacje zwrotne oraz sposób uwzględnienia ich w modelu dla neoNIVO-CT.

Tab. 6. Ocena NICE dotycząca modelu dla atezolizumabu w terapii adjuwantowej NDRP (NICE TA823).

Krytyczna ocena	Rozwiązanie
Modelowanie po wystąpieniu przerzutów odległych było zbyt złożone.	Dokonano upraszczającego założenia o zastosowaniu jednorazowego kosztu, QALY i LYG u pacjentów w stanie DM, pochodzącego z wcześniejszego raportu HTA (Zlecenie 39/2021).
Efekty zdrowotne w stanie DM nie pokrywały się z wcześniejszymi raportami.	W modelu zastosowano efekty zdrowotne w stanie DM z wcześniejszego raportu HTA (Zlecenie 39/2021).
Pytanie dotyczące identyfikacji danych i uzasadnienia wyboru źródeł.	Główne źródło danych dla efektów zdrowotnych w grupie neoNIVO-CT oraz neoCT stanowi pierwotne badanie kliniczne (CheckMate 816). Źródła danych do ITC zidentyfikowano w systematycznym przeglądzie literatury Oszacowanie czasu przejścia z LR do DM oparto na badaniu LuCaBIS zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym literatury - konkretny zestaw danych użyty do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia w modelu przedstawiono w oddzielnej publikacji dotyczącej badania LuCaBIS (Chouaid 2018).

Krytyczna ocena	Rozwiązanie
	Oszacowania skuteczności i kosztów w stanie DM uzyskano z wcześniejszego raportu HTA dotyczącego pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP (Zlecenie 39/2021).
Nie przestrzegano wytycznych modelowania dotyczących oceny proporcjonalności ryzyk i wyboru rozkładu ekstrapolacji.	Wybór ekstrapolacji przebiegał w oparciu o algorytm NICE DSU. Ocena proporcjonalności ryzyk i modelu przyspieszonego czasu do niepowodzenia przeprowadzono na początkowym etapie.
ERG i NICE miało zastrzeżenia do czasu, w którym uznawano pacjentów za wyleczonych, który zaczynał się od 3. roku i całkowity odsetek wyleczeń osiągnąć był w 6. roku.	W analizie założono, że początek procesu wyleczenia występuje u pacjentów przebywających w stanie EF przez co najmniej 5 lat, a czas od początku do zakończenia procesu wyleczenia wynosi 2 lata. Zastosowano również maksymalny odsetek wyleczenia na poziomie 95%.
Podważono założenie, że żaden pacjent nie otrzymałby immunoterapii w warunkach przerzutowych po otrzymaniu I-O w warunkach adjuwantowych.	Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w Polsce ponowne zastosowanie immunoterapii ██████████ ██████████ W analizie testowano również warianty skrajne, gdzie stosowanie I-O nie miało wpływu na wybór terapii w stanie DM oraz brak możliwości zastosowania I-O w stanie DM. Mając na uwadze wczesne podanie nivolumabu (przed operacją, a nie po, jak w przypadku atezolizumabu) w zaledwie trzech dawkach (a nie przez 1 rok, jak w przypadku atezolizumabu), całkowity brak możliwości zastosowania I-O na kolejnych etapach wydaje się bardzo mało prawdopodobny.

7.2 Dane wejściowe do modelu

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmują skuteczność, bezpieczeństwo, użyteczności stanów zdrowia i koszty. Niektóre dane wejściowe zależą od ekspresji PD-L1 i stadium zaawansowania nowotworu, natomiast na inne dane parametry te nie mają wpływu. W tabeli poniżej przedstawiono źródła danych dla poszczególnych parametrów wykorzystanych w modelu.

Tab. 7. Źródła danych wejściowych do modelu w zależności od populacji.

Dane wejściowe	Stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$	Stadium IB-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$	Stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1 (populacja ITT)
Charakterystyka pacjentów w modelu	✓		
Prawdopodobieństwa przejść: <ul style="list-style-type: none"> EF => LR EF => DM EF => zgon LR => zgon 	✓		
<ul style="list-style-type: none"> LR => DM 			✓*

Dane wejściowe	Stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$	Stadium IB-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$	Stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1 (populacja ITT)
Skuteczność komparatorów nieuwzględnionych w CheckMate-816	✓**	✓**	
% pacjentów, którzy przejdą operację			✓
% pacjentów otrzymujących terapię adjuwantową po terapii neoadjuwantowej		✓	
Terapie w czasie LR			✓
Terapie w czasie DM		✓	
Częstość zdarzeń niepożądanych			✓
Użyteczności stanów zdrowia			✓

DM - przerzuty odległe, EF - brak zdarzeń, ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem; LR - nawrót lokoregionalny; PD - progresja choroby; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1; SA - analiza wrażliwości.

* dane dla tego parametru nie pochodzą z publikacji związanej z badaniem CheckMate 816, ale z badania, w którym pacjenci nie byli kwalifikowani w zależności od poziomu PD-L1 (patrz rozdz. 7.2.2.5);

** z powodu braku danych, wartości dla TTLR i TTDM dla adjCT i S pochodzą z porównania pośredniego w subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 1\%$ (patrz rozdz. 7.2.2.10).

7.2.1 Charakterystyka populacji

Do modelu włączani są nowo zdiagnozowani pacjenci z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - w tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tab. 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (pacjenci uwzględnieni w modelu).

Charakterystyka	neoNIVO-CT	neoCT
N	■	■
Mediana wieku	■	■
Wiek ≥ 65 lat	■	■
Mężczyźni	■	■
Region		
Ameryka Północna	■	■
Europa	■	■
Azja	■	■
Pozostałe regiony	■	■
Skala ECOG		
0	■	■
1	■	■
Stadium choroby w momencie rozpoczęcia badania		

Charakterystyka	neoNIVO-CT	neoCT
II	■	■
IIIA	■	■
Typ histologiczny		
płatkonabłonkowy	■	■
niepłatkonabłonkowy	■	■
Palacze		
Obecnie/w przeszłości	■	■
Nigdy	■	■

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

Niektóre wartości w modelu pochodzą z danych dla subpopulacji chorych z resekcyjnym NDRP w stadium IB-IIIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ lub populacji całkowitej z badania CheckMate 816 (populacja ITT), w związku z czym w tabelach poniżej przedstawiono również charakterystykę podstawową dla tych populacji chorych.

Tab. 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IB-IIIA z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

Charakterystyka	neoNIVO-CT	neoCT
N	■	■
Mediana wieku	■	■
Wiek ≥ 65 lat	■	■
Mężczyźni	■	■
Region		
Ameryka północna	■	■
Europa	■	■
Azja	■	■
Pozostałe regiony	■	■
Skala ECOG		
0	■	■
1	■	■
Stadium choroby w momencie rozpoczęcia badania		
IB lub II	■	■
IIIA	■	■
Typ histologiczny		
płatkonabłonkowy	■	■
niepłatkonabłonkowy	■	■
Palacze		
Obecnie/w przeszłości	■	■
Nigdy	■	■

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

Tab. 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z reskcyjnym NDRP w stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1 (populacja ITT z badania CheckMate 816).

Charakterystyka	neoNIVO-CT	neoCT
N	179	179
Mediana wieku	64	65
Wiek ≥ 65 lat	48,0%	53,6%
Mężczyźni	71,5%	70,9%
Region		
Ameryka Północna	22,9%	27,9%
Europa	22,9%	14,0%
Azja	47,5%	51,4%
Pozostałe regiony	6,7%	6,7%
Skala ECOG		
0	69,3%	65,4%
1	30,7%	34,6%
Stadium choroby w momencie rozpoczęcia badania		
IB lub II	36,3%	34,6%
IIIa	63,1%	64,2%
Typ histologiczny		
płatkonabłonkowy	48,6%	53,1%
niepłatkonabłonkowy	51,4%	46,9%
PD-L1		
<1%	43,6%	43,0%
$\geq 1\%$	49,7%	49,7%
1%-49%	28,5%	26,3%
$\geq 50\%$	21,2%	23,5%
NE/nieokreślony	6,7%	7,3%
Pałacze		
Obecnie/w przeszłości	89,4%	88,3%
Nigdy	10,6%	11,2%

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1.

7.2.2 Skuteczność

Ogólne podsumowanie prawdopodobieństw przejść uwzględnionych w modelu oraz źródła danych do analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Podsumowanie danych wejściowych w zakresie skuteczności.

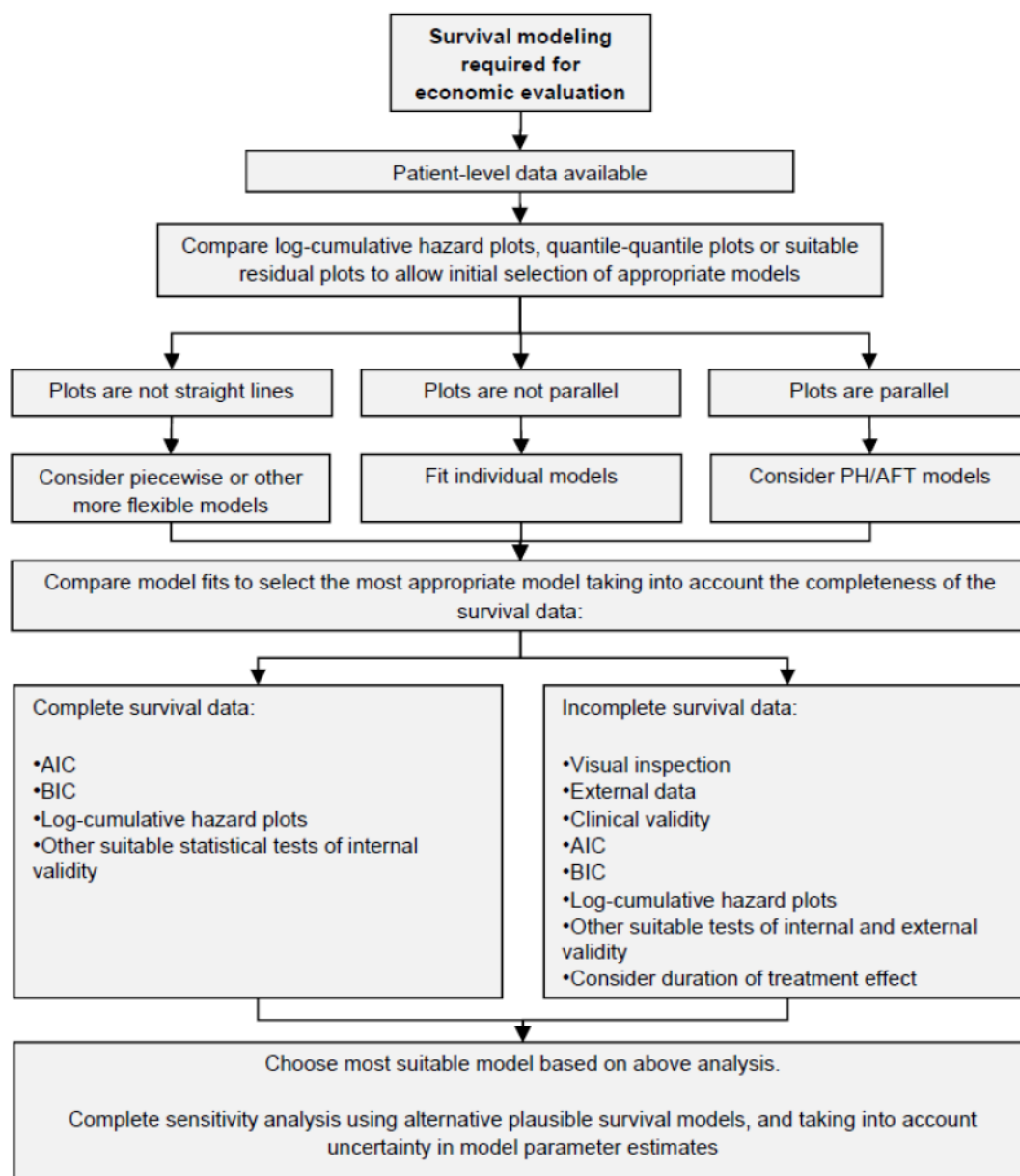
Przejścia		Źródło analizy podstawowej
Od	Do	
EF	LR	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (TTLR)
	DM	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (czas do dowolnej progresji minus TTLR)
	Zgon	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (czas do zgonu); połączone (z dwóch ramion w badaniu CheckMate-816) oszacowanie umieralności dla wszystkich pacjentów w stanie EF
LR	DM	Oszacowania na podstawie danych z badania Chouaid 2018 i opinii ekspertów
	Zgon	Badanie CheckMate-816, IA2, stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$; analiza ryzyka zgonu u pacjentów, u których wystąpił nawrót LR, dane połączone dla obu ramion
DM	Zgon	Jednorazowe LY i QALY obliczone na podstawie wcześniejszych wniosków HTA

DM - przerzuty odległe; EF - stan wolny od zdarzeń; HTA - ocena technologii medycznej; LR - nawrót lokoregionalny; LY - rok życia; QALY - rok życia skorygowany o jakość.

7.2.2.1 Wybór odpowiedniego modelu przeżycia - założenia

Aby zapewnić trafną reprezentację danych klinicznych z badania CheckMate 816 w modelu, przeprowadzono parametryczne modelowanie przeżycia, umożliwiające oszacowanie zależnych od czasu prawdopodobieństw przejść poza okres badania klinicznego. Parametryczne modelowanie przeżycia jest powszechnym podejściem do ekstrapolacji wyników czasu do wystąpienia zdarzenia i jest zalecane przez NICE DSU do analizy wyników przeżycia w ocenie ekonomicznej (Latimer 2013). Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU i rekomendowany przez inne agencje HTA podsumowano na wykresie poniżej (Latimer 2013)

Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU i cytowany przez inne agencje HTA (Latimer 2013).



AFT = model przyspieszonego czasu do niepowodzenia; AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne; PH = model proporcjonalnego hazardu.

Parametryczne modelowanie przeżycia zakłada, że czas do zdarzenia jest zgodny z rozkładem parametrycznym. Zbadano następujące rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniony gamma. Jeżeli żaden z tych rozkładów nie zapewniał stosownego dopasowania, badano bardziej zaawansowane dopasowania, tj. krzywe sklejjane. Właściwości tych rozkładów zostały opisane w Ischak 2013 i można je znaleźć w standardowych podręcznikach dotyczących analizy przeżycia, np. Collett 2003. Obejmują one szeroki zakres możliwych kształtów ryzyk. Proces analityczny obejmuje testowanie różnych potencjalnych rozkładów statystycznych i ocenę dopasowania

danych w obserwowanym okresie i poza nim, aby zapewnić wiarygodną projekcję. Podejście do dopasowywania krzywych opisano w publikacji Ishak 2013, gdzie przedstawiono szczegóły techniczne etapów analiz opisanych poniżej. Proces wyboru najlepiej dopasowanego rozkładu obejmuje zarówno rozważania statystyczne i kliniczne, jak i rozważania oparte na ocenie poziomu dopasowania i wiarygodności wyników. Tak więc, chociaż proces obejmuje osobne etapy, niekoniecznie jest algorytmiczny.

- **Ocena graficzna dopasowania:** dla wszystkich rozkładów zostanie przeprowadzona graficzna ocena dopasowania modelu poprzez porównanie krzywych przeżycia Kaplana-Meiera (KM) z modelowanymi krzywymi przeżycia. Ponadto, dla rozkładów wykładniczego, Weibulla, log-logistycznego i log-normalnego, ocena dopasowania zostanie również przeprowadzona na podstawie wykresów diagnostycznych związanych z każdym z tych rozkładów. Na przykład wykres logarytmu prawdopodobieństw przeżycia względem czasu można wykorzystać do oceny dopasowania modelu wykładniczego; zależność log-ujemnego przeżycia od logarytmu czasu można zastosować w rozkładzie Weibulla, itd. Liniowy wzór na tych wykresach wskazuje, że rozkład może być odpowiedni i odwrotnie, odchylenie od liniowości wskazuje na słabe dopasowanie. Ze względu na parametryczne sformułowanie uogólnionego rozkładu gamma, ocena dopasowania na podstawie wykresów diagnostycznych nie jest możliwa. Podobnie, testy graficzne rozkładu Gompertza są problematyczne, ponieważ nie opierają się wyłącznie na obserwowanych danych, ale także na nieweryfikowalnych założeniach.
- **Dopasowywanie modeli:** równania oparte na rozkładach będą dostosowywane do danych za pomocą oprogramowania flexsurv w R. Krzywe sklepane dostosowywano przy użyciu oprogramowania STPM2 w STATA. Procedura prowadzi do oszacowania skali i kształtu rozkładów i umożliwia skalowanie parametrów do regresji dla predyktorów. W celu określenia najlepszego dopasowania zostanie przeprowadzone porównanie kryterium informacyjnego Akaikiego (AIC) i Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC) (niższe wartości wskazują lepsze dopasowanie). Modele regresji będą dostosowywane przez włączenie leczenia (neoNIVO-CT vs neoCT) jako kategoryjnej zmiennej objaśniającej i w procesie całkowicie stratyfikowanej analizy, w której pojedyncze modele będą dostosowywane dla każdego leczenia.
- **Ocena wiarygodności klinicznej:** modele parametryczne muszą dostarczać dobre dopasowanie w obserwowanym czasie i wiarygodne ekstrapolacje poza nim. Pierwsze kryterium jest oceniane przy pomocy statystyk AIC i BIC oraz wykresów diagnostycznych. Drugie kryterium musi opierać się na klinicznej ocenie wiarygodności ekstrapolacji i może być ocenione poprzez badanie kształtu długoterminowej projekcji krzywej i opierać się na pomiarach prognozowanej krzywej. Na przykład, oszacowanie mediany/średniej czasu do zdarzenia lub 3-letniego przeżycia może stanowić sposób oceny trafności; oszacowania sprzeczne z powszechnymi przekonaniem wskazują na nieodpowiednie dopasowanie. Aby to ocenić, porównano ekstrapolacje z odpowiednimi krzywymi Kaplana-Meiera z literatury dla pojedynczych punktów końcowych. Poszukiwano również opinii klinicystów w celu określenia zgodności ekstrapolowanych krzywych z opinią ekspertów. Następnie przeżycie całkowite prognozowane w modelu (dla wszystkich ekstrapolacji) porównano z przeżyciem warunkowym opracowanym przy użyciu

dostępnych dowodów (np. metaanaliz badań klinicznych dotyczących leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego oraz danych z rejestrów). Uzyskane informacje wykorzystano do określenia najlepiej dopasowanego modelu parametrycznego, niemniej najlepsze dopasowanie niekoniecznie wskazuje na dobre dopasowanie. Najlepiej dopasowany rozkład może odbiegać od obserwowanych danych lub dostarczać klinicznie niewiarygodne długoterminowe projekcje. W takiej sytuacji niezbędne może być rozważenie alternatywnych modeli.

Dane wyjściowe ze standardowych parametrycznych modeli przeżycia obejmują:

- wykresy diagnostyczne dla każdego powszechnie stosowanego rozkładu łącznie z wykresami prawdopodobieństwa;
- tabelę podsumowującą szacowane wartości dla dostosowywanych rozkładów łącznie z macierzą wariancji-kowariancji, statystykami dopasowania oraz prognozowaną medianą i długością życia;
- obserwowane i prognozowane wykresy dla każdego dopasowywanego modelu;
- długoterminowe wykresy projekcyjne dla każdego dopasowywanego modelu.

7.2.2.2 Założenie o wyleczeniu

Długoterminowe dowody wskazują, że pacjenci leczeni z powodu operacyjnego NDRP mogą osiągnąć wyleczenie zdefiniowane jako (1) brak ryzyka progresji i (2) brak zwiększonej umieralności związanej z nowotworem w porównaniu z populacją w tym samym wieku i tej samej płci. Zasadniczo włączenie wyleczenia w modelu opierało się na 3 filarach:

- **Dowody empiryczne**, tj. opublikowane dane z badań klinicznych wykazujące spadek ryzyka progresji w ciągu 5 lat i dane EFS u pacjentów leczonych neoCT powyżej 5 lat wykazujące „plateau”;
- **Precedens** w postaci włączenia założenia o wyleczeniu we wniosku NICE TA761 (ozymertynib w NDRP po resekcji guza) i stwierdzenia przez NICE, że jego włączenie było odpowiednie;
- **Opinia ekspertów klinicznych**, którzy zgodnie uznali, że założenie o wyleczeniu jest uzasadnione w tym wskazaniu.

Do włączenia wyleczenia w ekstrapolacjach przeżycia można wykorzystać dwie potencjalne metody: podejście „uninformed”, w którym odsetek wyleczonych stanowi dane wyjściowe modelu w oparciu o obserwacje odpowiednich danych z badania klinicznego oraz podejście „informed”, w którym odsetek wyleczonych stanowi dane wejściowe do modelu w oparciu o znane oszacowania długoterminowego przeżycia (Felizzi 2021). Ponieważ w danych KM z badania CheckMate-816 nie obserwowano wyłuszczenia sugerującego wyleczenie, wykluczono wykorzystanie podejścia „uninformed” do uwzględnienia wyleczenia w modelu. W oparciu o długoterminowe obserwacje i opinię eksperta klinicznego uznano, że podejście „informed” jest wykonalne i zastosowano je w modelu.

Implementacja wyleczenia w modelu wykorzystuje 3 kluczowe rodzaje danych wejściowych:

- czas, w którym rozpoczyna się proces wyleczenia,
- okres w jakim następuje wyleczenie,

- odsetek pacjentów osiągających wyleczenie.

Grupa pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia procesu wyleczenia obejmuje chorych w stanie EF, którzy nie doświadczyli jeszcze progresji. W momencie osiągnięcia punktu czasowego, w którym rozpoczyna się proces wyleczenia, wyleczenie jest zastosowane przy użyciu stałej wartości w elastycznym okresie czasu (przy określonej wartości obliczonej jako funkcja czasu i odsetka wyleczeń) do osiągnięcia odsetka wyleczenia. Takie same parametry wyleczenia zastosowano do każdej terapii rozważanej w modelu, ale rzeczywisty odsetek wyleczonych będzie zróżnicowany w zależności od leczenia, ponieważ:

- odsetek wyleczeń jest stosowany wobec pacjentów będących obecnie w EF;
- EF jest zróżnicowane w zależności od terapii.

Parametry wyleczenia w analizie podstawowej opisujące wyleczenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 12. Parametry wyleczenia w analizie podstawowej.

Parametr	Dane wejściowe
Czas, w którym rozpoczyna się proces wyleczenia	5 lat
Czas od rozpoczęcia do zakończenia procesu wyleczenia	2 lata
Odsetek pacjentów wyleczonych w momencie zakończenia procesu wyleczenia	95%

Skróty: EFS = przeżycie wolne od progresji

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie zastosowano założenia o wyleczeniu.

7.2.2.3 Czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR)

Obserwowane dane w badaniu CheckMate 816

Oszacowania dla prawdopodobieństw przejść opisujących czas do nawrotu lokoregionalnego (TTLR) opierają się na danych zebranych w badaniu CheckMate-816 dla subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. [REDACTED]

[REDACTED] Podsumowanie obserwacji i opracowane krzywe KM przedstawiono odpowiednio w tabeli i na rysunku poniżej.

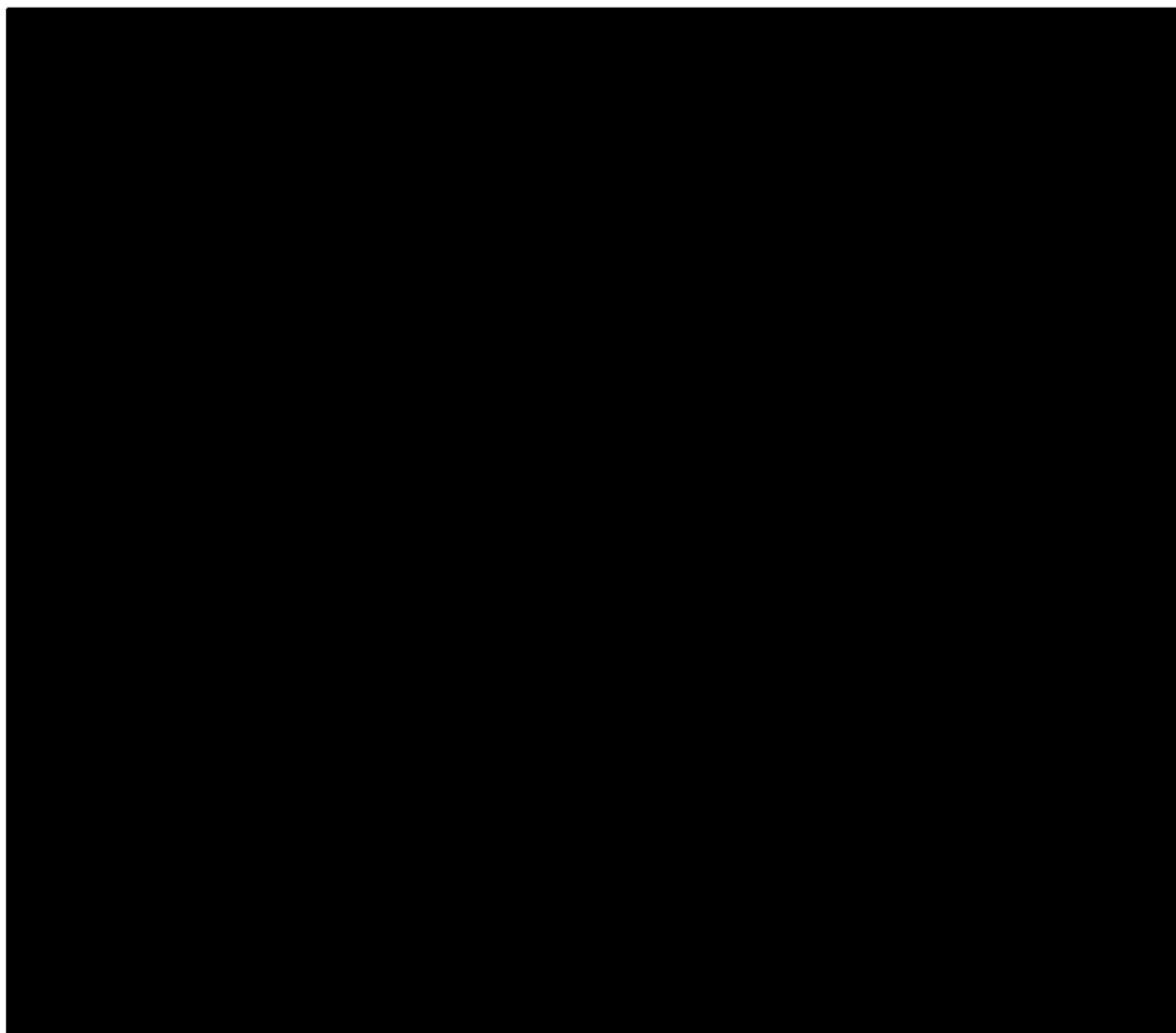
Tab. 13. TTLR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).

	neoNIVO-CT	neoCT
N	81	86
Zdarzenia (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana w miesiącach (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]

	neoNIVO-CT	neoCT
HR (95% CI)		

CI = przedział ufności; HR = hazard względny; NE = nie można oszacować.

Ryc. 3. TTLR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



chemo - chemioterapia; CI - przedział ufności; HR - hazard względny; NIVO - nivolumab.

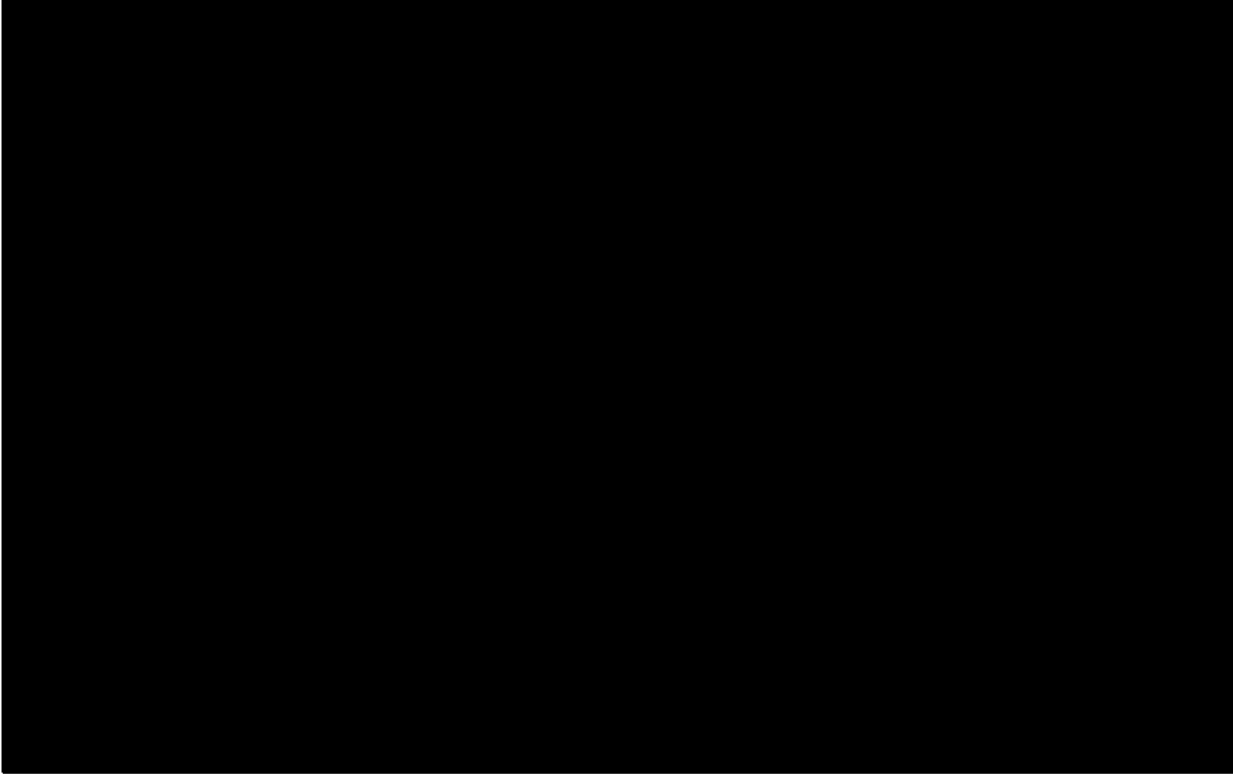
Testy statystyczne sugerowały, że zarówno założenie przyspieszonego czasu niepowodzenia (AFT), jak i założenie proporcjonalności ryzyk (PH) utrzymują się między dwoma ramionami leczenia, dlatego rekomendowane było wspólne dostosowywanie rozkładów z predyktorem w postaci ramienia leczenia.

Dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816

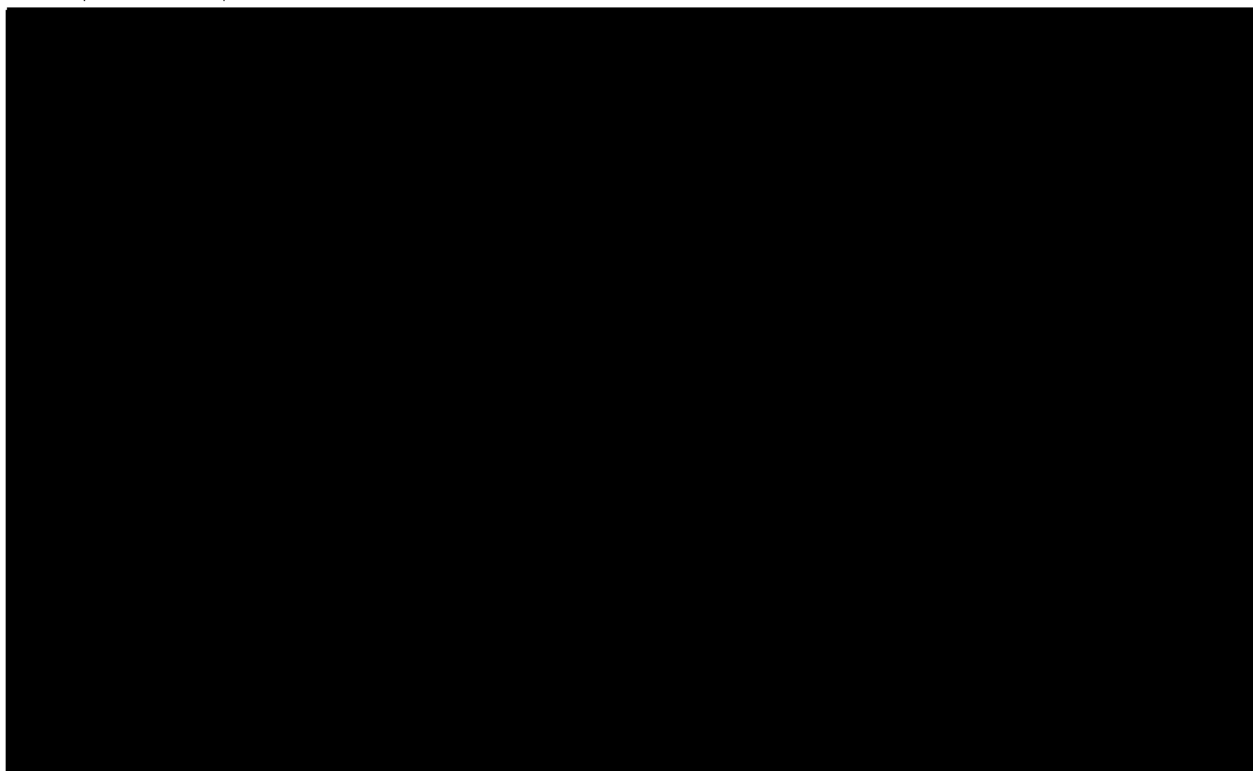
Ze względu na spełnienie założenia PH stwierdzono, że wspólne dostosowywanie krzywych dostarczy najlepsze dopasowanie do danych. Krótkoterminowe projekcje standardowych funkcji parametrycznych przedstawiono na rysunkach poniżej, odpowiednio dla ramion neoNIVO-CT i neoCT. Statystyki dotyczące dopasowania rozkładów przedstawiono w tabeli

pod rysunkami. W przypadku rozkładu uogólnionego gamma występowały problemy ze zbieżnością, dlatego też rozkład ten wykluczono z analizy.

Ryc. 4. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)



Ryc. 5. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Tab. 14. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).

Rozkład*	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla (PH)	████	████
Gompertza	████	████
Log-logistyczny	████	████
Log-normalny	████	████
Gamma	████	████

Skróty: AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne

* nie rozpatrywano rozkładu uogólnionego gamma z powodu problemów ze zbieżnością.

Uznano, że wszystkie krzywe są stosunkowo dobrze dopasowane do danych KM w okresie trwania badania klinicznego CheckMate 816. W oparciu o AIC i BIC, za najlepiej dopasowane uznano rozkłady **Gompertza** i **log-normalny**.

Długoterminowe ekstrapolacje i porównanie z danymi zewnętrznymi

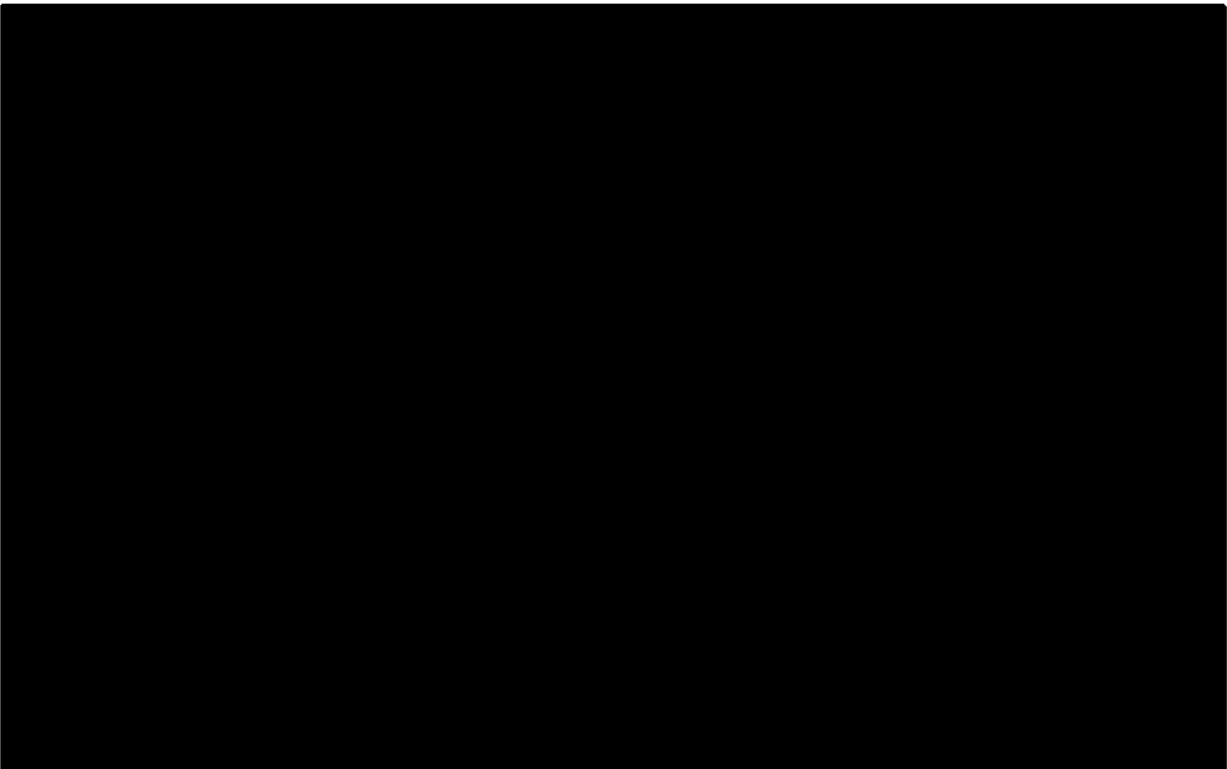
Długoterminowe ekstrapolacje w porównaniu z danymi KM dla ramienia neoNIVO-CT oraz neoCT przedstawiono na rysunkach poniżej. W tabelach pod rysunkami przedstawiono

medianę i średnią TTLR dla wszystkich rozkładów oraz odsetki pacjentów bez LR w roku 1, 3, 5, 10, 20 i 30 dla ramion neoNIVO-CT i neoCT.

Ryc. 6. TTLR: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-III A, PD-L1 $\geq 1\%$).



Ryc. 7. TTLR: długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-III A, PD-L1 $\geq 1\%$).



Tab. 15. TTLR: przewidywana mediana, średnia i wartości w poszczególnych punktach czasowych (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█	█	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	█	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████	████	████

Tab. 16. TTLR: przewidywana mediana, średnia i kolejne punkty czasowe (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█	█	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	█	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████	████	████

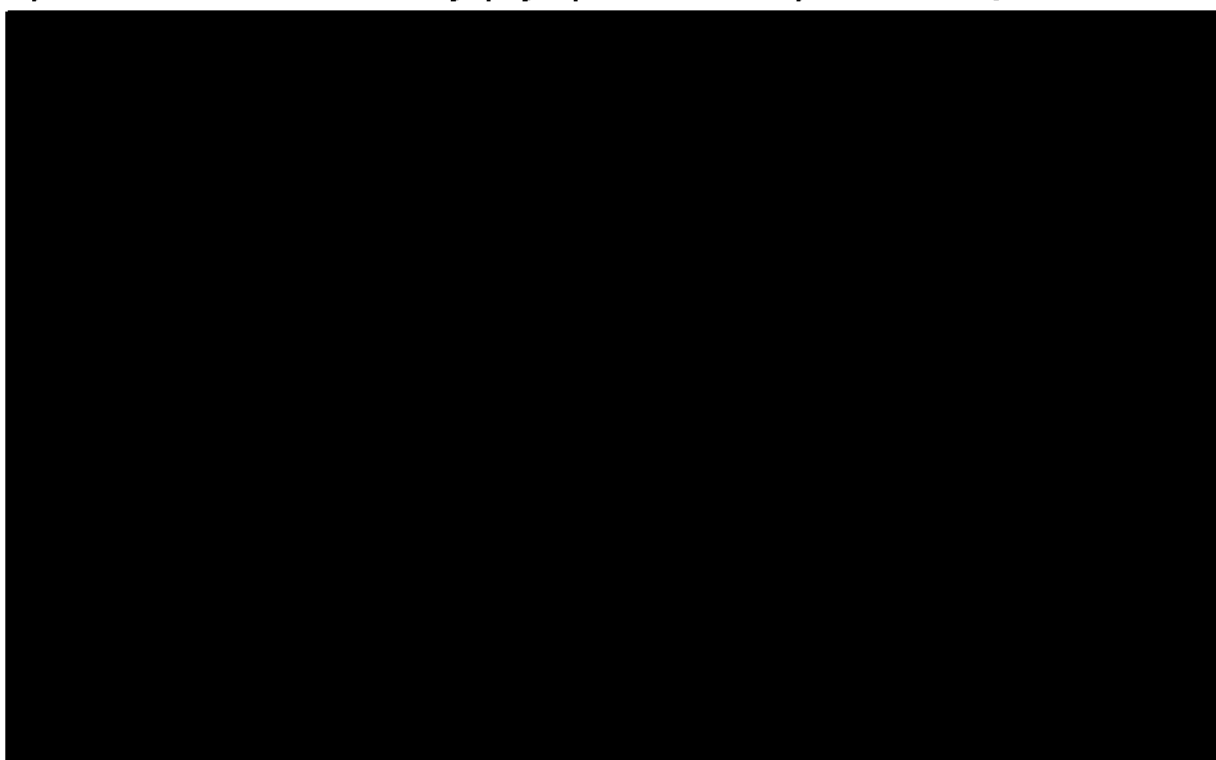
Skrót: NE = nie można oszacować.

Jak wskazano wcześniej, wszystkie testowane ekstrapolacje były dobrze dopasowane do danych w okresie trwania badania. Jednak w długiej perspektywie, w ogonach poszczególnych ekstrapolacji obserwowano istotne rozbieżności. Na przykład w 20 roku w ramieniu neoCT przewidywane przeżycie na podstawie rozkładu wykładniczego wyniosło █████ w porównaniu z █████ w rozkładzie Gompertza. Dlatego, aby zapewnić wiarygodne długoterminowe projekcje dla neoCT, oszacowania porównano z zewnętrznymi źródłami. Opublikowane dowody dla TTLR w tej populacji są bardzo ograniczone - zidentyfikowano jedynie 2 zewnętrzne źródła:

- oszacowania TTLR zebrane w ramach meta-analizy NSCLC Collaborative Group z 2014 r. (NSCLC 2014);
- ekstrapolacja w analizie podstawowej wykorzystana w NICE TA761 (ozymertynib w leczeniu adjuwantowym NDRP z mutacją *EGFR* po całkowitej resekcji guza).

Należy zwrócić uwagę, że żadne źródło nie zawierało wyników w zależności od ekspresji PD-L1. Stąd założono, że pacjenci leczeni neoCT będą mieli zbliżoną trajektorię przeżycia bez względu na poziom ekspresji PD-L1. Ponadto, porównanie względem TA761 przeprowadzono pomimo różnicy w populacji pacjentów (w NICE TA761 objęto wszystkich pacjentów z mutacją *EGFR*, podczas gdy pacjenci z mutacją *EGFR* zostali wykluczeni z badania klinicznego CheckMate 816), ze względu na podobną ścieżkę leczenia i brak dostępnych danych ze źródeł obejmujących populację bardziej zbliżoną do populacji z badania klinicznego CheckMate 816.

Ryc. 8. TTLR: dane z badania vs najlepiej dopasowane rozkłady vs dane zewnętrzne.



Skróty: CM816 = CheckMate-816; KM = Kaplan-Meier; NSCLC = niedrobnokomórkowy rak płuca; SOC = leczenie standardowe; TA = ocena technologii

Oszacowania dla TTLR były [redacted] niż obserwowane w meta-analizie NSCLC 2014. Ta rozbieżność wynika głównie z różnicy w stadium choroby w badaniu CheckMate-816 (obejmowało więcej pacjentów w stadium IIIA) w porównaniu z meta-analizą NSCLC 2014 (obejmowała więcej pacjentów w stadium I/II).

Podsumowanie: wybór danych wejściowych dla TTLR

- **Standardowe rozkłady parametryczne** (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza i gamma) zostały dostosowane do danych TTLR zarówno łącznie, jak i niezależnie dla każdego ramienia badania CheckMate-816. Rozkład uogólniony gamma wykluczono z powodu braku zbieżności.
- **Wspólne dostosowanie ekstrapolacji parametrycznej** było rekomendowane w oparciu o testy diagnostyczne.

- **Wizualna inspekcja danych w badaniu** wskazywała na zasadniczo dobre dopasowanie wszystkich testowanych ekstrapolacji. Ocena kryteriów AIC/BIC wskazała, że najlepiej dopasowane są rozkłady **Gompertza i log-normalny**.
- **Porównanie ekstrapolowanych krzywych TTLR z danymi zewnętrznymi** wskazuje, że oba rozkłady, tj. **log-normalny i Gompertza są rozsądnym wyborem**.
- **Ze względu na bardzo płaski ogon w rozkładzie Gompertza (tj. zbyt optymistyczny), w analizie podstawowej zastosowano rozkład log-normalny.**

W związku z powyższym, w analizie podstawowej do opisu TTLR dla pacjentów w stanie EF dla obu ramion w modelu (tj. neoNIVO-CT i neoCT) zastosowano rozkład **log-normalny**, natomiast rozkład Gompertza testowano w analizie wrażliwości.

7.2.2.4 Czas do przerzutów odległych (TTDM)

7.2.2.4.1 Dostępne dane dla TTDM

Obserwowane dane w badaniu CheckMate 816

Obserwowane dane dla czasu do DM (TTDM) z badania klinicznego CheckMate-816 były niedojrzałe ze stosunkowo niewielką liczbą zdarzeń. W subpopulacji chorych w stadium II-III z PD-L1 $\geq 1\%$ łącznie obserwowano [REDACTED]

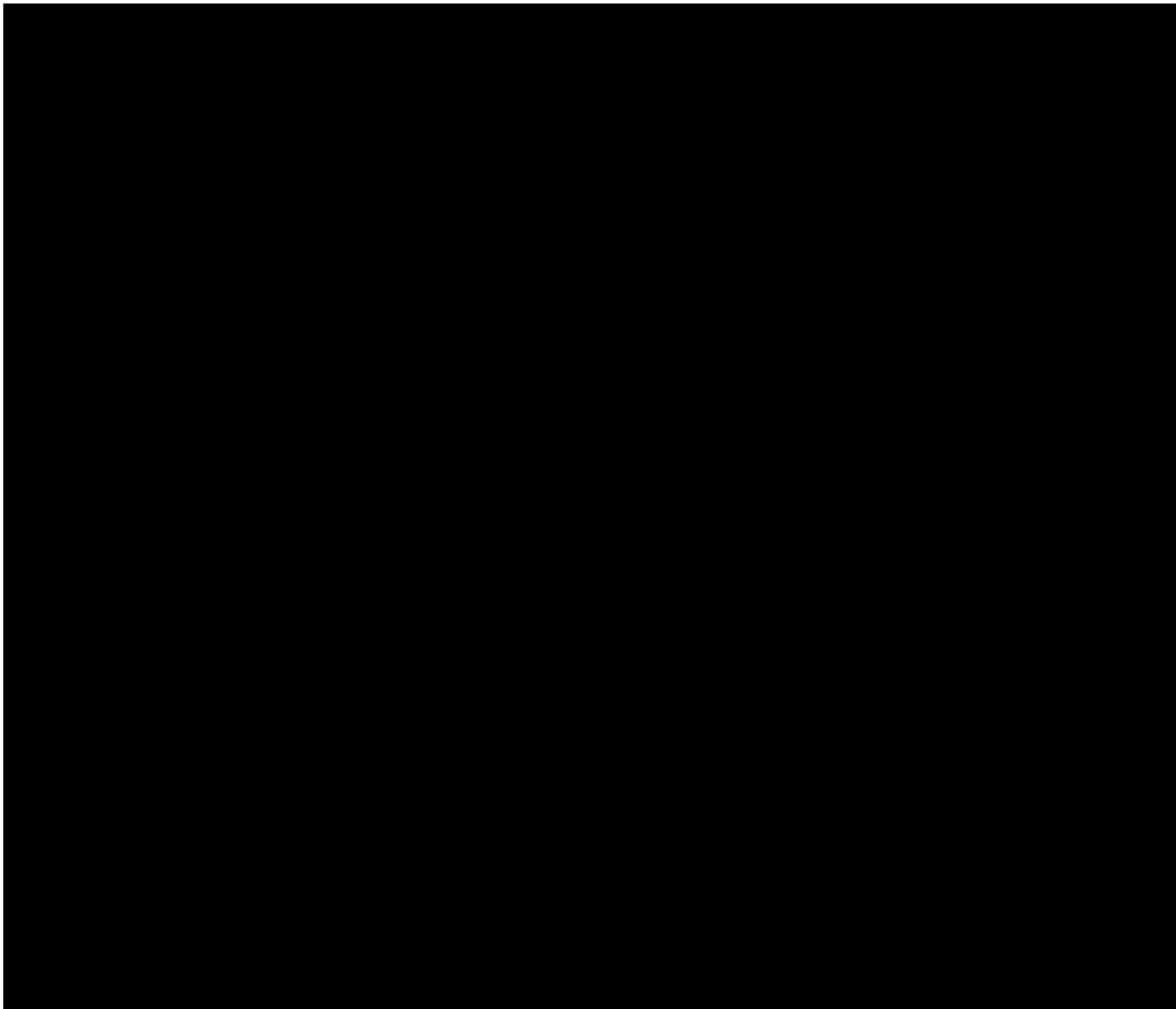
Tab. 17. TTDM: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-III, PD-L1 $\geq 1\%$).

	neoNIVO-CT	neoCT
N	81	86
Zdarzenia (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana w miesiącach (95% CI)	[REDACTED]	[REDACTED]
HR (95% CI)	[REDACTED]	

CI - przedział ufności; HR - hazard względny; NE - nie można oszacować.

Opracowane krzywe KM w grupie neoNIVO-CT i neoCT przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 9. TTDM: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



chemo - chemioterapia; CI - przedział ufności; HR - hazard względny; NIVO - nivolumab.

Niedojrzałe dane TTDM z badania klinicznego CheckMate-816 uniemożliwiły stworzenie wiarygodnych dopasowań parametrycznych i długoterminowych ekstrapolacji. Wobec tego opracowaną krzywą TTDM obliczono jako różnicę między długoterminowymi oszacowaniami czasu do jakiegokolwiek progresji (TTP) i TTLR. Oszacowania czasu do jakiegokolwiek progresji oraz wyprowadzenie ekstrapolacji TTDM przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

7.2.2.4.2 Czas do jakiegokolwiek progresji (TTP)

Obserwowane dane w badaniu CheckMate 816

Oszacowania dla czasu do jakiegokolwiek progresji (TTP) opierały się na danych z badania CheckMate 816 (subpopulacja w stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$). Krzywe dla TTP wyprowadzono z krzywych EFS, cenzurując zdarzenia zgonów. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

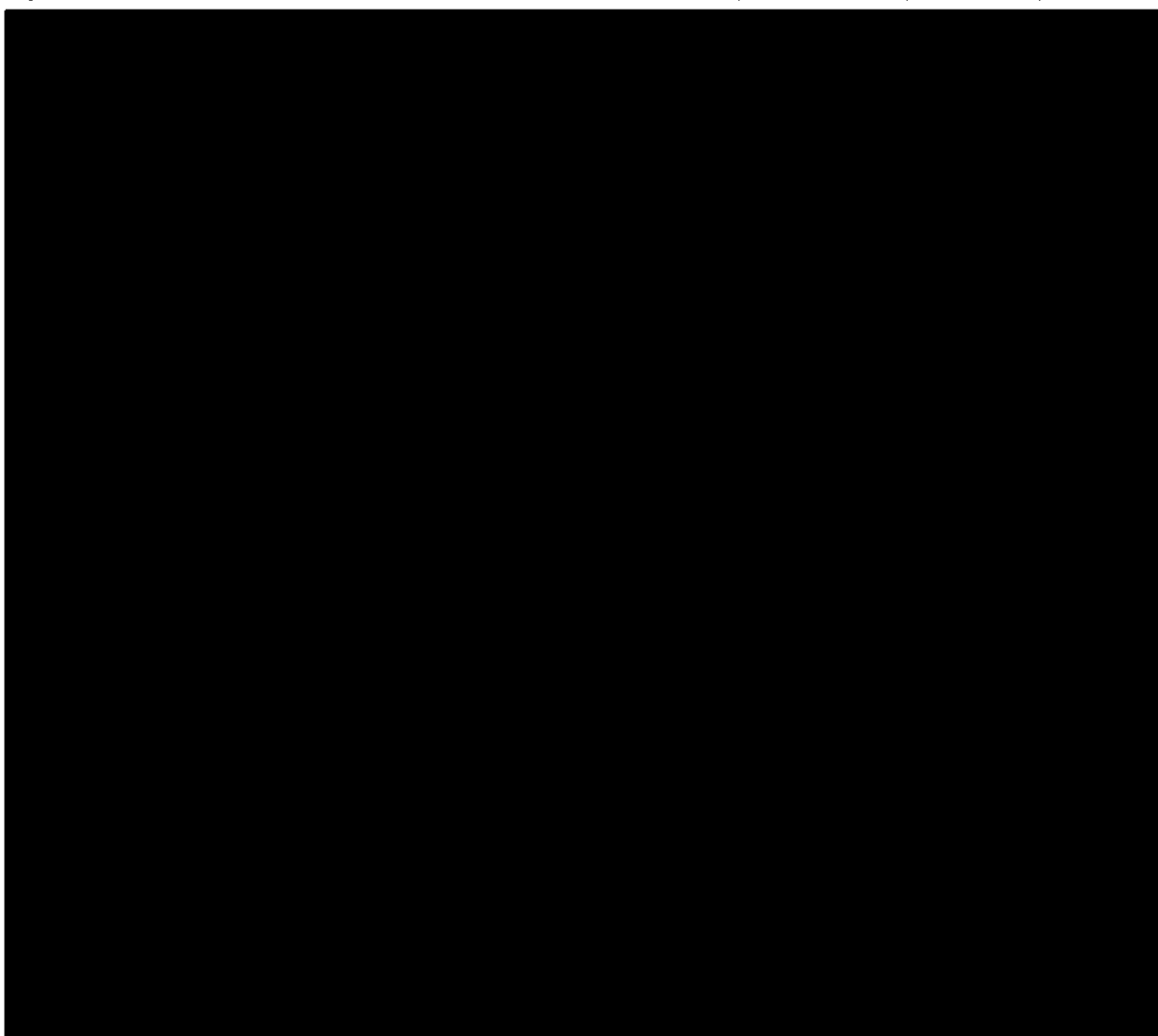
Tab. 18. TTP: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).

	neoNIVO-CT	neoCT
N	81	86
Zdarzenia (%)	████████	████████
Mediana w miesiącach (95% CI)	████████	████████
HR (95% CI)	████████	████████

CI - przedział ufności; HR - hazard względny; NE - nie można oszacować.

Krzywe KM dla TTP w grupie neoNIVO-CT i neoCT przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 10. TTP: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



chemo - chemioterapia; CI - przedział ufności; HR - hazard względny; KM - Kaplan-Meier; NE - nie można oszacować; NIVO - nivolumab

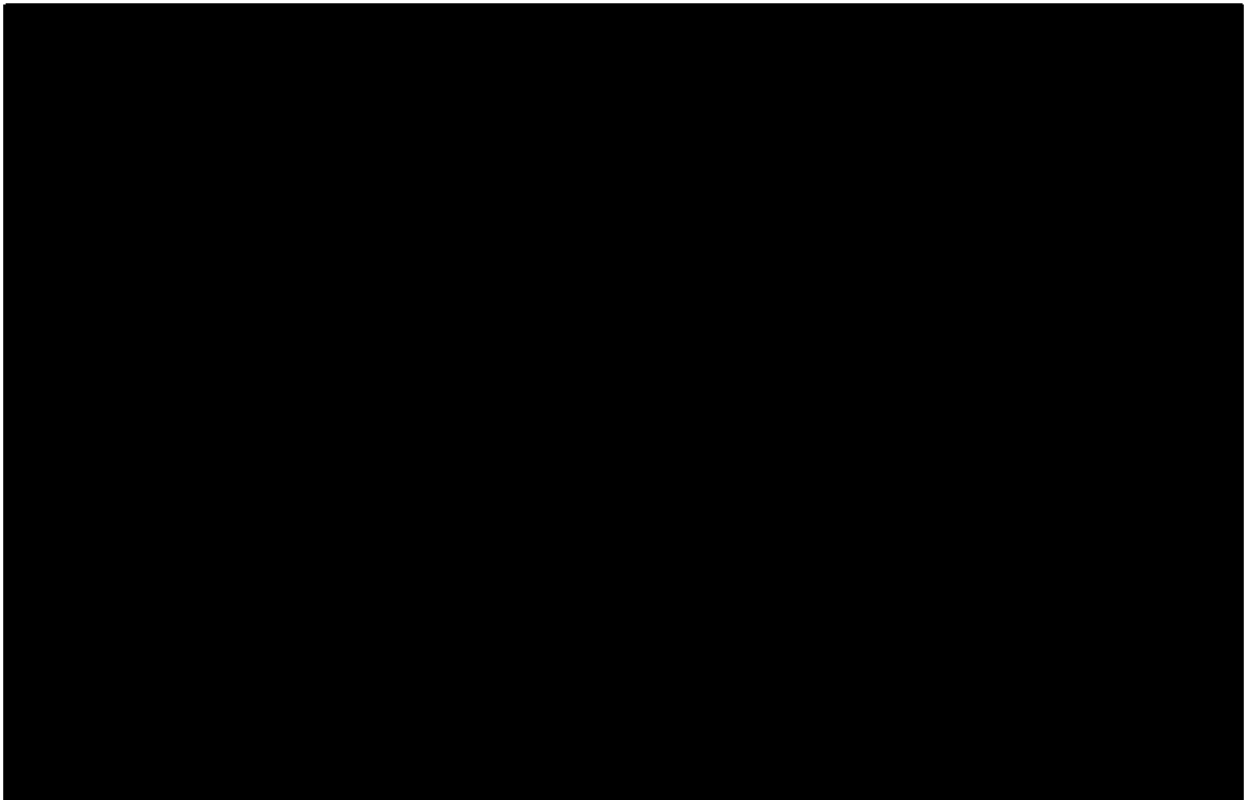
Testy statystyczne sugerowały spełnienie założenia przyspieszonego czasu do niepowodzenia (AFT) oraz założenia proporcjonalności ryzyk (PH), dlatego rekomendowane było użycie

wspólnie dostosowywanych rozkładów z predyktorem w postaci ramienia leczenia do oszacowania czasu do jakiegokolwiek progresji.

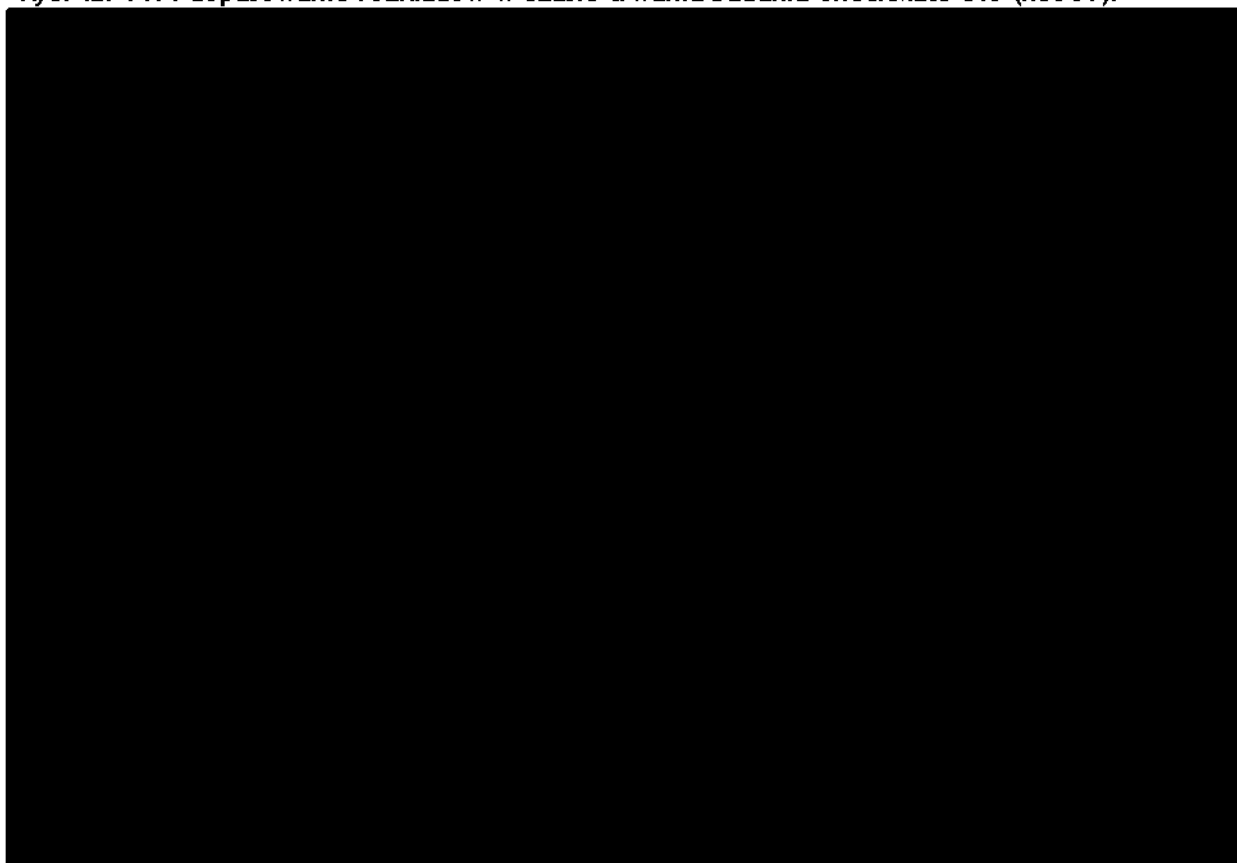
Dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816

Krótkoterminowe projekcje standardowych funkcji parametrycznych przedstawiono na rysunkach poniżej, odpowiednio dla ramion neoNIVO-CT i neoCT. Statystyki dopasowania przedstawiono w tabeli pod rysunkami. Rozkład uogólniony gamma wykluczono z powodu braku zbieżności. Krzywe dostosowywane są wspólnie dla obu grup, stąd takie same statystyki mają zastosowanie do obu ramion.

Ryc. 11. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT).



Ryc. 12. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoCT).



Tab. 19. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816.

Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla (PH)	████	████
Gompertza	████	████
Log-logistyczny	████	████
Log-normalny	████	████
Gamma	████	████

AIC - Kryterium Informacyjne Akaikiego; BIC - Bayesowskie Kryterium Informacyjne.

Większość rozkładów nie była zbyt dobrze dopasowana do krzywej KM w czasie trwania badania, z wyjątkiem rozkładu Gompertza. W oparciu o kryteria AIC i BIC, rozkład **log-normalny** również wydaje się dobrym kandydatem i był badany szerzej.

Długoterminowe ekstrapolacje i porównanie z danymi zewnętrznymi

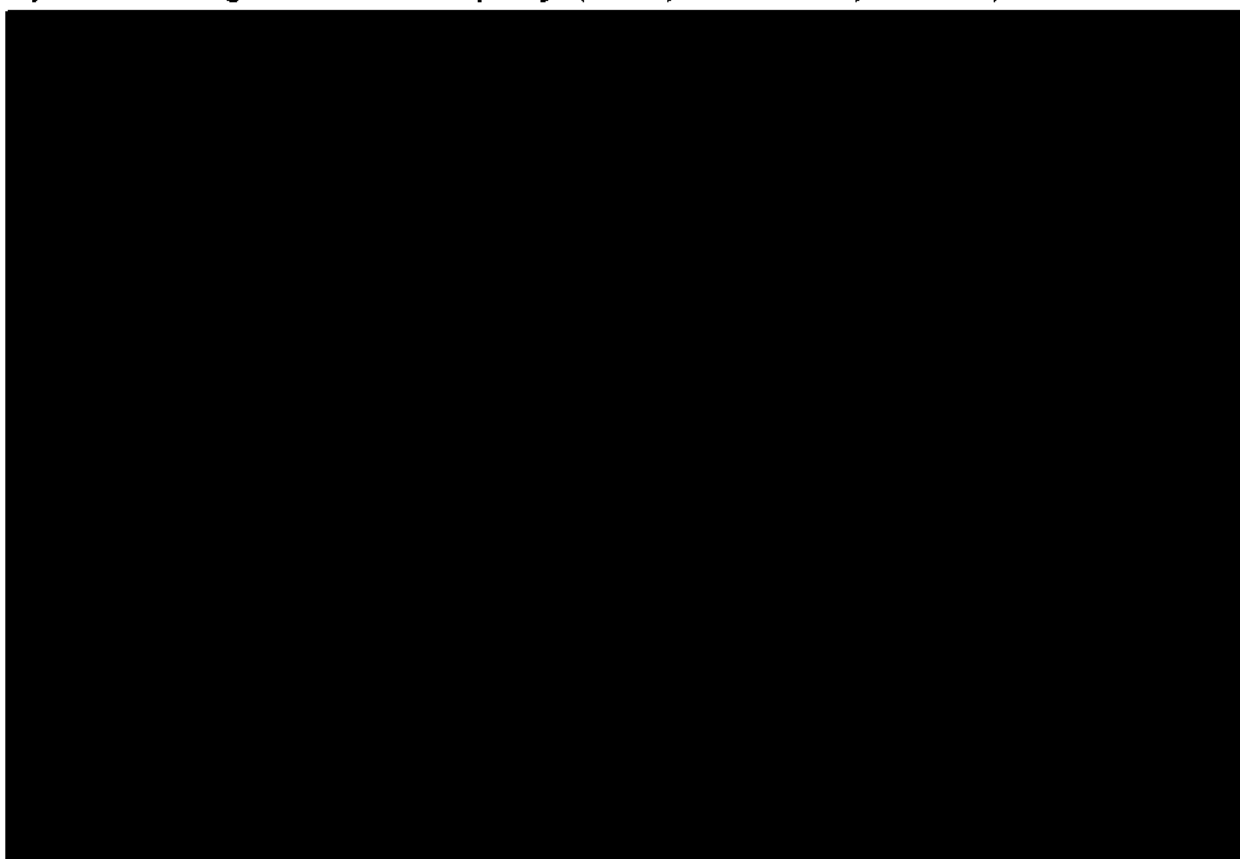
Na rysunkach poniżej przedstawiono długoterminowe ekstrapolacje w porównaniu do danych KM odpowiednio dla ramienia neoNIVO-CT i neoCT. W tabelach pod rysunkami przedstawiono medianę i średnią czasu do jakiegokolwiek progresji (TTP) dla wszystkich rozkładów

oraz odsetek pacjentów w stanie EF w roku 1, 3, 5, 10, 20 i 30 dla ramion neoNIVO-CT i neoCT.

Ryc. 13. TTP: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)



Ryc. 14. TTP: długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Tab. 20. TTP - przewidywana mediana, średnia i EFS w poszczególnych punktach czasowych (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████
Weibulla	████	████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█	█	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	████	█	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	████	████	████	████	████	████	████	████
Gamma	████	████	████	████	████	████	████	████

Tab. 21. TTP - przewidywana mediana, średnia i EFS w poszczególnych punktach czasowych (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	████	████	████	████	████	████	████	████

Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Weibulla	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertza	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■

Skrót: NE = nie można oszacować

Wizualna ocena krzywych TTP wskazuje na słabe dopasowanie obserwowanych i przewidywanych danych w przypadku zastosowania większości rozkładów z wyjątkiem rozkładu Gompertza. W oparciu o ocenę statystyczną, dostosowywane wspólnie rozkłady log-normalny i Gompertza charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do obserwowanego czasu do dowolnej progresji. Jednak w długim horyzoncie obserwowano istotne różnice w ogonach dla każdej ekstrapolacji.

Biorąc pod uwagę brak literatury, w której raportowano by konkretnie czas do progresji oraz, że czas do jakiegokolwiek progresji reprezentuje podzbiór efektów zdrowotnych EFS (tj. wszystkie zdarzenia progresji z wyłączeniem zgonu), przeprowadzono porównanie ekstrapolacji TTP z oszacowaniami EFS dostępnymi ze źródeł zewnętrznych w celu wsparcia procesu selekcji rozkładów wiarygodnych klinicznie dla czasu do progresji. Ponieważ wykluczono zgony, porównanie ma na celu uzyskanie rozkładu nieco bardziej optymistycznego niż zewnętrzne dane EFS, tj. oszacowania przeżycia TTP, które mieszczą się poniżej krzywych EFS pochodzących z zewnętrznych źródeł (tj. TTP + liczba zgonów), można uznać za nieprawdopodobnie pesymistyczne. W drugiej analizie okresowej badania CheckMate 816 u chorych w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$ ■■■■■ chorych w grupie neoCT doświadczyło progresji, natomiast pozostałe ■■■■■ - zmarło. Liczbę tę można rozumieć jako pomocniczy punkt odniesienia przy ocenie, jak bardzo ekstrapolacja TTP może odbiegać od zewnętrznych danych EFS. Innymi słowy, w populacji dopasowanej pod względem wieku i stopnia zaawansowania można by oczekiwać rozbieżności bliskiej ■■■■■ przy czym odsetek ten może by odpowiednio niższy w przypadku populacji młodszej/z niższym stopniem zaawansowania choroby lub wyższy w przypadku populacji starszej/bardziej zaawansowanej.

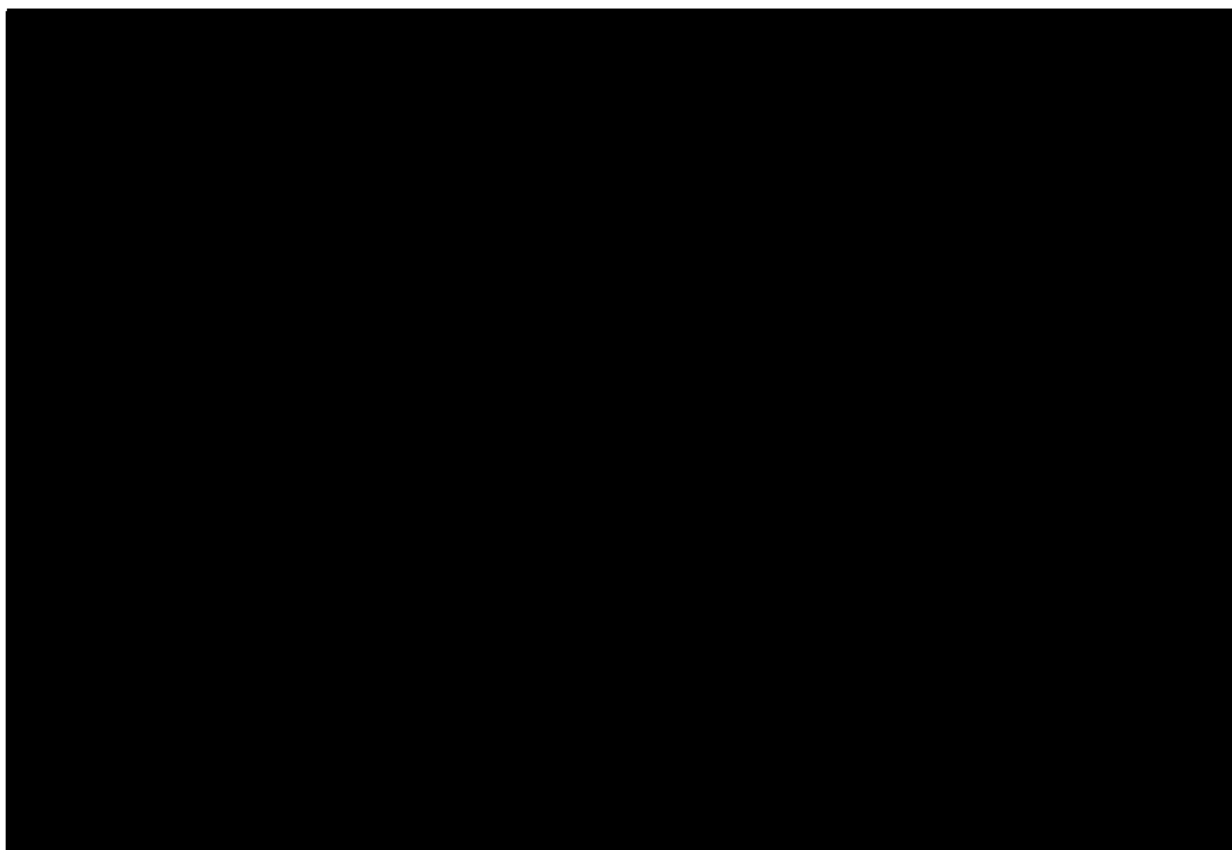
Projekcje TTP porównano z kilkoma zewnętrznymi źródłami danych, w tym:

- meta-analizę NSCLC Collaborative Group przeprowadzoną w 2014 r. (NSCLC 2014);
- meta-analizę na poziomie pacjenta przeprowadzoną przez Bristol Myers Squibb (BMS 2021a);
- badanie US Oncology (BMS 2021b).

Dodatkowo, opracowano kolejną krzywą w oparciu o dwa wybrane badania uwzględnione w meta-analizach (Pless 2015, Felip 2010) z okresem obserwacji trwającym do 5 lat, którą wazono, aby odzwierciedlić rozkład stadiów choroby w badaniu CheckMate-816. Jedno z

badań (Pless 2015) było randomizowanym badaniem klinicznym III fazy, do którego włączono 232 pacjentów w stadium IIIA NDRP i przypisano losowo do leczenia neoCRT (3 cykle; 100 mg/m² cisplatyny i 85 mg/m² docetakselu) lub neoCT. Drugie badanie (Felip 2010) było badaniem klinicznym III fazy obejmującym 624 pacjentów w stadium IA, IB, lub II NDRP, przypisanych losowo do samej operacji (212 pacjentów), 3 cykli przedoperacyjnego leczenia paklitakselem-karboplatyną, po których przeprowadzano operację (201 pacjentów) lub do leczenia operacyjnego, po którym następowały 3 cykle leczenia adjuwantowego paklitakselem/karboplatyną (211 pacjentów). Konstruowana krzywa EFS została opracowana przez ważenie krzywych EFS z badania Felip 2010 (stadium I-II) i Pless 2015 (stadium III) w oparciu o rozkład stadiów z charakterystyki podstawowej z badania CheckMate-816 (35,7% stadium I-II i 64,3% stadium III). Krzywe pochodzące ze źródeł zewnętrznych wraz z najlepiej dopasowanymi rozkładami przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 15. TTP: ekstrapolacje vs dane zewnętrzne (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Dane z meta-analizy NSCLC 2014 i BMS 2021a sugerują, że [redacted], podczas gdy dane EFS na podstawie BMS 2021b są [redacted]. W oparciu o krzywą skonstruowaną na podstawie danych z badań Pless 2015/Felip 2010, [redacted]. Szeroki zakres oszacowań można częściowo wyjaśnić różnicami w populacji włączonej do każdego badania. Jeśli chodzi o walidację zewnętrzną, badanie Pless 2015/Felip 2010 uznano za najbardziej odpowiednie, biorąc pod uwagę dopasowanie rozkładu stadiów do badania CheckMate-816; metaanaliza BMS 2021a zawiera pacjentów znacznie młodszych niż pacjenci w stadium II-IIIa

z PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate 816 (55 vs 63,8 lat), co daje bardziej optymistyczne oszacowanie EFS.

Przy zastosowaniu krzywej Pless/Felip jako punktu odniesienia, rozkład wykładniczy, Weibulla i gamma wydają się być nadmiernie pesymistyczne w długim horyzoncie, biorąc pod uwagę, że wszystkie są poniżej różnych prognoz EFS w perspektywie 8 lat. Dlatego brakuje im wiarygodności klinicznej i nie nadają się do ekstrapolacji TTP. Dane 5-letnie sugerują, że odpowiedni rozkład oszacowałby TTP na poziomie wyższym niż █████ (5-letnie EFS z metaanalizy BMS 2021a). Jednak w tym momencie jedynie rozkłady log-normalny i Gompertza były bardziej optymistyczne niż dane z metaanalizy BMS 2021a, co sugeruje, że inne rozkłady były prawdopodobnie zbyt pesymistyczne.

Różnice między najlepiej dopasowanymi rozkładami TTP (tj. Gompertza i log-normalny) a ekstrapolacjami EFS podsumowano w tabeli poniżej; różnica między wiarygodnym oszacowaniem TTP a zewnętrznym EFS powinna wynosić około █████ zdarzeń EFS, które stanowiły zgony w grupie neoCT w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.

Tab. 22. EFS: porównanie wyników w poszczególnych punktach czasowych vs dane zewnętrzne.

Rozkład	Zewnętrzne źródło EFS	Bezwzględne EFS (%)					Średnia
		1 rok	2 lata	3 lata	5 lat	7 lat	
Log-normalny	NSCLC 2014	████	████	████	████	████	████
	BMS 2021a	████	████	████	████	████	████
	Felip/Pless EFS	████	████	████	████	██	████
	BMS 2021b	████	████	████	████	████	████
Gompertza	NSCLC 2014	████	████	████	████	████	████
	BMS 2021a	████	████	████	████	████	████
	Felip/Pless EFS	████	████	████	████	██	████
	BMS 2021b	████	████	████	████	████	████

Różnice pomiędzy ekstrapolacjami TTP na podstawie danych dla wnioskowanego wskazania a danymi zewnętrznymi wykazują oczekiwane tendencje. W szczególności, ponieważ do metaanalizy NSCLC 2014 włączono pacjentów z chorobą we wcześniejszym stadium niż do badania CheckMate-816, a do metaanalizy BMS 2021a włączono młodszych pacjentów niż do badania CheckMate-816, prawdopodobne jest, że obie różnice w populacji pacjentów spowodują niższy odsetek zgonów wśród zdarzeń EFS. Wśród badań, które dobrze pasowały do populacji CheckMate-816 pod względem wieku i rozkładu stopnia zaawansowania, średnia różnica między ekstrapolacją a danymi zewnętrznymi w okresie dostępności danych (7 lat w przypadku BMS 2021b; 5 lat w przypadku krzywej Felip/Pless) była bliska █████ czego można by się spodziewać na podstawie danych CheckMate-816, przy czym rozkład log-normalny był bliższy oczekiwanej różnicy. W związku z powyższym, w analizie podstawowej wybrano

rozkład log-normalny, natomiast rozkład Gompertza testowano w ramach analizy wrażliwości.

Podsumowanie: wybór danych wejściowych do modelu

- **Standardowe rozkłady parametryczne** (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony gamma i gamma) były dopasowane do danych dla TTP, zarówno w połączeniu, jak i niezależnie dla każdego ramienia badania CheckMate-816.
- **Wspólne dostosowanie ekstrapolacji parametrycznej** było rekomendowane w oparciu o testy diagnostyczne.
- **Wizualna ocena danych w obrębie badania** sugerowała, że większość ekstrapolacji nie była dobrze dopasowana, z wyjątkiem rozkładu Gompertza. **Ocena kryteriów AIC/BIC** sugerowała, że rozkład **log-normalny** jest również wiarygodny.
- **Porównanie krzywej TTP** względem danych zewnętrznych sugerowało, że wszystkie rozkłady z wyjątkiem rozkładu log-normalnego i Gompertza były zbyt pesymistyczne, a spośród tych dwóch rozkładów rozkład log-normalny powinien być preferowany, ponieważ różnica pomiędzy ekstrapolacją TTP a danymi zewnętrznymi EFS (dobrze dopasowanymi do populacji z badania CheckMate 816) jest bliska [REDACTED] (odsetek zgonów w grupie neoCT w badaniu CheckMate 816).

W związku z powyższym, w analizie podstawowej w celu opisanie czasu do jakiegokolwiek progresji u pacjentów w stanie EF w grupie neoNIVO-CT i neoCT zastosowano rozkład log-normalny, natomiast rozkład Gompertza testowano w ramach analizy wrażliwości.

7.2.2.4.3 Oszacowanie TTDM

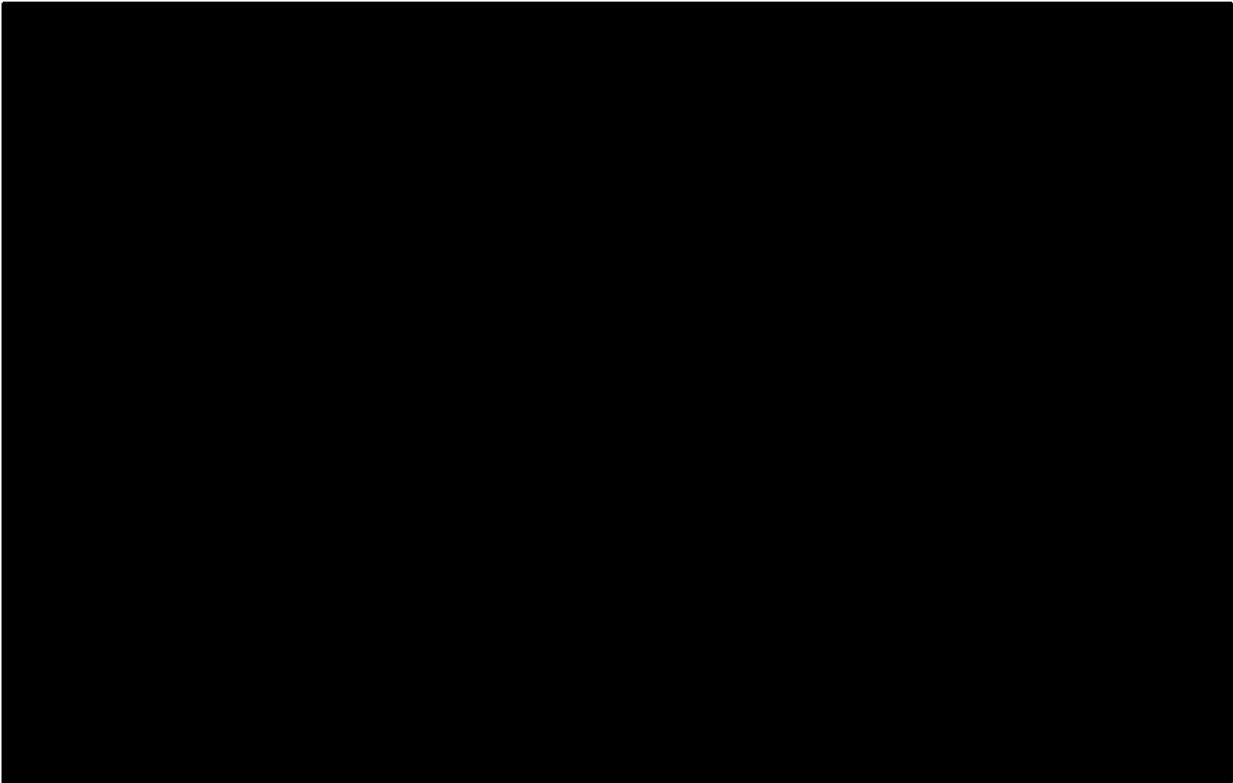
Zamiast bezpośredniego wyboru krzywej TTDM na podstawie niedojrzałych danych z badania CheckMate-816, co spowodowałoby większą niepewność, TTDM wyprowadzono, jako różnicę TTP i TTLR:

$$Ryzyko_{DM} = Ryzyko_{\text{jakakolwiek progresja}} - Ryzyko_{LR}$$

Opisane podejście modelowania zostało uznane za odpowiednie przez kilku ekspertów w zakresie ekonomiki zdrowia i badań efektów zdrowotnych, którzy wyrazili swoją opinię podczas spotkania doradczego.

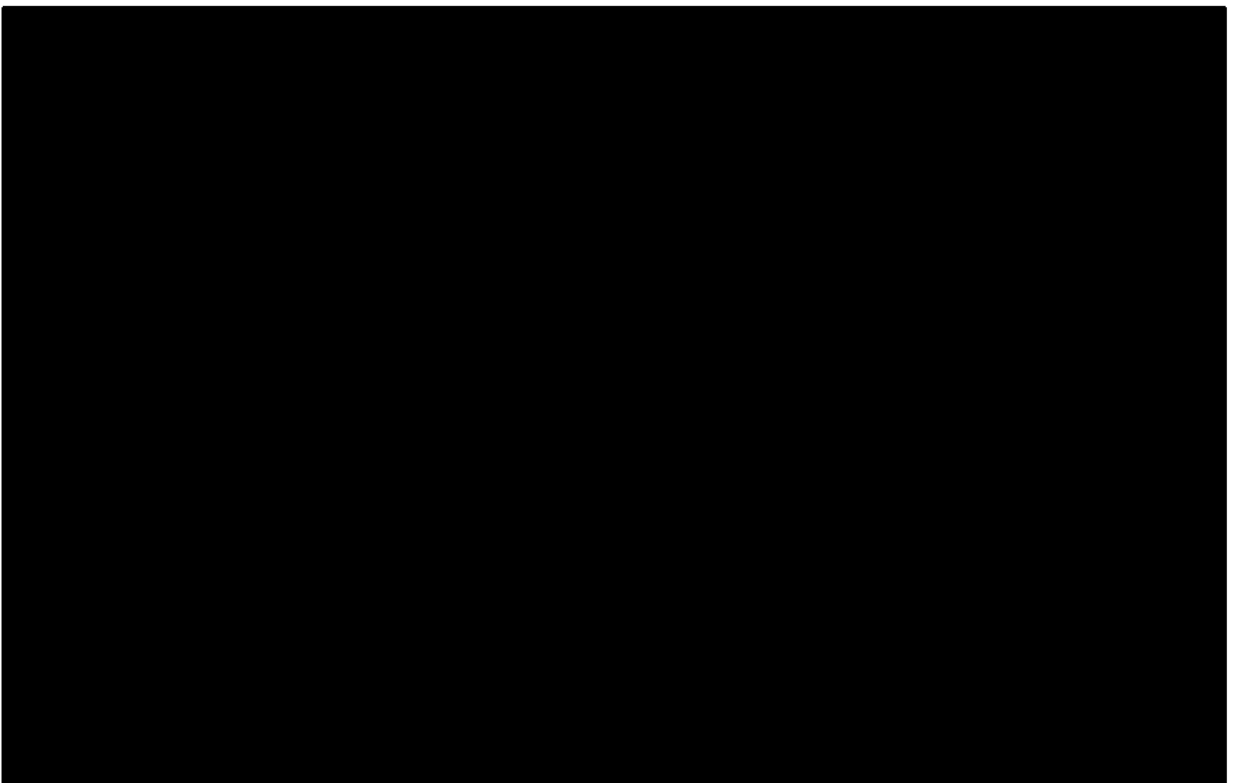
TTP oraz TTLR opisano za pomocą najlepiej dopasowanych i zwalidowanych ekstrapolowanych krzywych. W analizie podstawowej, rozkład log-normalny wybrano dla obu przejść. Na rysunkach poniżej przedstawiono uzyskane długoterminowe oszacowania TTDM, odpowiednio dla ramion neoNIVO-CT i neoCT. Krzywa KM dla TTDM jest generowana przez obliczenie różnicy TTP i TTLR zgodnie z powyższym opisem, co wskazuje na trafność tego podejścia.

Ryc. 16. TTDM: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Skróty: DM = odległy przerzut; KM = Kaplan-Meier; LR = wznowa miejscowa

Ryc. 17. TTDM: Długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Skróty: DM = odległy przerzut; KM = Kaplan-Meier; LR = wznowa miejscowa

7.2.2.5 Przejście ze stanu LR do stanu DM

Protokół badania CheckMate-816 nie wymagał monitorowania pacjentów pod kątem zdarzeń progresji po pierwszej progresji, więc dane do oszacowania prawdopodobieństwa przejść między stanami LR i DM nie były dostępne dla wszystkich pacjentów w grupie ryzyka. Z tego powodu model musiał polegać na zewnętrznych źródłach danych dla tych oszacowań.

Do wypełnienia tej luki zastosowano dane zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego. Do oszacowania częstości, z jaką pacjenci w stanie LR doświadczają DM uznano dane z retrospektywnego badania LuCaBiS (Chouaid 2018) przeprowadzonego w Europie Zachodniej (głównie w Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech), ze względu na to, że obejmowały pacjentów we wczesnym stadium NDRP i dostarczały wyczerpujących obserwacji umożliwiających śledzenie czasu do LR i czasu do DM. Kluczowe dane użyte do oszacowania odsetka przejść z LR do DM opisano w tabeli poniżej.

Tab. 23. Kluczowe dane z badania LuCaBiS wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu LR do DM.

Zmienna	N (%)
Liczebność populacji	831
Pacjenci z nawrotem choroby	272 (32,7%)
Pacjenci z LR	86 (31,6%)
Pacjenci z LR, u których wystąpiła progresja do DM	14 (16,3% pacjentów z LR)
Średni okres obserwacji	26 miesięcy

Skróty: DM = odległy przerzut; LR = wznowa miejscowa

W oparciu o powyższe dane oszacowano, że 16,3% pacjentów z LR doświadcza progresji w ciągu 26 miesięcy, a odsetek ten przekonwertowano na roczne prawdopodobieństwo w wysokości 7,7%, które zastosowano w modelu jako stałe ryzyko. Wiarygodność danych z badania LuCaBiS została następnie oceniona przez klinicystów, którzy jednomyślnie określili oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu LR do DM za [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Sugerowane prawdopodobieństwa i obliczone średnie podsumowano w tabeli poniżej. Środkowy punkt każdego zakresu użyto do obliczenia przeciętnej wartości.

Tab. 24. Oszacowania rocznego prawdopodobieństwa przejścia z LR do DM według KOLs.

Ekspert - region	Szacowane roczne prawdopodobieństwo
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Ekspert - region	Szacowane roczne prawdopodobieństwo
■	■
■	■

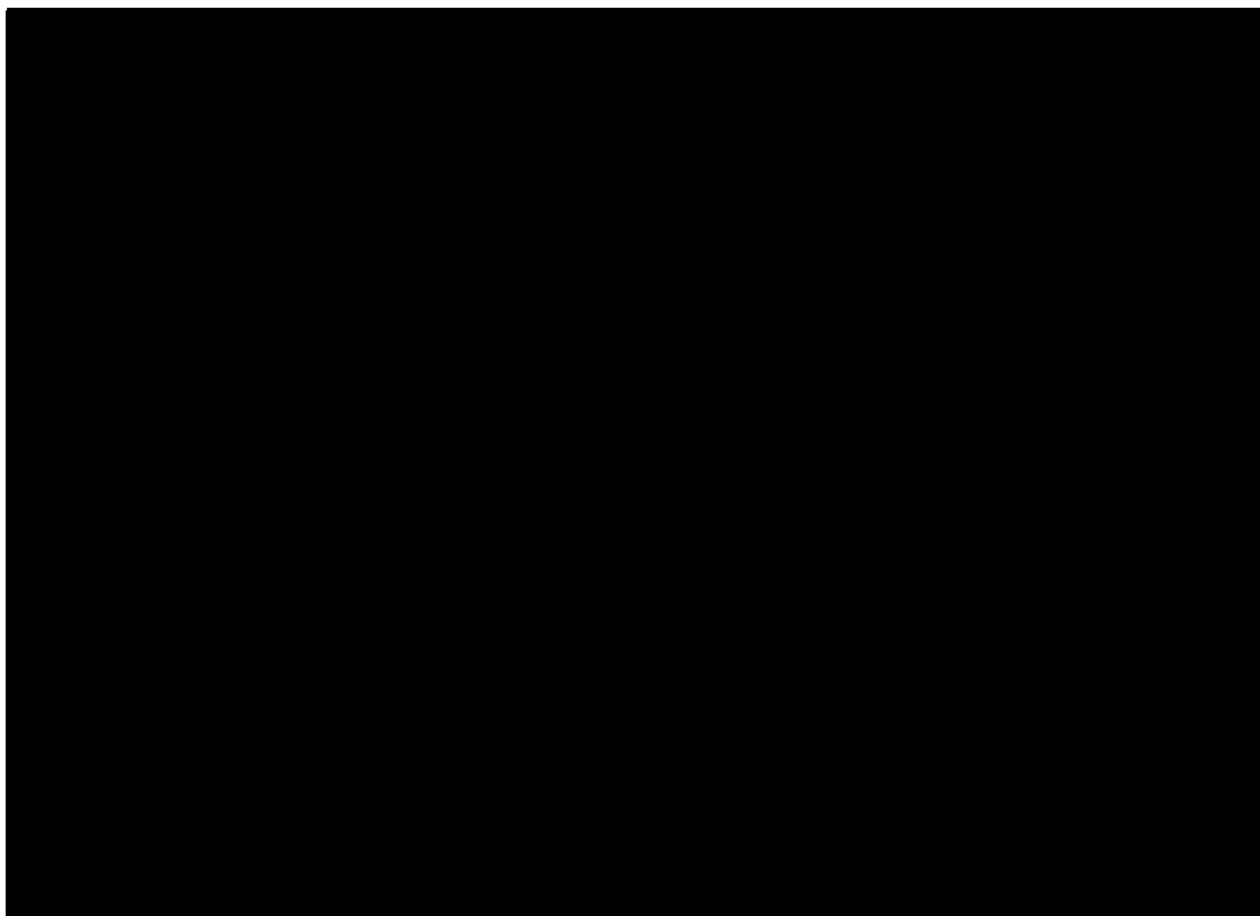
W związku z powyższym, w analizie podstawowej zastosowano roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do stanu DM na poziomie 7,7%, a oszacowana na podstawie opinii ekspertów wartość ■ była testowana w analizie wrażliwości.

7.2.2.6 Umieralność pacjentów w stanie EF

Obserwowane dane w badaniu CheckMate 816

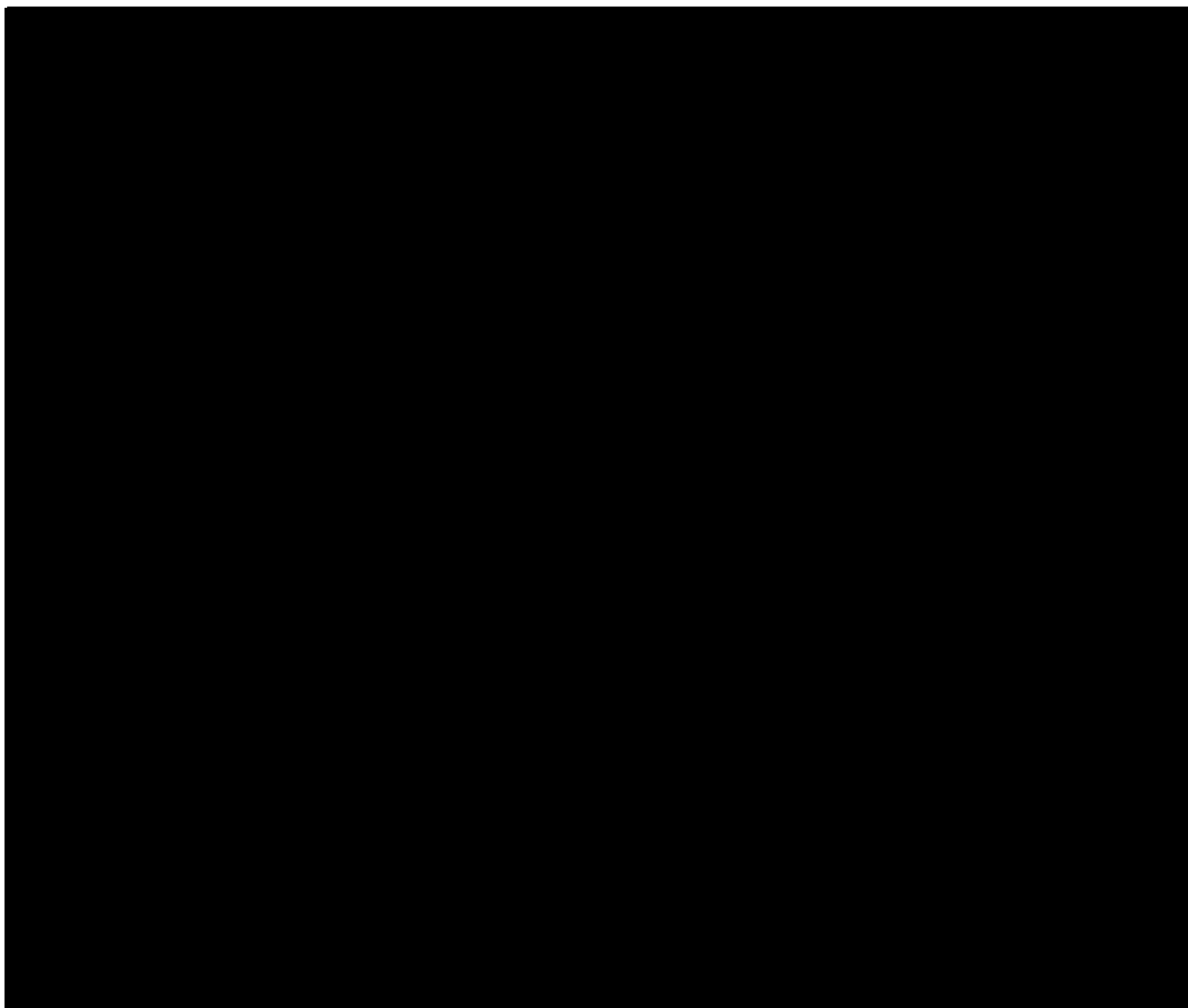
Dane opisujące ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentów w stanie EF były dostępne z badania CheckMate-816 dla wnioskowanego wskazania. Zasadniczo, liczba zgonów przed progresją była niewielka ■. Krzywe KM dla obu terapii nakładały się na siebie przez pierwsze 12 mies., następnie krzywa neoNIVO-CT osiągnęła *plateau* powyżej krzywej neoCT. Jednakże zakresy ufności pokrywały się i zaobserwowano jedynie kilka zdarzeń, co sugerowało brak różnic w umieralności w stanie EF pomiędzy ramionami leczenia. W związku z tym, dane z obu ramion leczenia połączono w celu przeprowadzenia parametrycznych analiz przeżycia. Jest to konserwatywne podejście, ponieważ zakłada brak korzyści w zakresie umieralności zależnej od leczenia neoNIVO-CT, zamiast tego korzyść w zakresie przeżycia wynikająca z leczenia neoNIVO-CT jest pośrednio zaadresowana za pomocą wydłużonego EFS. Krzywą KM dla połączonych danych przedstawiono na rysunku poniżej. Dane te były niedojrzałe - ■ pacjentów było wolnych od zdarzeń w momencie zakończenia okresu obserwacji.

Ryc. 18. Umieralność w stanie EF: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



chemo - chemioterapia; CI - przedział ufności; NIVO - nivolumab.

Ryc. 19. Umieralność w stanie EF: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Skróty: CI = przedział ufności; KM = Kaplan-Meier; NE = nie można oszacować

Dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816

Statystyki dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich dostosowywanych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej. W oparciu o kryteria AIC i BIC, najlepsze dopasowanie do obserwowanych danych dostarczały rozkłady Gompertza i wykładniczy.

Tab. 25. Umieralność pacjentów w stanie EF: statystyki dopasowania (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)

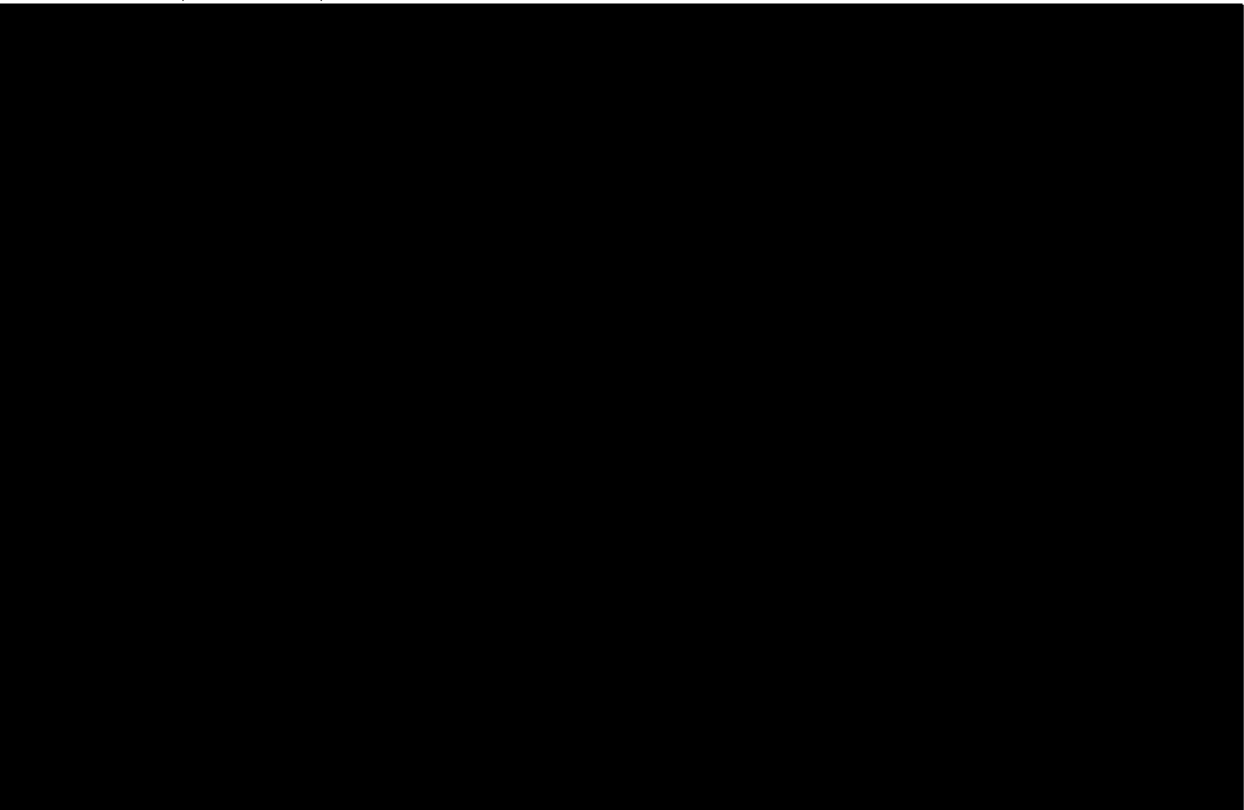
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	■	■
Weibulla(PH)	■	■
Gompertza	■	■
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■

Rozkład	AIC	BIC
Gamma	■	■
Uogólniony gamma	■	■

Skróty: AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne

Wizualna ocena obserwowanych vs przewidywanych krzywych przeżycia, przedstawiona na rysunku poniżej, wykazała dobre dopasowanie wszystkich rozkładów w czasie trwania badania.

Ryc. 20. Umieralność pacjentów w stanie EF: dopasowania w ramach badania (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



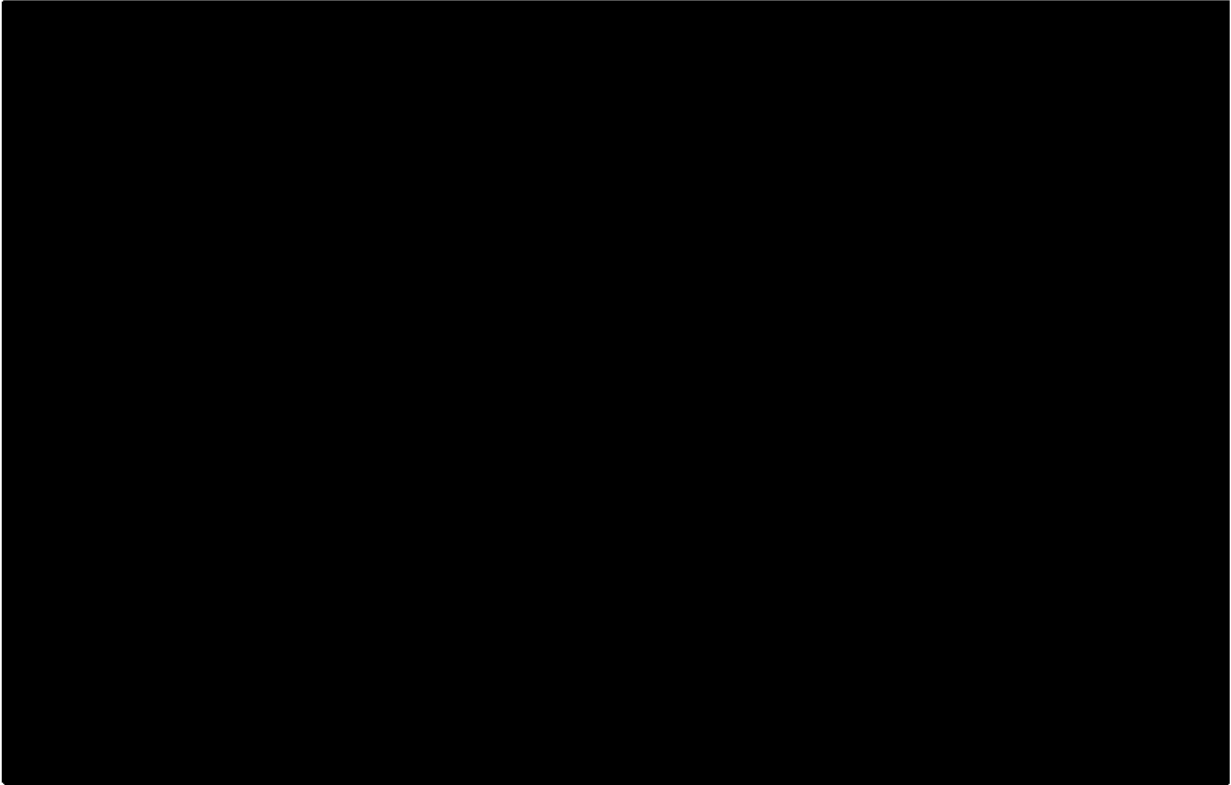
Skróty: KM = Kaplan-Meier.

Długoterminowe ekstrapolacje

Długoterminowe ekstrapolacje dla poszczególnych rozkładów różniły się istotnie - patrz rysunek poniżej.



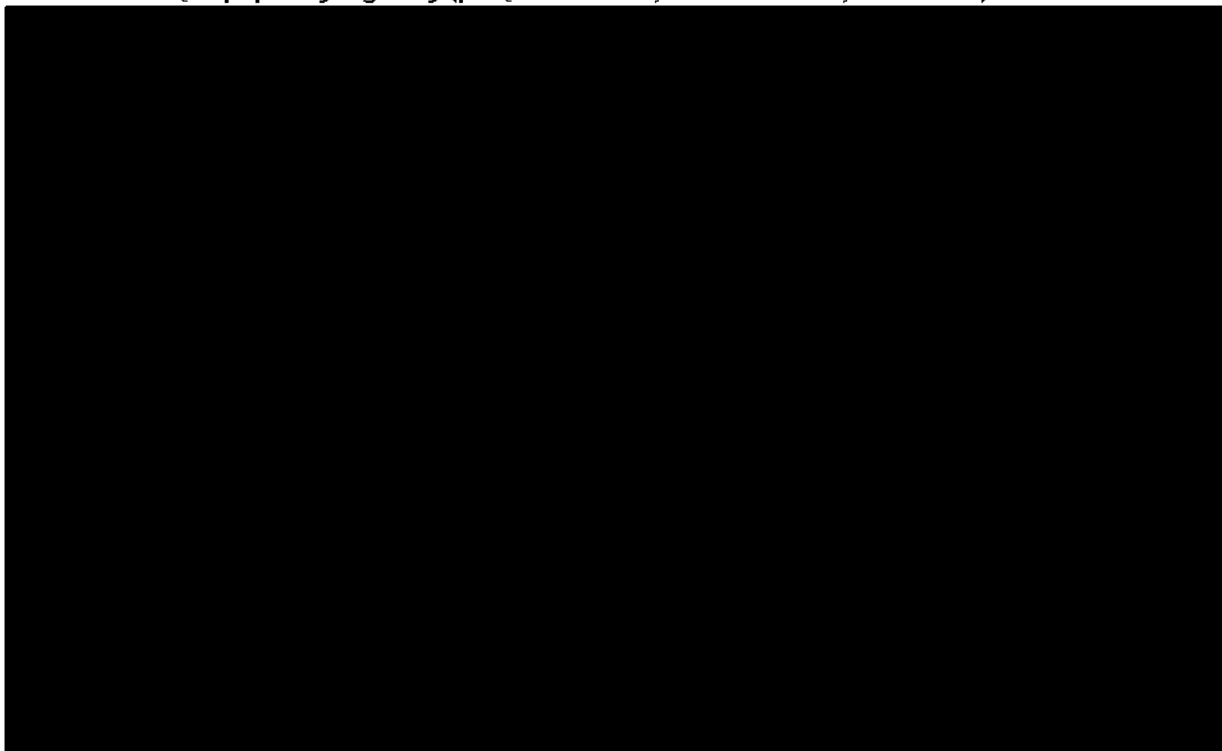
Ryc. 21. Umieralność pacjentów w stanie EF: długoterminowe ekstrapolacje (połączone dane; stadium II-III A, PD-L1 $\geq 1\%$).



Skrót: KM = Kaplan-Meier

Na rysunku poniżej przedstawiono długoterminowe projekcje dla każdego rozkładu ograniczone umieralnością w populacji ogólnej.

Ryc. 22. Umieralność pacjentów w stanie EF: długoterminowe ekstrapolacje ograniczone umieralnością w populacji ogólnej (połączone dane; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



W tabeli poniżej przedstawiono przewidywane mediany i średnie miesiące życia w stanie EF dla wszystkich rozkładów wraz z odsetkami pacjentów w stanie EF w 1, 3, 5, 10, 20 i 30 roku dla połączonej populacji.

Tab. 26. Umieralność pacjentów w stanie EF: prognozowana mediana, średnia i oszacowania w poszczególnych punktach czasowych (połączone dane).

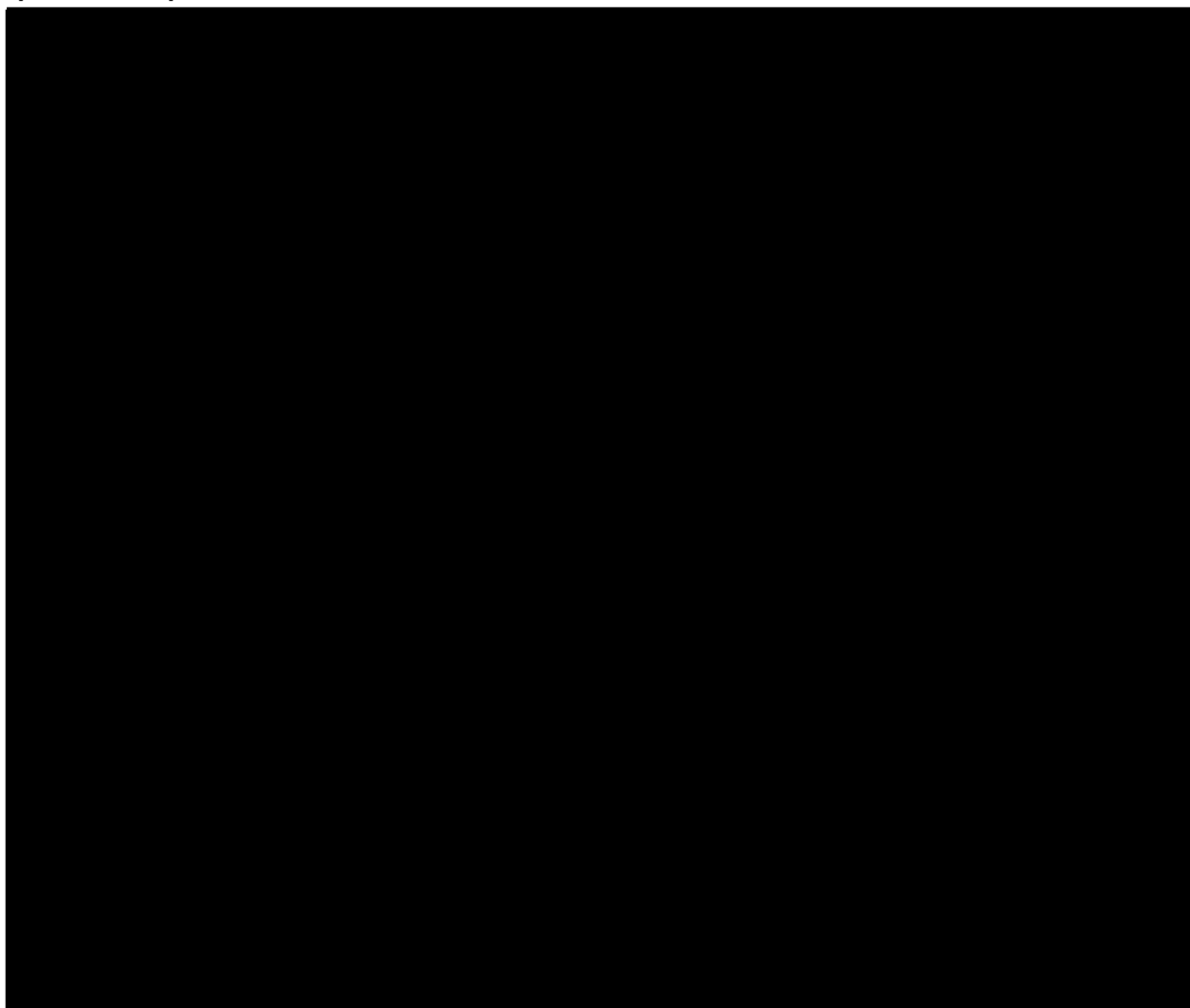
Rozkład	Mediana (miesiące)	Średnia (miesiące)	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Wykładniczy	██████	████	████	████	████	████	████	████
Weibulla	██████	██████	████	████	████	████	████	████
Gompertza	█	█	████	████	████	████	████	████
Log-logistyczny	██████	█	████	████	████	████	████	████
Log-normalny	██████	██████	████	████	████	████	████	████
Gamma	██████	██████	████	████	████	████	████	████
Uogólniony gamma	██████████	█	████	████	████	████	████	████

Skrót: NE = nie można oszacować

Selekcja danych wejściowych do analizy podstawowej

Biorąc pod uwagę stosunkowo dobre dopasowanie większości ekstrapolacji w krótkim horyzoncie oraz ich różnicowanie się w długim okresie, przewidywane efekty zdrowotne w oparciu o ekstrapolacje z badania CheckMate-816 porównywano z obserwowanymi wynikami z osobnej meta-analizy na poziomie pacjentów BMS 2021a. W meta-analizie połączono wyniki obserwowane w opublikowanych badaniach klinicznych dla neoCT, była ona wystarczająco szczegółowa, aby umożliwić analizę umieralności w stanie EF u tych pacjentów. Informacje zwrotne od ekspertów z rady konsultacyjnej potwierdziły, że meta-analiza stanowiła odpowiednie źródło do lepszego zrozumienia długoterminowych efektów w zakresie umieralności pacjentów w stanie EF w populacji ITT z badania CheckMate 816, następnie założono podobne wyniki umieralności w populacji wnioskowanej (różnicowanie pomiędzy grupami zaimplementowano w czasie do LR/DM). Aby zapewnić wiarygodność długoterminowych ekstrapolacji z badania CheckMate-816 oszacowania ograniczono umieralnością w populacji ogólnej (tj. dostosowano w taki sposób, że minimalna granica umieralności nie będzie niższa, niż oczekiwana dla populacji ogólnej w tym samym wieku) z rozkładem płci na podstawie badania CheckMate-816. Porównanie wizualne przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 23. Meta-analiza BMS 2021A vs długoterminowe ekstrapolacje umieralności w stanie EF na podstawie wyników badania CheckMate-816.



Skróty: BMS = Bristol Myers Squibb; CM816 = CheckMate-816

Po uwzględnieniu umieralności w populacji ogólnej większość prognoz jest zbieżna po około 60 miesiącach, z wyjątkiem rozkładu wykładniczego, który był znacznie bardziej pesymistyczny niż pozostałe. Żadna z ekstrapolacji nie jest jednak szczególnie dobrze dopasowana do danych zewnętrznych. Mając to na uwadze, konserwatywnie stwierdzono, że w analizie należy zastosować rozkład wykładniczy. Jest to zgodne z analizami w populacji ITT z badania CheckMate 816, w których rozkład wykładniczy był najlepiej dopasowany do danych z badania i dane zewnętrznych.

Podsumowanie: wybór danych wejściowych do analizy podstawowej

- **Standardowe rozkłady parametryczne** (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony gamma i gamma) były dobrze dopasowane pod względem czasu do zgonu u pacjentów w stanie EF (populacja wnioskowana). Wykorzystano zbiorcze dane z obu ramion leczenia, ponieważ zaobserwowana różnica między ramionami nie była istotna statystycznie (tj. 95% CI dla szacowanego HR przekroczyło 1).

- **Wizualna inspekcja danych w badaniu** wskazywała na zasadniczo dobre dopasowanie wszystkich testowanych ekstrapolacji. Ocena kryteriów AIC/BIC wskazała, że najlepiej dopasowane są rozkłady **wykładniczy i Gompertza**.
- **Porównanie ekstrapolacji z danymi zewnętrznymi** wskazuje, że żaden rozkład nie pasuje dobrze do danych zewnętrznych.
- Biorąc pod uwagę oczekiwaną korzyść ze stosowania neoNIVO-CT, bardziej pesymistyczny rozkład dla umieralności w stanie EF należy uznać za konserwatywny.

W związku z powyższym, do opisanego czasu do zgonu u pacjentów w stanie EF dla obu ramion w analizie podstawowej zastosowano rozkład **wykładniczy**. Rozkład Gompertza będzie testowany w analizie wrażliwości.

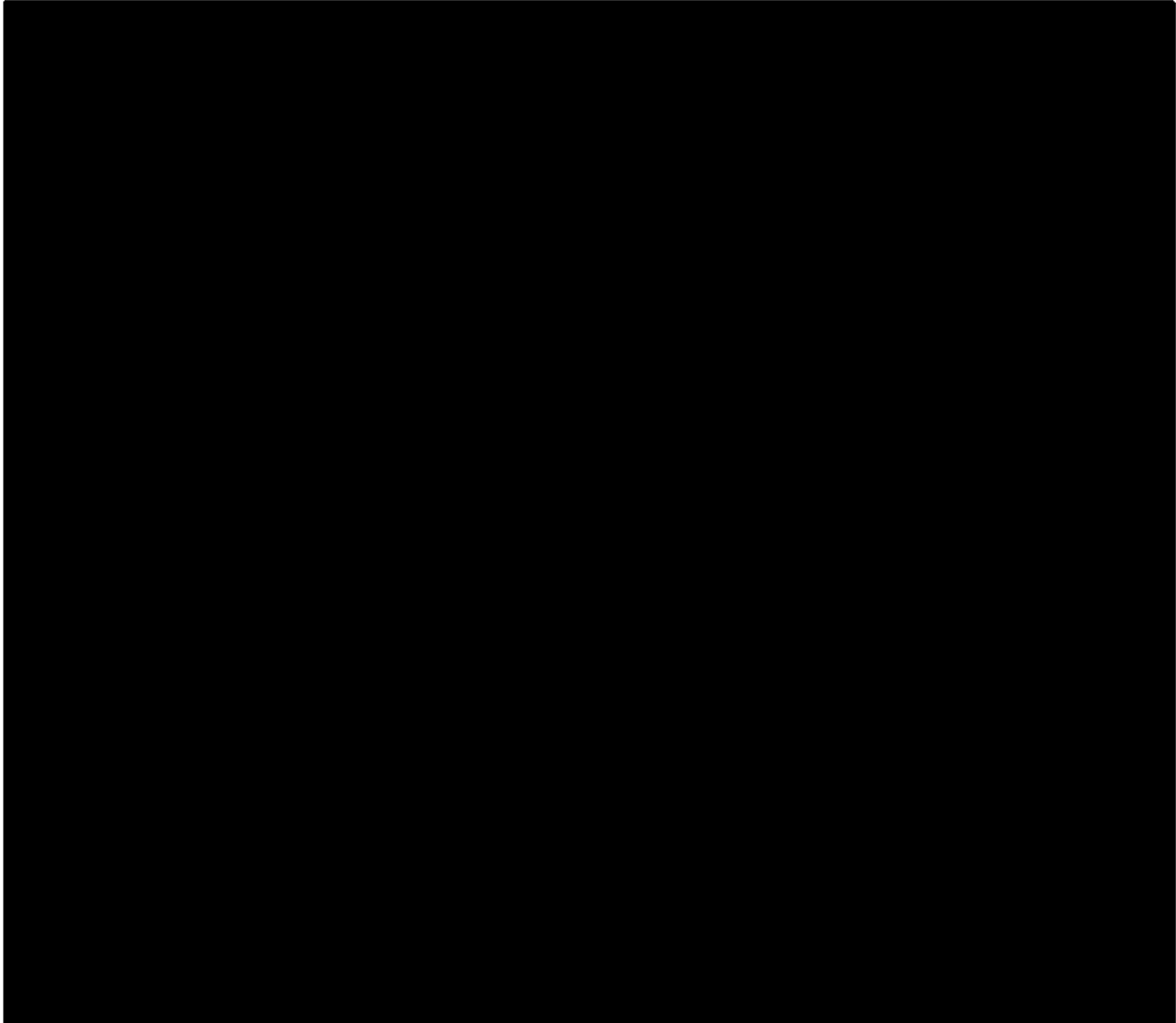
7.2.2.7 Umieralność pacjentów w stanie LR

Obserwowane dane w badaniu CheckMate 816

Podobnie, jak w oszacowaniach umieralności w stanie EF, oszacowania umieralności u pacjentów, którzy doświadczyli LR połączone i założono, że są takie same w obu grupach (populacja wnioskowana). [REDACTED]

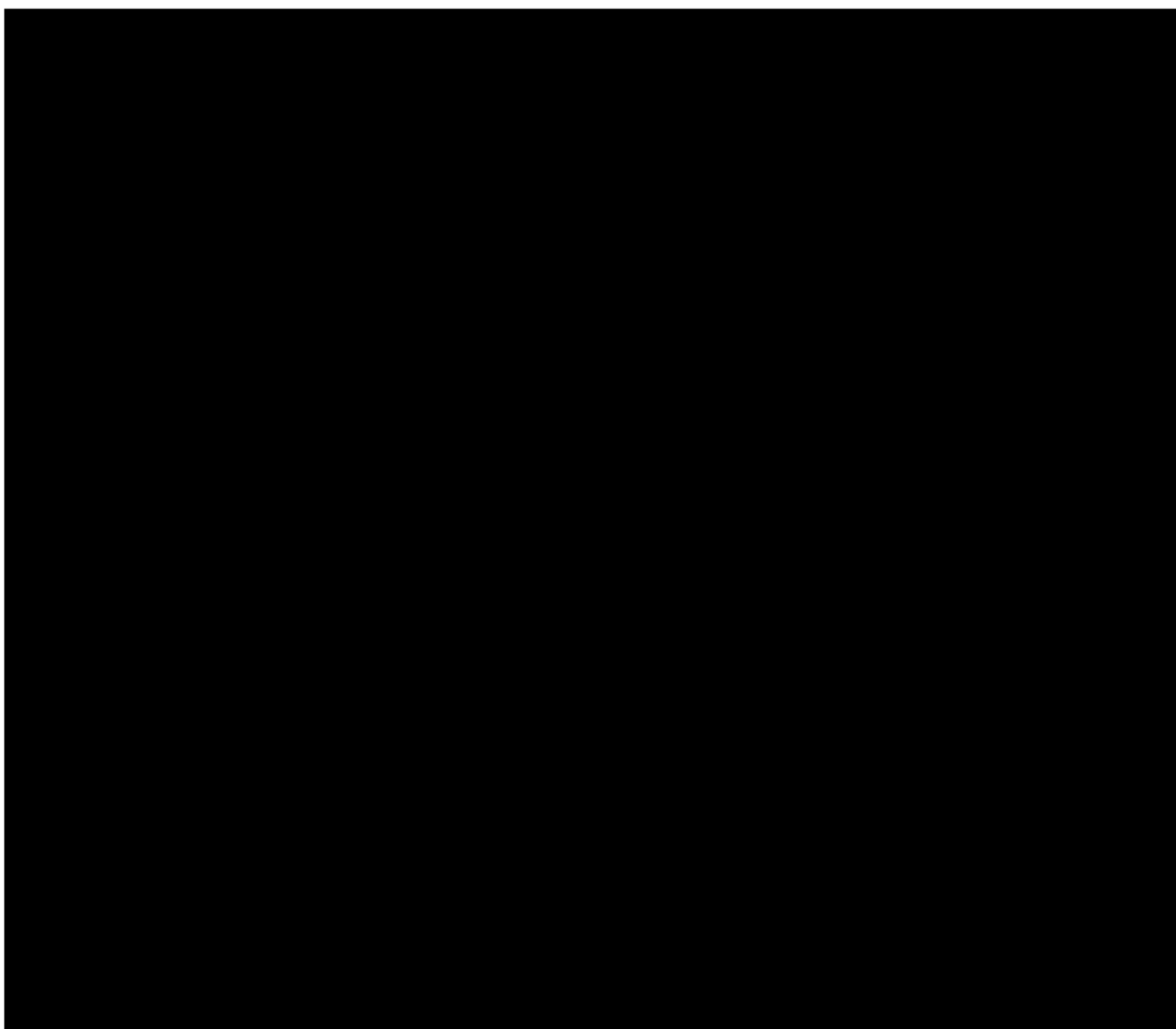
[REDACTED] Krzywe KM specyficzne dla leczenia oraz dla połączonych danych przedstawiono na rysunkach poniżej.

Ryc. 24. Umieralność w stanie LR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



chemo - chemioterapia; CI - przedział ufności; HR - hazard względny; NIVO - nivolumab.

Ryc. 25. Umieralność w stanie LR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).



Skróty: CI = przedział ufności; KM = Kaplan-Meier; NE = nie można oszacować

Dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816

Statystyki dopasowania (AIC i BIC) dla wszystkich dostosowywanych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej. Najlepsze dopasowanie do obserwowanych danych zapewniły rozkłady Gompertza i wykładniczy, niemniej różnice w AIC i BIC między wszystkimi rozkładami były minimalne (<6 punktów). Dlatego długoterminowe projekcje powinny być wybrane na podstawie najlepszej wiarygodności klinicznej.

Tab. 27. Umieralność w stanie LR: statystyki dopasowania (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$)

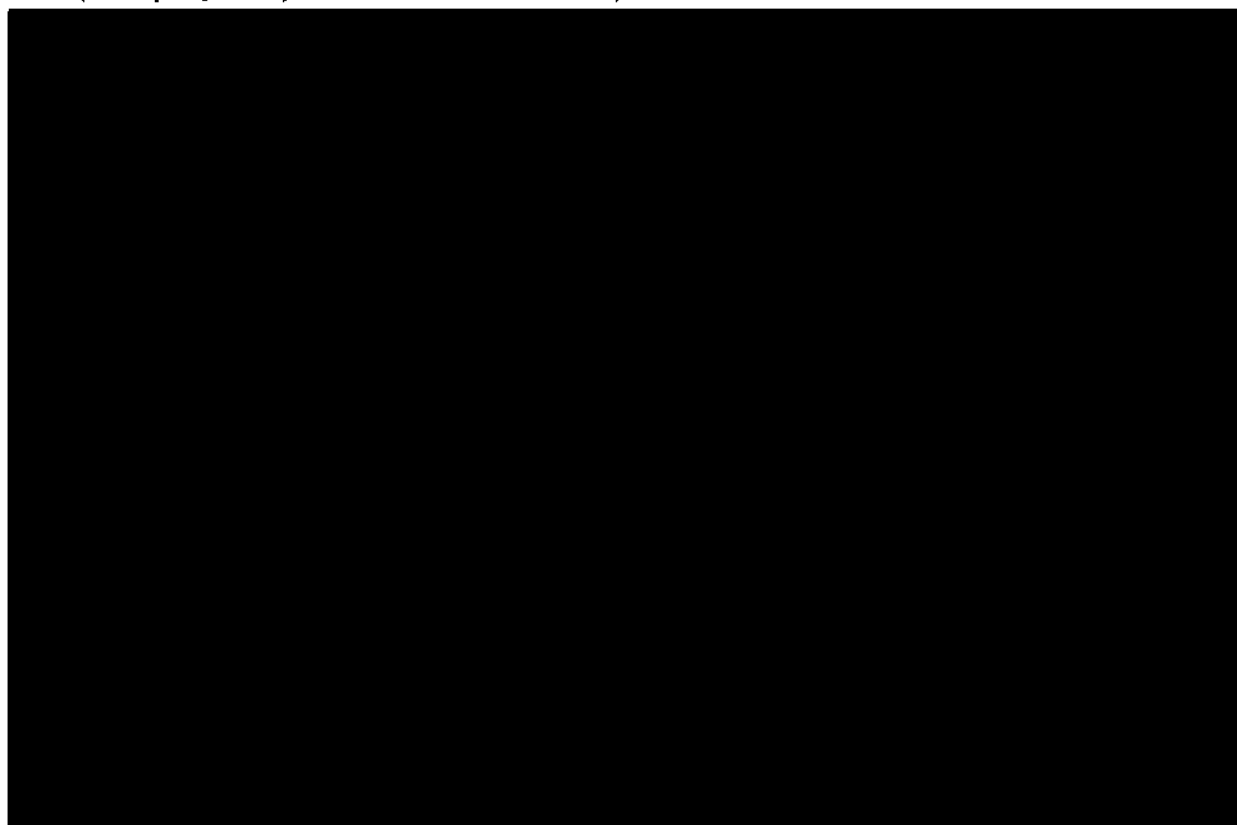
Rozkład	AIC	BIC
Wykładniczy	████	████
Weibulla(PH)	████	████
Gompertza	████	████

Rozkład	AIC	BIC
Log-logistyczny	■	■
Log-normalny	■	■
Gamma	■	■
Uogólniony gamma	■	■

Skróty: AIC = Kryterium Informacyjne Akaikego; BIC = Bayesowskie Kryterium Informacyjne

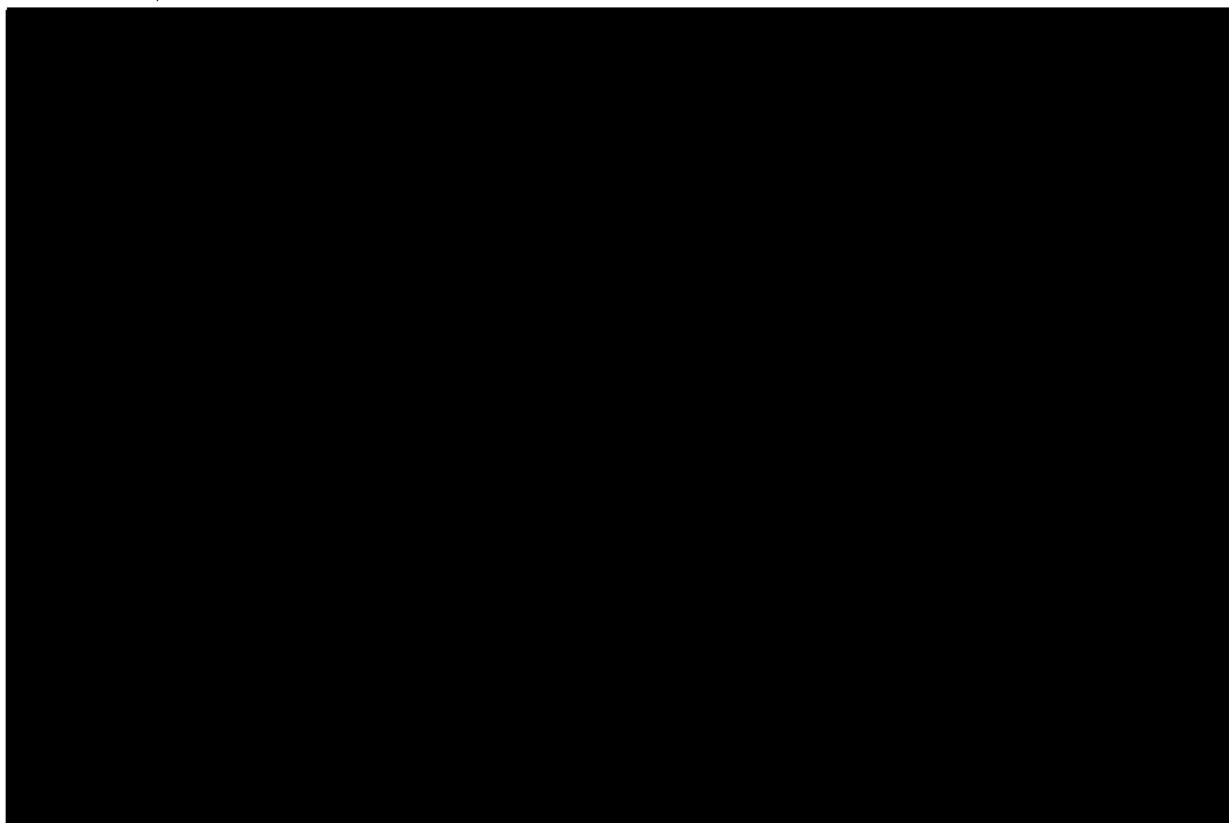
Wizualna inspekcja krzywych przeżycia po wystąpieniu LR obserwowanych vs przewidywanych wykazała, że żaden rozkład nie dostarczał dobrego dopasowania w czasie obserwacji. Projekcje długoterminowe dla rozkładów różniły się istotnie. Długoterminowe projekcje dla rozkładów: uogólnionego gamma, Gompertza, log-normalnego i log-logistycznego były podobne, z kolei długoterminowe oszacowania przeżycia z rozkładów wykładniczego, Weibulla i gamma było stosunkowo krótsze.

Ryc. 26. Umieralność w stanie LR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).



KM - Kaplan-Meier; LR - nawrót lokoregionalny.

Ryc. 27. Umieralność w stanie LR: długoterminowe ekstrapolacje (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).



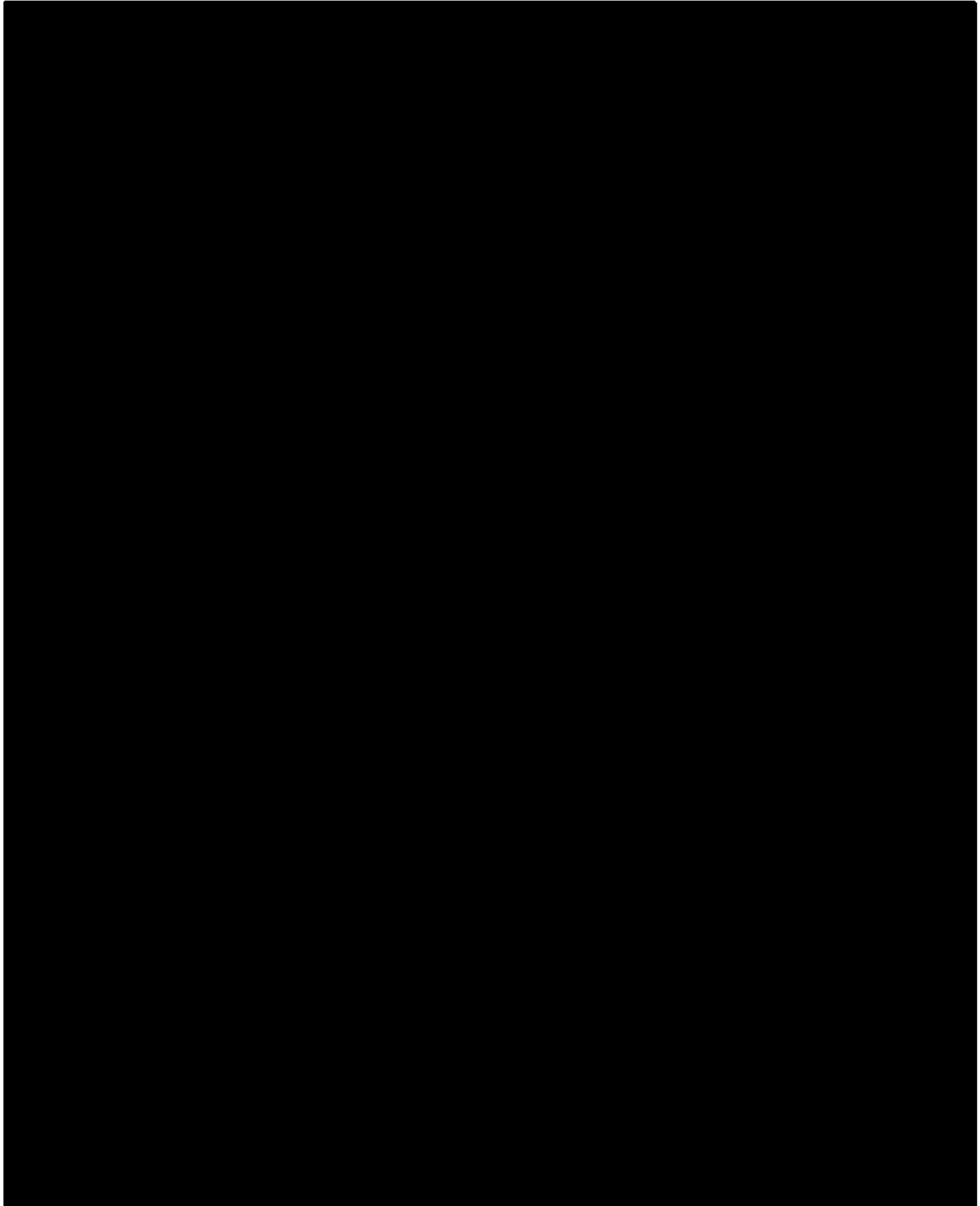
Skróty: KM = Kaplan-Meier; LR = wznowa miejscowa

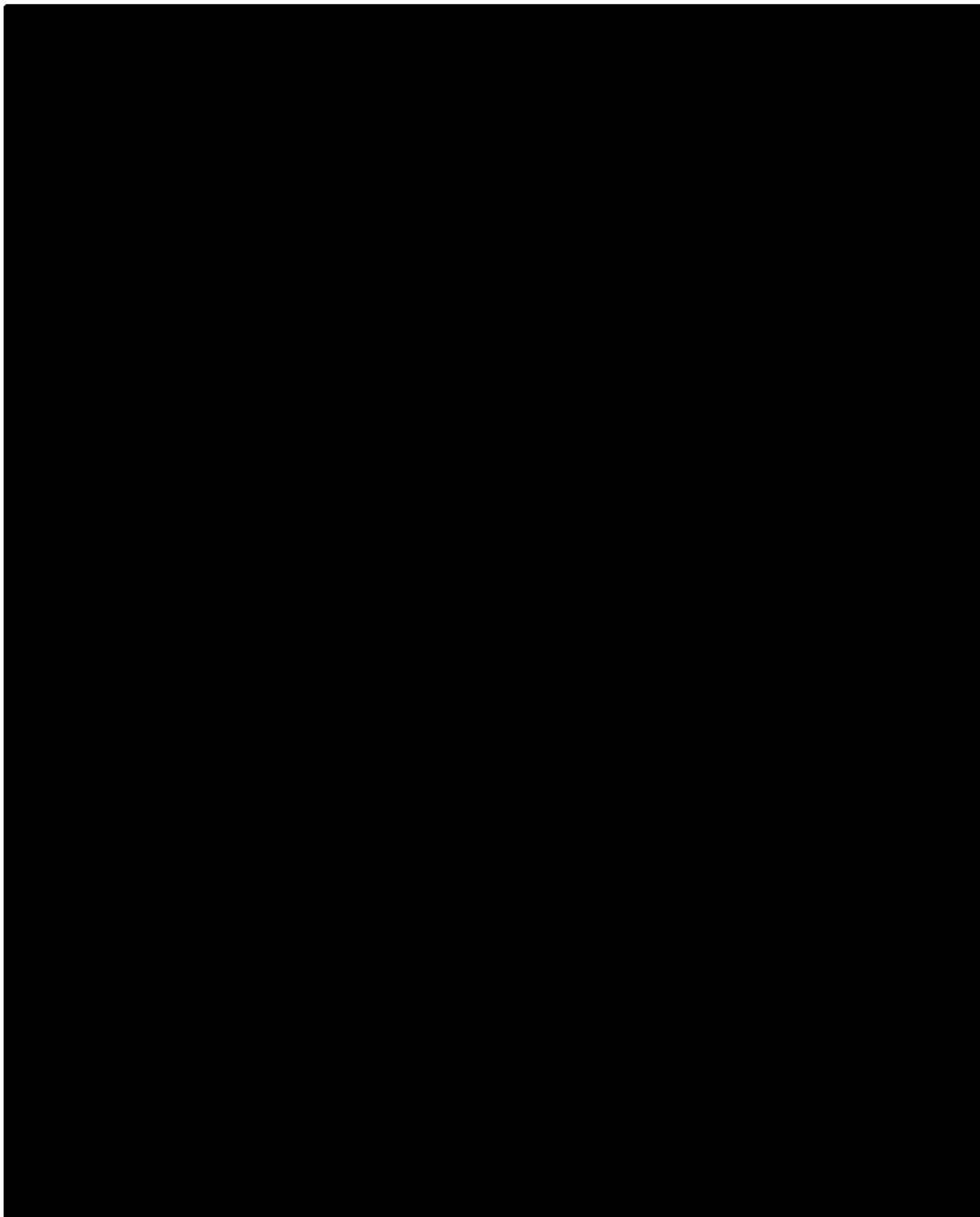
Ponieważ żaden rozkład nie dostarczył dobrego dopasowania do obserwowanych danych dla umieralności po wystąpieniu LR, przeprowadzono analizę krzywych sklejących. Wykorzystano maksymalnie 3 węzły [tj. 4 stopnie swobody (DF)] oraz maksymalnie 3 skale [skumulowany hazard, skumulowane szanse lub normalna (probitowa)], aby dostosować umieralność po wystąpieniu LR na podstawie połączonych danych z ramion neoNIVO-CT i neoCT. Dopasowanie każdej krzywej sklejącej podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 28. Umieralność w stanie LR: statystyki dopasowania krzywych sklejących (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).

DF	Skala	Krzywe sklejące dla połączonych danych z ramion neoNIVO-CT i neoCT	
		AIC	BIC
1	Hazardu	████	████
1	Szans	████	████
1	Normalna	████	████
2	Hazardu	████	████
2	Szans	████	████

Ryc. 28. Umieralność w stanie LR: obserwowane i przewidywane przeżycie na podstawie krzywych sklejanych o 1-4 DF w skali hazardu, szans i normalnej: krótkoterminowe (na górze) i długoterminowe (na dole), dane połączone (stadium II-III A i PD-L1 $\geq 1\%$).





Selekcja danych wejściowych do analizy podstawowej

Ekstrapolowane oszacowania porównano z oszacowaniami na podstawie zewnętrznych źródeł danych w celu oceny wiarygodności wygenerowanych ekstrapolacji. Nie zidentyfikowano źródła danych precyzyjnie odwzorowujących progresję pacjentów po wystąpieniu LR z badania CheckMate 816. Dlatego poszukiwano źródła, które pomimo różnic w progresji po wystąpieniu LR, byłyby podobne do danych z badania CheckMate 816 na tyle, aby stanowić

punkt odniesienia. Zidentyfikowano tylko jedno źródło: ramię placebo z badania PACIFIC (Spigel 2022) (badanie kliniczne durwalumabu u pacjentów w III stadium nieoperacyjnego NDRP). Na rysunku poniżej przedstawiono dane zewnętrzne wraz z krzywą sklejaną (DF=4) oraz wybranymi ekstrapolacjami parametrycznymi (niektóre dopasowania parametryczne nie są pokazane na rysunku; w szczególności Weibulla i gamma nie pokazano ze względu na bliskie nakładanie się rozkładu wykładniczego, a uogólnionego gamma nie pokazano, biorąc pod uwagę bliskie nakładanie się rozkładu logarytmiczno-normalnego). W obu przypadkach pokazana krzywa ma lepszy AIC/BIC niż krzywa (krzywe) niepokazana.

Ryc. 29. Porównanie umieralności w stanie LR vs badanie PACIFIC.



Skróty: CM816 = CheckMate-816; LR = wznowa miejscowa

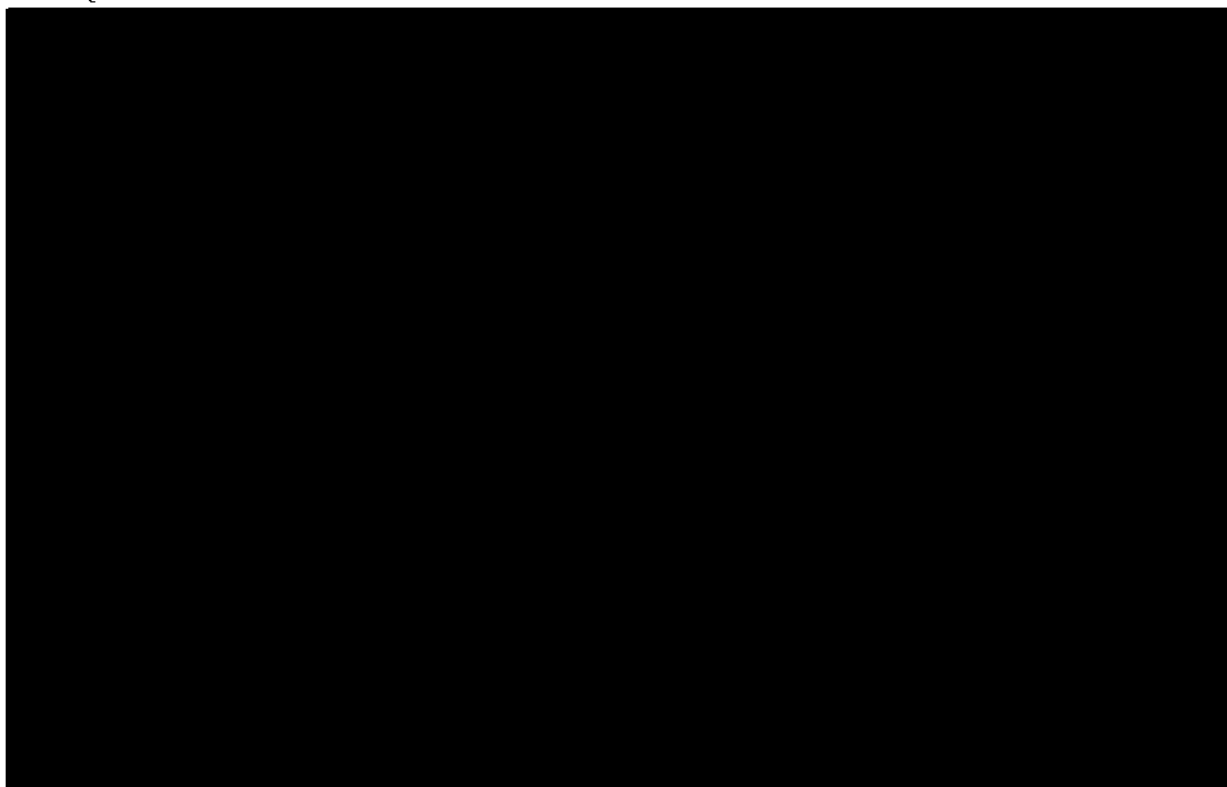
Większość ekstrapolacji opartych na danych z badania CheckMate-816 była prawdopodobnie zbyt pesymistyczna; u pacjentów biorących udział w badaniu PACIFIC zdiagnozowano nieresekcyjną chorobę w stopniu IIIB, można się spodziewać, że będą mieli gorsze rokowanie niż pacjenci biorący udział w badaniu CheckMate 816, u których nawrót lokoregionalny niekoniecznie powodował zaawansowanie choroby w tym samym stopniu. Jedynymi wyjątkami były ekstrapolacja Gompertza i krzywa sklejana hazardu (DF=4). Ocena długoterminowych ekstrapolacji uwzględniających umieralność w populacji ogólnej (rysunek poniżej) sugeruje, że w dłuższej perspektywie rozkład Gompertza i krzywa sklejana hazardu (DF=4) oferują podobne oszacowania przeżycia.

W związku z powyższym, jako ekstrapolację w analizie podstawowej wybrano krzywą sklejaną hazardu (DF=4), ponieważ zapewnia bardziej odpowiednie prognozy przeżycia, zarówno w krótkim, jak i długim okresie, w porównaniu do prawie wszystkich standardowych rozkładów parametrycznych. Ekstrapolacja Gompertza zapewniła wiarygodny ogon, ale słabe dopasowanie w okresie badania w porównaniu do krzywej sklejaney hazardu (DF=4), dlatego

rozkład ten testowano w ramach analizy wrażliwości. Powyższy wybór należy postrzegać jako konserwatywny ze względu na oczekiwane korzyści związane z TTLR obserwowane w grupie neoNIVO-CT: korzystniejsze przeżycie po nawrocie lokoregionalnym zmniejsza dodatkowe korzyści wynikające z opóźnienia TTLR w zakresie przeżycia.

Podsumowując, krzywą sklejaną hazardu (DF = 4) zastosowano w analizie podstawowej. Rozkład Gompertza i uogólniony gamma testowano w ramach w analizie wrażliwości, ponieważ pierwszy z nich jest najlepiej dopasowaną ekstrapolacją spośród standardowych rozkładów parametrycznych, a drugi dobrze pasuje do danych z badania PACIFIC.

Ryc. 30. Długoterminowe ekstrapolacje parametryczne i krzywa sklejana hazardu (DF=4) vs dane zewnętrzne.

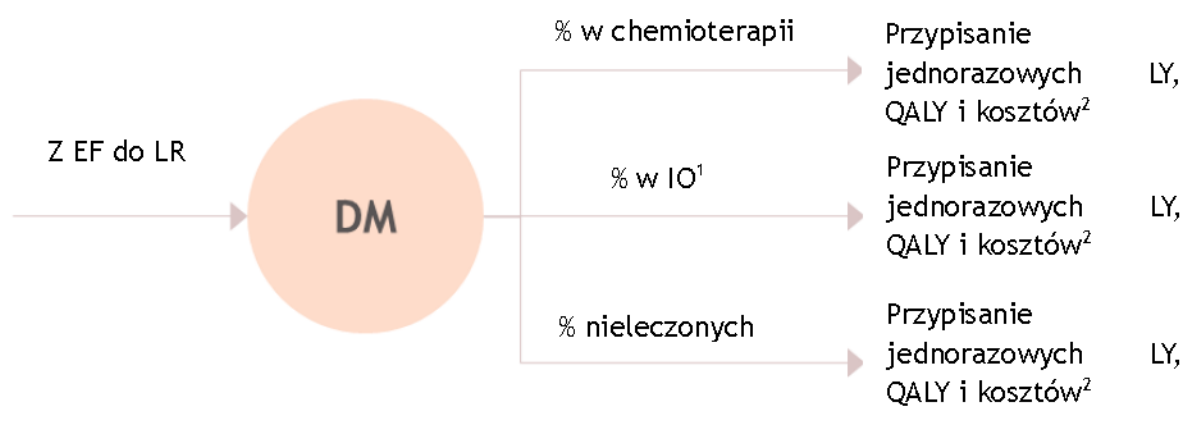


7.2.2.8 DM

Pacjenci wchodzili do stanu DM ze stanu EF lub LR po wystąpieniu przerzutu odległego i pozostawali w stanie DM do zgonu. Zamiast modelowania efektów terapii w stanie DM, zastosowano jednorazowe zdyskontowane LYG, QALY i koszty, pochodzące z innych raportów HTA złożonych w Polsce dla terapii stosowanych w I linii leczenia przerzutowego NDRP. Podejście to wybrano, aby uniknąć tworzenia serii modeli śledzących czas progresji i przeżycia w stanie DM dla różnych terapii, co istotnie zwiększyłoby złożoność obliczeń i obciążenie danych, a jednocześnie wykraczałoby poza zakres aktualnego problemu decyzyjnego. Tego typu podejście zostało uznane za pragmatyczne i uzasadnione przez NICE w przypadku wniosku dotyczącego terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib w leczeniu adjuwantowym czerniaka w 2018 roku (NICE TA544). Ponadto, podejście to zostało ocenione przez ekspertów klinicznych oraz ekspertów ds. ekonomiki zdrowia podczas rady konsultacyjnej - eksperci zgodnie uznali podejście za właściwe. W niedawnej ocenie NICE

TA823 dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP Wnioskodawca został mocno skrytykowany, ponieważ efekty zdrowotne w stanie DM uzyskane w modelu były niespójne z wcześniejszymi ocenami NICE dotyczącymi pierwszej linii leczenia przerzutowego NDRP. Podejście z wykorzystaniem wyników poprzednich raportów jako danych wejściowych do modelu uprzedza tego typu krytykę.

Ryc. 31. Jednorazowe podejście do stanu DM.



1. Wychwycenie wielokrotnych terapii I-O zatwierdzonych w określonych warunkach lokalnych wraz z odpowiednimi LY, QALY i kosztami.

2. Ten jednorazowy koszt obejmuje wszystkie koszty związane ze stanem DM, łącznie z kosztami kolejnych terapii (np. 2L), związanym ze zużyciem zasobów i opieką terminalną.

DM - przerzuty odległe; EF - wolny od r¹ I-O - immunoterapia; LR - nawrót lokoregionalny; LY - rok życia; QALY - rok życia skorygowany o jakość.

Zgodnie z programem lekowym B.6. w I linii przerzutowego NDRP możliwe jest zastosowanie atezolizumabu, pembrolizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią, cemiplimabu oraz nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią. Ponadto, możliwe jest zastosowanie chemioterapii i/lub radioterapii oraz najlepszej terapii wspomagającej. Ze względu na możliwość zaczerpnienia informacji poufnych, jedyne dane dotyczące LYG, QALY i kosztów w stanie DM uzyskano z raportu dla NIVO-IPI-CT vs CT złożonego przez tego samego Wnioskodawcę.

Jednorazowe zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty w stanie DM przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla nivolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego NDRP - patrz tabela poniżej (zlecenie nr 39/2021, dane Wnioskodawcy). Ze względu na niepewność oszacowań, w analizie wrażliwości testowano warianty, w których wyniki zdrowotne i koszty (osobno) są o 20% niższe lub wyższe. Wyniki uzyskane w ramieniu NIVO-IPI-CT zastosowano do wszystkich immunoterapii, które mogą być zastosowane w Polsce.

Tab. 29. Zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty w stanie DM (zlecenie 39/2021, dane Wnioskodawcy).

Wyniki	NIVO-IPI-CT (I-O)	CT
LYG	■	■
QALY	■	■
Koszty, PLN	■	■

Udział terapii I-O w stanie DM oszacowano na podstawie liczby chorych stosujących immunoterapię (niwolumab, pembrolizumab i atezolizumab) w 2022 roku w ramach programu B.6 (Statystyki NFZ) oraz całkowitej liczby chorych z przerzutowym NDRP w Polsce.

Tab. 30. Liczba chorych leczonych immunoterapią w ramach programu B.6 (Statystyki NFZ).

Parametr	Liczba
Niwolumab	1 012
Pembrolizumab	3 183
Atezolizumab (-15% chorych z DRP)	1 270
Suma	5 465

Liczbę nowych przypadków NDRP w 2022 roku oszacowano na 19 146 (BIA Opdivo). Zgodnie z danymi literaturowymi, 60,5% nowych przypadków NDRP stanowi stadium IV (Ramlau 2017), a 45,7% (Moore 2019) spośród pozostałych 39,5% w stadium I-III ulegnie progresji do stadium IV, co odpowiada 15 039 chorych z przerzutowym NDRP w ciągu roku. W 2022 roku za pomocą immunoterapii w ramach programu B.6 leczono 5 465 chorych (liczbę chorych leczonych atezolizumabem pomniejszono o 15% pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca).

Tab. 31. Liczba chorych z przerzutowym NDRP w 2022 roku.

Parametr	Odsetek	Liczba	Źródło
Chorzy z rakiem płuca w 2022 r.	-	23 207	Ekstrapolacja danych KRN
Chorzy z NDRP	82,5%	19 146	Szczeklik 2022, PTOK 2022
Chorzy w stadium IV	60,5%	11 583	Ramlau 2017
Chorzy w stadium I-III	39,5%	7 562	Ramlau 2017
Chorzy w stadium I-III z progresją do stadium IV	45,7%	3 456	Moore 2019
Liczba chorych z przerzutowym NDRP	-	15 039	

W związku z powyższym, odsetek chorych leczonych immunoterapią oszacowano na 36,3% i założono, że pozostali pacjenci leczeni byli chemioterapią. W ramach analizy wrażliwości testowano odsetki 20% i 50% chorych leczonych I-O w stadium IV NDRP.

Wyniki badań obserwacyjnych (APD rozdz. 3.1.5.2) wskazują, że ponowne zastosowanie immunoterapii, w tym nivolumabu, daje korzyści kliniczne. W związku z tym, w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto, że ponowne zastosowanie immunoterapii jest możliwe, jeśli progresja choroby nastąpiła po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia terapii neoNIVO-CT, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto, że dopiero po 12 mies. od zakończenia terapii neoNIVO-CT. W oparciu o dane z badania CheckMate-816 pacjentów leczonych neoNIVO-CT doświadczyło zdarzenia podczas leczenia lub w ciągu 6 (12) miesięcy po jego zakończeniu i nie kwalifikowało się do dalszej immunoterapii. Testowano również scenariusz, w którym niemożliwe jest zastosowanie immunoterapii w leczeniu przerzutowego NDRP, jeśli immunoterapia była stosowana wcześniej (zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego), jak również brak wpływu czasu, w którym wystąpiła progresja na ponowne zastosowanie immunoterapii.

Tab. 32. Rozkład leczenia I-O i CT w stanie DM.

Leczenie	I-O	CT
BC (udział I-O na poziomie 36,3%, ponowne zastosowanie I-O możliwe po 6 mies.)		
neoNIVO-CT		
pozostałe	36,3%	63,7%
SA 25 (udział I-O na poziomie 20%, ponowne zastosowanie I-O możliwe po 6 mies.)		
neoNIVO-CT		
pozostałe	20,0%	80,0%
SA 26 (udział I-O na poziomie 50%, ponowne zastosowanie I-O możliwe po 6 mies.)		
neoNIVO-CT		
pozostałe	50,0%	50,0%
SA 27 (udział I-O na poziomie 36,3%, ponowne zastosowanie I-O po 12 mies.)		
neoNIVO-CT		
pozostałe	36,3%	63,7%
SA 28 (udział I-O na poziomie 36,3%, pełna możliwość ponownego zastosowania I-O)		
neoNIVO-CT	36,3%	63,7%
pozostałe	36,3%	63,7%
SA 29 (udział I-O na poziomie 36,3%, brak możliwości ponownego zastosowania I-O)		
neoNIVO-CT	0,0%	100,0%
pozostałe	36,3%	63,7%

7.2.2.9 Operacja

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przeszli operację w każdej z grup na podstawie badań klinicznych.

Tab. 33. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację spośród wszystkich randomizowanych.

Parametr	Odsetek	Źródło
neoNIVO-CT	83,2%	CheckMate 816
neoCT	75,4%	CheckMate 816
neoCRT	75,4%	jak w neoCT (założenie)
adjCT	95,7%	Felip 2010
S	95,2%	Felip 2010

W Polsce przyjęto taki sam koszt torakotomii i operacji minimalnie inwazyjnej (jako średnia z grup JGP D01 i D02, patrz rozdz. 7.6.4), w związku z czym odsetek chorych operowanych za pomocą torakotomii (neoNIVO-CT: 70,5%, komparatory: 78,5%) i operacji minimalnie inwazyjnej (neoNIVO-CT: 29,5%, komparatory: 21,5%) przedstawiony w modelu na podstawie badania Spicer 2021 nie ma wpływu na wyniki.

7.2.2.10 Porównanie pośrednie neoNIVO-CT z komparatorami

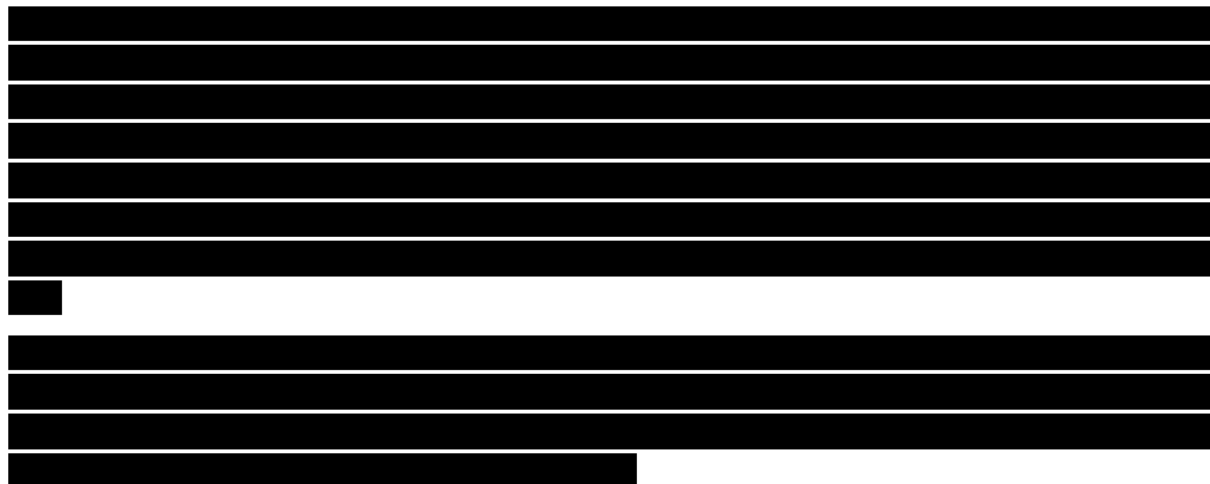
Badanie kliniczne CheckMate-816 stanowi główne źródło danych wejściowych dotyczących skuteczności klinicznej neoNIVO-CT vs neoCT. W przypadku porównań neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami, tj. neoCRT, S, adjCT przeprowadzono porównanie pośrednie. W porównaniu pośrednim użyto meta-analizy sieciowej (NMA), w której wykorzystano badania w ramach przeprowadzonego wcześniej przeglądu systematycznego [redacted]. Porównania z neoCT i neoCRT przeprowadzono w populacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, natomiast porównania z S i adjCT przeprowadzono w subpopulacji pacjentów w stadium IB-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ (zawężenie populacji do PD-L1 $\geq 1\%$ miało miejsce jedynie w badaniu CheckMate 816, w pozostałych badaniach włączonych do NMA nie badano poziomu ekspresji PD-L1). Ponadto, w przypadku porównań z adjCT włączono badania z udziałem pacjentów po całkowitej resekcji (a nie potencjalnie resekcyjnych, tj. przed operacją, tak jak w przypadku CheckMate 816). W modelu uwzględniono wyniki porównań z udziałem badań RCT dopuszczających wyłącznie stosowanie chemioterapii 3 generacji. W ramach NMA analizowano EFS, OS, TTLR, TTDM i pCR. EFS, OS, TTLR i TTDM analizowano jako dane dla czasu do zdarzenia przy użyciu HR, podczas gdy pCR raportowano jako OR. Tam, gdzie było to możliwe, z krzywych KM generowano dane na poziomie indywidualnego pacjenta metodą opisaną w Rogula 2022 oraz Guyot 2012. Założenia proporcjonalności ryzyk oceniano, rekonstruując krzywe KM i sprawdzając wykresy log-skumulowanych hazardów, wykresy reszt Schoenfelda i przeprowadzając testy Grambscha i Therneaua.

NMA przeprowadzono zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki opublikowanymi przez NICE DSU i *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Modele efektów losowych i mieszanych zaimplementowano zarówno do czasu do zdarzenia, jak i binarnych punktów końcowych.

Spośród 60 zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego badań RCT, 8 kwalifikowało się do włączenia w NMA na podstawie PICO(S). Spośród nich, 7 włączono do analizy podstawowej (pacjenci potencjalnie resekcyjni, chemioterapia III generacji), a 1

uwzględniono w analizie wrażliwości, ponieważ pacjenci włączeni do tego badania byli w stadium IB/II.

7.2.2.10.1 Wyniki metaanalizy sieciowej: TTLR



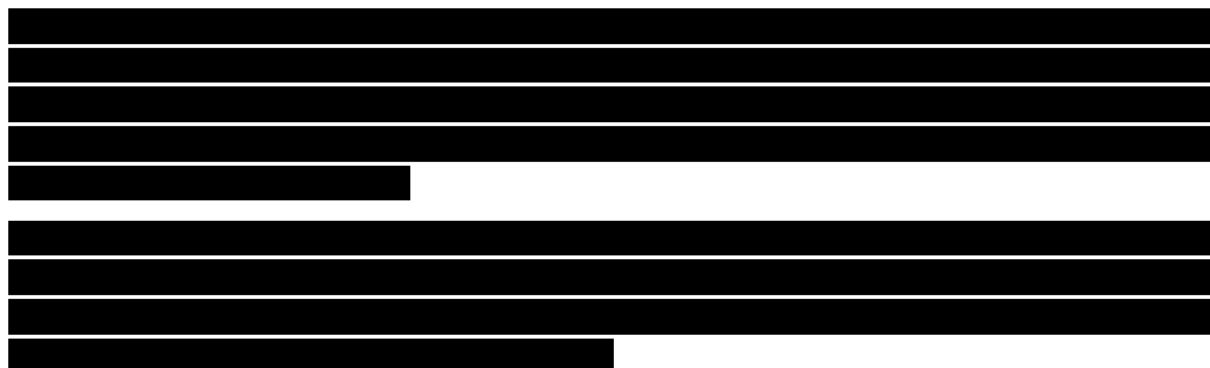
HR użyte w modelu jako dane wejściowe przedstawiono w tabeli poniżej, a jako krzywą referencyjną zastosowano neoCT.

Tab. 34. TTLR: wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystane w modelu.

Leczenie	Średnia	Dolny 95% CI	Górny 95% CI	Źródło
neoCT	Referencja			
neoCRT	■	■	■	■
adjCT	■	■	■	■
S	■	■	■	■

CI - przedział ufności; CRT - chemioradioterapia.

7.2.2.10.2 Wyniki metaanalizy sieciowej: TTDM



Brak dowodów w populacji pacjentów w stadium II-IIIa uniemożliwił opracowanie HR dla porównań neoNIVO-CT z adjCT i S, dlatego dla tych porównań wykorzystano wyniki w populacji pacjentów w stadium IB-IIIa.

HR użyte w modelu jako dane wejściowe przedstawiono w tabeli poniżej, a jako krzywą referencyjną zastosowano neoCT.

Tab. 35. TTDM: wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystane w modelu.

Leczenie	Średnia	Dolny 95% CI	Górny 95% CI	
neoCT	Referencja			
neoCRT	■	■	■	■
adjCT	■	■	■	■
S	■	■	■	

CI - przedział ufności; CRT - chemioradioterapia.

7.2.3 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane mogą wpływać na koszty związane z przyjmowanym leczeniem oraz jakość życia leczonych pacjentów. Z tego powodu profil bezpieczeństwa leku może być istotnym różnicującym czynnikiem w modelu kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności. Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia związane z leczeniem neoNIVO-CT i neoCT raportowano w badaniu CheckMate-816 (populacja ITT).

Założono, że neoCRT ma taki sam profil bezpieczeństwa, jak neoCT. Odnaleziono tylko jedną pracę, w której opisano ZN związane z radioterapią. W pracy tej większość zdarzeń niepożądanych związanych z RT nie była stopnia 3/4, a zatem nie została uwzględniona w modelu. Jednak dodatkowy 1% pacjentów odczuwał zmęczenie, co nie zostało uwzględnione w modelu. Ponadto, raportowano 7% pacjentów doświadczających dysfagii, a więc można byłoby uwzględnić to ZN, biorąc pod uwagę 5% punkt odcięcia. Jednak obecne dane wejściowe są konserwatywne - wyższe wskaźniki ZN w grupie neoCRT sprawiłyby, że inkrementalne koszty leczenia pomiędzy neoNIVO-CT i neoCRT byłyby niższe.

Zdarzenia niepożądane dla adjCT przypisano na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [redacted]. Uznano, że ZN nie mają zastosowania w grupie S, ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali leczenia systemowego.

Nie uwzględniono ZN niższego stopnia (tj. 1 i 2), ponieważ ogólnie uznaje się, że nie mają one istotnego wpływu na koszty i jakość życia (zazwyczaj postępowanie w zakresie ZN 1. i 2. stopnia ogranicza się do działań pacjenta, np. przez stosowanie leków bez recepty, podczas gdy ZN 3 i 4 stopnia wymagają postępowania w warunkach ambulatoryjnych/szpitalnych).

Uwzględniono ZN, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup. Zdarzenia, które obserwowano u $\geq 5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup obejmują neutropenię, anemię,

leukopenię, trombocytopenię, zmęczenie, nudności i/lub wymioty. Większość zdarzeń zawiera kilka określeń w swojej definicji:

- „neutropenia” zawiera „neutropenia” i „zmniejszona liczba neutrofilów”;
- „leukopenia” zawiera „leukopenia” i „zmniejszona liczba białych krwinek”;
- „trombocytopenia” zawiera „trombocytopenia” i „zmniejszona liczba płytek krwi”
- „zmęczenie lub astenia” zawiera „zmęczenie” i „astenia”;
- „nudności i/lub wymioty” zawiera „nudności” i/lub „wymioty”.

Konsekwencje występowania ZN uwzględnionych w modelu wyrażono w postaci kosztów ich leczenia oraz utraty użyteczności (patrz rozdz. 7.2.4.3).

W modelu uwzględniono jedynie ZN związane z początkowym leczeniem, a nie uwzględniono ZN związanych z kolejnymi liniami leczenia.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ZN 3/4 stopnia w zależności od zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 36. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia.

Zdarzenie	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	adjCT	S
Anemia	2,8%	3,4%	3,4%	■	0,0%
Neutropenia	15,9%	22,7%	22,7%	■	0,0%
Leukopenia	2,3%	4,5%	4,5%	■	0,0%
Małopłytkowość	2,3%	1,1%	1,1%	■	0,0%
Zmęczenie lub astenia	1,7%	0,6%	0,6%	■	0,0%
Nudności i /lub wymioty	1,7%	1,1%	1,1%	■	0,0%
Źródło	CheckMate-816		Tak, jak neoCT	■	Nie dotyczy

Adj - leczenie adjuwantowe; CT - chemioterapia; CRT - chemioradioterapia; neo - leczenie neoadjuwantowe; NIVO - nivolumab; S - operacja.

7.2.4 Ocena efektów zdrowotnych

W celu określenia jakości życia pacjenta związanej z leczeniem i uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi w modelu zastosowano użyteczności oszacowane na podstawie analizy danych z badania Checkmate-816 (populacja ITT). Dane dotyczące użyteczności pochodzące z badania klinicznego CheckMate 816 są preferowane, ponieważ pochodzą z tego samego źródła, co dane dotyczące skuteczności. W badaniu Checkmate 816, do zebrania danych dotyczących jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-3L, który na wielu rynkach stanowi preferowane narzędzie.

W modelu przypisano wartości użyteczności stanom EF i LR, które mogły być specyficzne dla leczenia, niemniej w analizie podstawowej ta sama użyteczność została wykorzystana dla wszystkich terapii stosowanych u pacjentów w określonym stanie zdrowia. Jakość życia w stanie DM uwzględniono w jednorazowej wartości QALY, którą pobrano z innego raportu HTA.

Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia mają negatywny wpływ na HRQoL. Założono, że wszystkie utraty użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego zostały włączone w użytecznościach stanów zdrowia pochodzących z badania klinicznego, a włączenie dodatkowej utraty użyteczności może być uznane za podwójne liczenie. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego.

HRQoL spada wraz z wiekiem, co według wytycznych NICE 2022 powinno zostać uchwycone w modelu. Niemniej, mając na uwadze brak rekomendacji w wytycznych AOTMiT 2016 zdecydowano o nie uwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem w analizie podstawowej, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

7.2.4.1 Analiza danych EQ-5D-3L z badania CheckMate-816

7.2.4.1.1 Metody

Dane EQ-5D-3L zbierano w badaniu klinicznym CheckMate 816 zgodnie z protokołem badania klinicznego. W analizie użyteczności wykorzystano wyniki we wszystkich punktach czasowych badania - zgodnie z protokołem, pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L pierwszego dnia każdego trzytygodniowego cyklu leczenia (wartość wyjściowa - 1 dzień pierwszego cyklu, następnie jeszcze 2 oceny w trakcie leczenia), następnie na pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego (30 dni od ostatniej dawki i przed operacją) i na drugiej wizycie (70 dni po pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego). Kwestionariusz EQ-5D-3L był również wypełniany w czasie leczenia adjuwantowego (trzy miesiące od drugiej wizyty po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego lub po operacji) co trzy tygodnie w okresie do 4 cykli. Czas i liczba ocen EQ-5D-3L były takie same podczas okresu leczenia neoadjuwantowego (przed rozpoczęciem, tydzień 4, tydzień 7 i na pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego), ale po tym czasie mogły się różnić między pacjentami i ramionami leczenia w zależności od tego, czy pacjenci mieli operację oraz czy otrzymali leczenie adjuwantowe. Dаты ocen EQ-5D-3L wykorzystano do przypisania ocen EQ-5D-3L stanom zdrowia (dni obliczono względem daty randomizacji + 1).

7.2.4.1.2 Szacowanie wartości użyteczności dla stanu zdrowia

Oceny EQ-5D-3L grupowano według daty oceny EQ-5D-3L względem daty progresji/wznowy i według rodzaju wznowy (miejscowa lub przerzuty odległe) i klasyfikowano jako: przed progresją, nawrót lokoregionalny lub przerzuty odległe. Pacjentów z rodzajem progresji „nie raportowano” kwalifikowano do wznowy regionalnej, a tych „z przerzutami miejscowymi i odległymi” kwalifikowano do przerzutów odległych.

Aby oszacować średnie wartości EQ-5D-3L dla każdego stanu zdrowia wykorzystano model mieszany dla powtarzanych pomiarów (*mixed model for repeated measures, MMRM*). Model

początkowy (tylko przecięcia) nie obejmował żadnych stanów zdrowia po to, aby oszacować średnią użyteczność łącznie i według grupy leczenia. Dla każdego modelu stanów zdrowia dostosowywano dwa modele statystyczne: z leczeniem i bez leczenia. Zmienna/zmienne definiujące stany zdrowia, leczenie i interakcje między nimi, jeżeli występują, włączono do modelu w postaci efektów statych. W modelu bez leczenia włączono jedynie stany zdrowia. Model z leczeniem obejmował leczenie, stan zdrowia oraz interakcję leczenia i stanu zdrowia w modelu. Losowe przecięcie zastosowano, aby uwzględnić powtarzanie pomiaru u każdego pacjenta. Zastosowano nieustrukturyzowaną strukturę kowariancji. Początkowe wartości EQ-5D-3L uznano za wartość przed progresją (niewłączona jako współzmienna) i nie imputowano brakujących danych.

7.2.4.1.3 Wyniki w zakresie użyteczności

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

Tab. 37. Wartości użyteczności EQ-5D-5L (normy polskie, Golicki 2010): liczba pacjentów, obserwacji i średnie oszacowania użyteczności.

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

7.2.4.2 Użyteczności użyte w modelu ekonomicznym

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



Jak wspomniano wcześniej, w modelu zastosowano jednorazowy efekt QALY w stanie DM, w związku z czym do tego stanu nie przypisano wartości użyteczności oszacowanych na podstawie badania CheckMate 816.

Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 816 z zastosowaniem polskich norm (Golicki 2010).

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	Dolny 95% CI	Górny 95% CI
EF	█	█	█
LR	█	█	█
DM	█	█	█

CI - przedział ufności; N/A - nie ma zastosowania.



W poniższej tabeli przedstawiono użyteczności stanów zdrowia zastosowane w modelu.

Tab. 39. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie CheckMate 816 (BC).

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	Dolny 95% CI	Górny 95% CI
EF	█	█	█
LR	█	█	█

W analizie wrażliwości testowano wartości użyteczności w stanie EF i LR na podstawie badania Andreas 2018 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.9.6).

Tab. 40. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie Andreas 2018 (SA).

Stan zdrowia	Średnia użyteczność	Dolny 95% CI	Górny 95% CI
EF	0,720	0,648	0,792
LR	0,620	0,558	0,682

7.2.4.3 Wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczność

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia zazwyczaj wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W analizie podstawowej założono, że cała utracona użyteczność w wyniku wystąpienia ZN została już włączona do użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania, a uwzględnienie dodatkowej użyteczności mogłoby zostać uznane za podwójne naliczanie. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym każdemu ZN przypisano dodatkowy dekrement użyteczności - model szacuje średnie utracone QALY z powodu ZN dla każdego leczenia za pomocą odsetków zdarzeń niepożądanych wywołanych przez leczenie, średnich spadków użyteczności związanych z tymi ZN i średnim czasem trwania każdego epizodu ZN.

Do modelu włączono wyłącznie zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące u $\geq 5\%$ badanych pacjentów w którejkolwiek z grup. Całkowita średnia utrata QALY w związku z wystąpieniem ZN dla każdego leczenia została określona w wyniku obliczenia sumy indywidualnej utraty QALY związanej z każdym ZN. Całkowita utrata QALY z powodu ZN została zastosowana raz na początku modelu, przy założeniu że ZN wystąpiły na wczesnym etapie leczenia. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem ZN nie były gromadzone w badaniu Checkmate 816, a wartości pochodzą z opublikowanego badania Nafees 2008. Z powodu braku danych, w przypadku anemii, leukopenii i trombocytopenii dekrementy użyteczności założono na takim samym poziomie jak w przypadku neutropenii.

Tab. 41. Utraty użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

ZN 3/4 stopnia	Utrata użyteczności	Źródło
Anemia	-0,08973	Założono na takim samym poziomie, jak dla neutropenii
Neutropenia	-0,08973	Nafees 2008
Leukopenia	-0,08973	Założono na takim samym poziomie, jak dla neutropenii
Trombocytopenia	-0,08973	Założono na takim samym poziomie, jak dla neutropenii
Zmęczenie lub astenia	-0,07346	Nafees 2008
Nudności i /lub wymioty	-0,04802	Nafees 2008

7.2.4.4 Korekta o wiek

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nie uwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

Raport NICE DSU dostarcza oszacowania EQ-5D-3L według wieku i płci z dwóch zestawów danych: *Health Survey for England* (HSE) z 2014 r. oraz przeprowadzonej na szeroką skalę ankiety w Wielkiej Brytanii przez *Economic Methods of Evaluation in Health and Social Care*

Policy Research Unit (EPRU). DSU rekomenduje użycie oszacowań uzyskanych przez HSE, które wskazują na spadek EQ-5D-3L wraz ze wzrostem wieku i spójność z opublikowanymi badaniami.

W niniejszym modelu, jako normy dla populacji ogólnej zastosowano zestaw użyteczności wg EQ-5D-3L w zależności od wieku i płci na podstawie Golicki 2015. W pierwszej kolejności przypisano podstawową średnią użyteczność dla wieku początkowego w modelu (64 lata), a jako referencyjne uznano normy EQ-5D-5L dla wieku 64 lata (kobiety = 0,870, mężczyźni = 0,852, ważone = 0,8566). Skorygowany wiekiem mnożnik przypisano do każdego wieku przez porównanie oszacowanej dla niego wartości EQ-5D-5L z użytecznością referencyjną. Na przykład mnożnik dla wieku 75 lat obliczono następująco: norma użyteczności 0,7528 w wieku 75 (kobiety 0,712, mężczyźni = 0,767, ważona = 0,7528) jest dzielona przez referencyjną wartość 0,8566 = 88%. Skorygowane wiekiem wartości użyteczności wykorzystane w modelu wyprowadzono, stosując ten mnożnik do średniej użyteczności dla każdego stanu zdrowia. Z powyższego wynika, że dla pacjentów w wieku 75 lat w stanie wolnym od zdarzeń użyteczność skorygowana wiekiem wynosi 0,7528 (0,8566 * 88%).

7.3 Kluczowe założenia

Kluczowe założenia przyjęte w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 42. Kluczowe założenia modelu.

Kategoria	Założenie	Uzasadnienie
Populacja pacjentów	Założono, że populacja badania CheckMate 816 jest reprezentatywna dla pacjentów z operacyjnym NDRP.	Jest to niezbędne ograniczenie podejścia na poziomie kohorty.
Skuteczność leczenia	Wszystkie schematy chemioterapii podawane w leczeniu neoadjuwantowym mają taką samą skuteczność.	W różnych praktykach użycie określonych kombinacji w ramach chemioterapii opartej na pochodnych platyny (PDC) różni się od badania CheckMate-816 (nawet w badaniu CheckMate-816 wybór PDC zależał od lekarza). Informacja zwrotna od ekspertów sugerowała brak oczekiwanych istotnych różnic w zakresie skuteczności między poszczególnymi schematami. Ponadto nie są dostępne dane wyjaśniające różnice w skuteczności między określonymi schematami PDC, biorąc pod uwagę fakt, że projekt badania Checkmate 816 ze schematem PDC opierał się na wyborze badacza. Dlatego korekta rozkładu PDC w modelu może wpływać na koszty, ale nie wpływa na szacowane przeżycie.
Skuteczność leczenia	W modelu porównywanych jest wiele strategii leczenia w operacyjnym NDRP. Każda obejmuje sekwencje leczenia (np. neoadjuwantowa PDC, po której następuje operacja, po której ma miejsce opcjonalna	Nie są dostępne dane umożliwiające jednoznaczne rozważenie wpływu klinicznego zmian w ramach strategii leczenia, takich jak odsetek pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub odsetek pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające.

Kategoria	Założenie	Uzasadnienie
	<p>adjuwantowa PDC). Dane w zakresie skuteczności w modelu bazują na pośrednim porównaniu terapii.</p> <p>Podczas porównania strategii leczenia w modelu, zmiany odsetków pacjentów otrzymujących określone leczenie w ramach jednej strategii (np. % operowanych w ramach strategii opisanych powyżej) będą miały wpływ jedynie na koszt i użyteczność, a nie przeżycie.</p>	<p>Wartości te są pośrednio uwzględnione w istniejących danych.</p>
Komparatory	<p>Założono, że ramię kontrolne badania CheckMate 816 trafnie reprezentuje standard opieki w terapii neoadjuwantowej na rynkach, na których dostępna jest opcja leczenia neoadjuwantowego.</p>	<p>Zgodnie z informacją od eksperta nie oczekiwano różnic w zakresie skuteczności między różnymi schematami PDC.</p> <p>Jeżeli kluczowy komparator w danych warunkach nie stanowi neoCT, w jego miejsce można zastosować odpowiednie wyniki NMA.</p>
Komparatory	<p>W ramieniu adjCT założono, że wszyscy pacjenci otrzymują leczenie adjuwantowe.</p>	<p>Założenie na potrzeby spójności logicznej. Pacjenci nieotrzymujący leczenia adjuwantowego nie powinni być uwzględnieni w ramieniu adjCT.</p>
Progresja choroby	<p>Prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutu odległego pozostaje stałe w czasie dla pacjentów z nawrotem lokoregionalnym.</p>	<p>Założenie w celu zaadresowania braku w danych niezbędne w celu scharakteryzowania tego ryzyka.</p>
Progresja choroby	<p>Zamiast ekstrapolacji prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu odległego bezpośrednio z EFS, obliczono je w postaci różnicy między ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek progresji a ryzykiem wystąpienia nawrotu lokoregionalnego.</p>	<p>W badaniu CheckMate-816 nie było wystarczająco dużo zdarzeń przerzutów odległych do opracowania wiarygodnych ekstrapolacji. To podejście wpływa na liczbę wszystkich i miejscowych zdarzeń progresji wystarczających do opracowania ekstrapolacji.</p>
Umieralność	<p>Pacjenci nie mogą osiągnąć lepszych efektów w zakresie umieralności niż spodziewane w populacji ogólnej. W związku z tym w sytuacji obniżenia ryzyka zgonu opartego na projekcjach przeżycia poniżej poziomu spodziewanego na podstawie opublikowanych tabel życia zastosowane zostanie oszacowanie z tabeli życia.</p>	<p>Jest to powszechne założenie w analizie kosztów-efektywności; opiera się na uzasadnieniu, że najlepszy możliwy efekt w zakresie wpływu na umieralność dla określonego leczenia stanowiłby brak umieralności specyficznej dla choroby lub nadmiarowej.</p>
Umieralność	<p>Przed progresją do choroby przerzutowej umieralność pacjentów zależy jedynie od stanu zdrowia, w</p>	<p>To założenie jest uzasadnione w oparciu o dane z badania CheckMate-816, które wykazują brak różnic w zakresie oczekiwanej umieralności między ramionami leczenia wśród pacjentów w tym samym stanie zdrowia. Co więcej, połączenie danych</p>

Kategoria	Założenie	Uzasadnienie
	którym się znajdują (EF lub LR), a nie od otrzymywanego leczenia.	między ramionami leczenia zwiększa całkowitą liczbę zdarzeń, na których można oprzeć ekstrapolacje, zwiększając ich moc predykcyjną. Eksperti kliniczni i ekonomiczni zauważyli, że to podejście może przeszacowywać umieralność w grupie pacjentów leczonych za pomocą neoNIVO-CT, co czyni to podejście konserwatywnym.
Funkcjonalne wyleczenie	95% pacjentów pozostających w stanie wolnym od zdarzeń przez przynajmniej 5 lat osiąga funkcjonalne wyleczenie bez ryzyka progresji i przy umieralności na poziomie spodziewanym dla ogólnej populacji.	Założenie jest zgodne z dowodami dostępnymi w literaturze, co sugeruje silne <i>plateau</i> w przeżyciu wolnym od zdarzeń rozpoczynające się w 5 roku. Eksperti kliniczni dokonujący walidacji zasugerowali, że wyleczenie jest możliwe po udanej resekcji.
Przerzuty odległe	Założono, że ważne wyniki z wcześniejszych wniosków HTA w pierwszej linii przerzutowego NDRP, zastosowane jako jednorazowy wpływ wobec pacjentów z odległym przerzutem mogą odpowiednio szacować koszt, przeżycie i oczekiwania użyteczności dla tych pacjentów.	Jest to założenie upraszczające w celu zmniejszenia złożoności modelu niezbędnej do wychwycenia terapii w przerzutowym NDRP, szczególnie przy uwzględnieniu, że te terapie są poza zakresem problemu decyzyjnego w operacyjnym nmNSCLC. To podejście było wykorzystane wcześniej oraz zostało zaakceptowane przez NICE, szczególnie w ocenie dabrafenibu z trametynybem w leczeniu adjuwantowym operacyjnego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 (TA544).
Koszty leczenia	Przerwanie leczenia neoadjuwantowego nie jest wyraźnie rozważane, dlatego założono, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie neoadjuwantowe i pozostający w EFS generują koszty pełnego przebiegu leczenia.	Większość pacjentów w badaniu CheckMate 816 (93,8% w grupie neoNIVO-CT i 84,7% w grupie neoCT) otrzymała 3 cykle leczenia neoadjuwantowego. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielki koszt pominiętych cykli leczenia, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo poważnego wpływu na wyniki modelu. Ponadto, jest to konserwatywne założenie, biorąc pod uwagę wyższy koszt niwolumabu.
Koszty leczenia	W przypadku kosztów nabycia leku i kosztów podania w terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej nie zastosowano korekty połowy cyklu.	Celem korekty połowy cyklu jest dystrybucja kosztów i efektów w cyklu modelu zamiast obliczenia ich na początku cyklu. Niemniej, wiadomo, że pacjenci otrzymają leczenie na początku każdego cyklu w modelu, zatem te koszty nie powinny być ponownie alokowane w cyklu.

DM - przerzuty odległe; EF - wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; HTA - ocena technologii medycznych; IO - immunoterapia; LR - nawrót lokoregionalny; NDRP - niedrobnokomórkowy rak płuc; OS - przeżycie całkowite; PDC - chemioterapia oparta na pochodnych platyny.

7.4 Leczenie adjuwantowe po terapii neoadjuwantowej

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych (analiza podstawowa) [REDACTED]

- patrz tabela poniżej. W ramach analizy wrażliwości zastosowano odsetki pochodzące z badania CheckMate 816.

Tab. 43. Odsetek pacjentów stosujących terapię adjuwantową po terapii neoadjuwantowej.

Lek	BC (badanie ankietowe w Polsce)		SA (CheckMate 816)	
	+CT	+RT	+CT	+RT
neoNIVO-CT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neoCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
neoCRT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.5 Dawkowanie

Nivolumab

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Opdivo), zalecana dawka nivolumabu w leczeniu neoadjuwantowym NDRP wynosi 360 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, co jest zgodne z dawkowaniem stosowanym w badaniu CheckMate 816. W związku z tym dawkowanie nivolumabu w modelu przyjęto na 360 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle.

Chemioterapia

Zgodnie z wynikami badania ankietowego [REDACTED] doświadczonych w leczeniu resekcyjnego NDRP, w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym stosowane są następujące schematy chemioterapii - patrz tabela poniżej.

Tab. 44. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w poszczególnych grupach zgodnie z wynikami badania ankietowego (analiza podstawowa).

Schemat	neoadjuwant			adjuwant CT
	NIVO-CT	CT	CRT	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	neoadjuwant			adjuwant CT
	NIVO-CT	CT	CRT	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA	100%	100%	100%	100%

W ramach analizy wrażliwości testowano odsetki zgodne z wynikami badania CheckMate 816

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz tabela poniżej.

Tab. 45. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w poszczególnych grupach zgodnie z wynikami badania CheckMate 816 (analiza wrażliwości).

Schemat	neoadjuwant			adjuwant CT
	NIVO-CT	CT	CRT	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA	100%	100%	100%	100%

Ze względu na zalecane zróżnicowane dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach chemioterapii, w modelu przyjęto schematy dawkowania zgodne z założeniami autorów modelu. Przyjęto takie samo dawkowanie w ramach terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej.

Tab. 46. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach chemioterapii.

Lek	Dawka	Sposób podania	Długość cyklu, tyg.	Liczba podań na cykl	Liczba cykli
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Powierzchnię ciała pacjentów niezbędną do oszacowania dawek większości leków przyjęto na podstawie formuły Gehana i Georga: $0,01545 \cdot (\text{wzrost}^{0,54468}) \cdot (\text{masa ciała}^{0,46336})$, w której wzrost przyjęto na podstawie danych dla Polski (mężczyźni: 180,69 cm; kobiety: 165,78 cm; WPR 2023), natomiast udział kobiet (25,7%) oraz masę ciała pacjentów (68,56 kg) na podstawie badania CheckMate 816. Powierzchnia ciała polskich pacjentów wyniosła 1,84 m².

[REDACTED]

Radioterapia

Zgodnie z badaniami klinicznymi z udziałem chemioradioterapii neoadjuwantowej, tj. Girard 2010, Katakami 2012 i Pless 2015 radioterapia w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym podawana jest w dawce 40-46 Gy (1 frakcja 2 Gy przez 20-23 dni).

Zgodnie z założeniami autorów modelu radioterapia podawana wraz z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym podawana jest w dawce [REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2022 w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia operacyjnego, jak również w przypadku wznowy miejscowej stosuje się dawkę 60-66 Gy (1 frakcja 2 Gy przez 30-33 dni).

W związku z powyższym, w ramach analizy podstawowej przyjęto schemat dawkowania zgodny z założeniami autorów modelu, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości testowano maksymalne dawkowanie radioterapii zgodne z PTOK 2022, tj. 2 Gy przez 33 dni = 66 Gy.

W modelu zaimplementowano takie samo dawkowanie dla radioterapii podawanej z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym oraz w przypadku wystąpienia wznowy miejscowej.

7.6 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu i podania leków oraz radioterapii, koszty operacji, koszty monitorowania leczenia i choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Ze względu na wiek chorych (ok. 64 lata) i analizowany stan kliniczny, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - niwolumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ;
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za lipiec 2023 r.; Komunikat DGL), przy czym dla winorelbiny udział preparatów doustnych i dożylnych przyjęto na podstawie Raportu Refundacyjnego za styczeń-lipiec 2023;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL z dnia 2 października 2023 r.;
 - chemioterapia - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 62/2023/DGL z dnia 6 kwietnia 2023 r.;
 - radioterapia - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ z dnia 3 stycznia 2022 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 103/2023/DSOZ z dnia 4 lipca 2023 r. i Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r.;
 - świadczenia kontraktowane odrębnie - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 68/2023/DSOZ z dnia 18 kwietnia 2023 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.6.1 Koszty zakupu leków

W analizie podstawowej koszt zakupu niwolumabu przyjęto na [REDAKTOWANO] Koszty zakupu leków stosowanych w ramach chemioterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty zakupu leków są takie same z perspektyw NFZ i perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, ponieważ leki wydawane są pacjentowi bezpłatnie (niwolumab - katalog B, pozostałe leki - katalog C wykazu leków refundowanych).

Tab. 47. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt, PLN/mg
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
karboplatyna	0,21
cisplatyna	0,48
paklitaksel	0,34
gemcytabina	0,05
pemetreksed	0,42
etopozyd	0,16

Lek	Koszt, PLN/mg
winorelbina	3,46
docetaksel	0,80

W aneksie 14.5 przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi wszystkie koszty leków przeliczono z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%, co jest zgodne z nowelizacją ustaw z dnia 17 sierpnia 2023 r., która będzie obowiązywała od 1 listopada 2023 r. (Nowelizacja ustaw 2023).

7.6.2 Koszty podania leków

W modelu ekonomicznym przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja związana z wykonaniem programu, a podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii - w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 143/2023/DGL oraz Zarządzenia Nr 62/2023/DGL.

Tab. 48. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 62/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00

7.6.3 Koszty radioterapii

W celu oszacowania średniego kosztu radioterapii stosowanej w leczeniu raka płuca zastosowano średnią ważoną kosztów procedur takich jak teleradioterapia, teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT), teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D), teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D) na podstawie liczby pacjentów stosujących te procedury wg statystyk NFZ za 2020 rok. Koszt świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 1/2022/DSOZ. Największy udział posiada Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi, m.in. PTOK 2022.

Tab. 49. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ).

Procedura	Koszt	Liczba pacjentów	Udział
-----------	-------	------------------	--------

Teleradioterapia	17 468	4227	9%
Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	36301	79%
Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	0	0%
Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	4951	11%
Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	349	1%
Średnia	15 899		

Ze względu na zastosowanie w modelu tego samego kosztu radioterapii podawanej wraz z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, jak również do leczenia wznowy miejscowej, w analizie podstawowej podanie radioterapii przyjęto zgodnie z wyceną procedury Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii (niższy koszt - założenie konserwatywne), natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto wycenę procedury Hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż.

Tab. 50. Koszty podania radioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ).

Wariant	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
BC	5.52.01.0001556	Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii	176/osobodzień	2 640 (15 dni)
SA	5.52.01.0001504	Hospitalizacja do chemioradioterapii >18 r.ż.	469/osobodzień	15 477 (33 dni)

W związku z powyższym całkowity koszt podania 1 frakcji radioterapii wyniósł 617,97 PLN (BC) lub 1045,87 PLN (SA).

Tab. 51. Koszt podania 1 frakcji radioterapii.

Wariant	PLN/frakcja
BC	617,97
SA	1 045,87

7.6.4 Koszty operacji

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) i D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej), pominięto grupę D03 Duże zabiegi klatki piersiowej, ponieważ zgodnie z jej charakterystyką, nie obejmuje procedur typowych dla resekcji płuca, np. lobektomii. Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji ważona liczbą wystąpień w 2020 roku wg statystyk JGP, które przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ.

Tab. Koszt leczenia operacyjnego uwzględnione w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0004001	D01 Złożone zabiegi klatki piersiowej	38%	23 618
5.51.01.0004002	D02 Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej	62%	18 954
Średnia			20 713,55

7.6.5 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt monitorowania leczenia nivolumabem przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (założenie konserwatywne, ponieważ jest to ryczałt roczny, a terapia nivolumabem będzie trwała tylko 6 tygodni, niemniej uznano, że liczba i rodzaj badań wymaganych przy kwalifikacji do leczenia nivolumabem, jak również po każdorazowym podaniu leku w przybliżeniu odpowiada kosztom diagnostyki w programie B.6.);
- dla pozostałych schematów leczenia koszt monitorowania przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w modelu przyjęto 2-krotne rozliczenie procedury ze względu na 6-tygodniowy czas trwania terapii).

Tab. 52. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 62/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN/terapia	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927	3 927,00	1 309
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270,40	540,80	180,27

* nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące - przyjęto 2-krotne rozliczenie procedury ze względu na 6-tygodniowy czas trwania terapii.

Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych ze stanem zdrowia, tj. ze stanem przed progresją lub po progresji. Przyjęto, że większość badań związanych z kwalifikacją do leczenia, monitorowaniem choroby i leczenia, wykonywanych jest w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

W ramieniu neoNIVO-CT doliczono ponadto koszt badań molekularnych (które są rozliczane poza ryczałtem za diagnostykę w programie), wymaganych - zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego - do wykluczenia mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz rearanżacji w genach *ALK* i *ROS1*. Zgodnie z zasadami finansowania badań genetycznych i molekularnych w chorobach onkologicznych (*INNOWO 2020*) przyjęto, że ocena genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* może być rozliczona łącznie poprzez produkt „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” z katalogu świadczeń do sumowania (Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ). Wycenę punktową i monetarną świadczenia przedstawiono w tabeli.

Tab. 53. Wycena diagnostyki genetycznej (Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt jednorazowy, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.53.01.0005002	Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	1 298	1 298	432,67

W stanie LR założono stosowanie chemioterapii i/lub radioterapii, w związku z czym założono taki sam koszt monitorowania, jak w przypadku chemioterapii, natomiast w przypadku ponownej operacji - koszty monitorowania uwzględniono w koszcie grupy JGP.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty monitorowania leczenia w zależności od rodzaju leczenia.

Tab. 54. Koszty monitorowania leczenia w cyklu.

Grupa	Koszt, PLN/cykl
Stan EF	
neoNIVO-CT	1741,67
neoCT, neoCRT, adjCT	180,27
S	uwzględniono w całkowitym koszcie S (patrz rozdz. 7.6.4)
Stan LR	
CT	180,27
RT	uwzględniono w całkowitym koszcie RT (patrz rozdz. 7.6.3)
S	uwzględniono w całkowitym koszcie S (patrz rozdz. 7.6.4)

7.6.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W oparciu o wyniki badań klinicznych w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniono: anemia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, zmęczenie lub astenia, nudności i/lub wymioty.

Zmęczenie lub astenia, nudności i/lub wymioty

W przypadku zmęczenia lub astenii oraz nudności i/lub wymiotów przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2023/DSOZ.

Tab. 55. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia lub astenii oraz nudności i/lub wymiotów (Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

Zgodnie z założeniami autorów modelu, przyjęto taki sam koszt dla anemii, neutropenii, leukopenii i trombocytopenii, będący średnią ważoną liczbą wystąpień wg Statystyki JGP za 2020 rok kosztów następujących grup: S05, S06 i S07.

Tab. 56. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia anemii, neutropenii, leukopenii i trombocytopenii (Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	S05: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	22%	9 862
5.51.01.0016006	S06: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	43%	2 988
5.51.01.0016007	S07: Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	35%	417
Średnia			3 610,23

W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które w modelu naliczane są w pierwszym cyklu.

Tab. 57. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Koszt (PLN/zdarzenie)
	NFZ
anemia	3 610,23
neutropenia	3 610,23
leukopenia	3 610,23
trombocytopenia	3 610,23
zmęczenie lub astenia	44
nudności lub wymioty	44

7.6.7 Zużycie zasobów i koszty w stanach EF i LR

W tabeli poniżej przedstawiono zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EF i LR w horyzoncie 1 roku na podstawie wyników badania ankietowego

Tab. 58. Zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EFS i LR w horyzoncie 1 roku.

Zasoby	EF	LR	Koszt	Źródło

Zasoby	EF	LR	Koszt	Źródło
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

7.6.8 Koszty leczenia w stanie LR

Zgodnie z wynikami badania ankietowego █

█ Wartości te zastosowano

w analizie podstawowej. █

Tab. 59. Terapie stosowane w przypadku wystąpienia LR.

Wariant	Chemioterapia	Radioterapia	Operacja	Źródło
Udział				
BC	█	█	█	Badanie ankietowe
SA	100%	100%	0%	Założenia autorów modelu
Koszt	3363,01	18539,14	20713,55	Zarządzenia NFZ

W związku z powyższym, całkowity koszt leczenia w stanie LR w analizie podstawowej wyniósł █

7.6.9 Koszty w stanie DM

Obecnie w Polsce w I linii leczenia przerzutowego NDRP stosowanych jest wiele opcji terapeutycznych, m.in. pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab w monoterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ oraz pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i nivolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii u pacjentów z ekspresją PD-L1 $< 50\%$, jak również chemioterapia i leczenie objawowe niezależnie od poziomu

ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych. Niestety, ze względu na możliwość zaczerniania danych poufnych, zdyskontowane koszty są dostępne jedynie dla pacjentów przyjmujących NIVO-IPI-CT oraz CT na podstawie wyników modelu wykorzystanego w raporcie dla NIVO-IPI-CT vs CT w leczeniu przerzutowego NDRP (Zlecenie nr 39/2021, dane poufne dostarczone przez Wnioskodawcę). W związku z tym założono, że koszty uzyskane dla ramienia NIVO-IPI-CT są takie same jak w przypadku pozostałych leków immunoterapeutycznych stosowanych w I linii leczenia przerzutowego NDRP, natomiast udział BSC uznano za pomijalnie mały. Udział pacjentów przyjmujących immunoterapeutyki i CT w leczeniu przerzutowego NDRP przyjęto zgodnie z danymi w rozdz. 7.2.2.8.

Tab. 60. Zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty w stanie DM.

Wyniki	NIVO-IPI-CT	CT
Koszty, PLN	██████	██████

7.6.10 Koszt opieki końca życia (opieki terminalnej)

W większości raportów dotyczących leczenia NDRP koszt opieki paliatywnej pochodzi z raportu dla nivolumabu w leczeniu płaskonabłonkowego NDRP (zlecenie 107/2016), gdzie koszty oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Ten sam koszt zastosowano również w najnowszych analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu operacyjnego NDRP, tj. atezolizumabu (zlecenie 4/2023) i ozymertynibu (zlecenie 18/2022). W związku z tym, w niniejszym raporcie również zastosowano koszt ze zlecenia 107/2016, tj. 6 398,28 PLN, który skorygowano o indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2022 (120,8%). Koszt opieki terminalnej uwzględniono jako jednorazowy koszt w momencie zgonu w horyzoncie czasowym analizy.

Tab. 61. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej).

Kategoria	Koszt, PLN	
Opieka paliatywna	7 729,12	107/2016 + inflacja 2016-2022 w kategorii „Zdrowie”

7.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont 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 wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.8 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 62. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy	Dożywotni (35-letni)	Wytyczne AOTMiT 2016	5
Populacja	Subpopulacja chorych w stadium II-IIIa z PD-L1 $\geq 1\%$	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem	7.2.1
Założenie wyleczeniu	o Czas rozpoczęcia procesu wyleczenia: 5 lat Czas od rozpoczęcia do zakończenia procesu wyleczenia: 2 lata	Wyniki badań, NICE TA761, opinia ekspertów	7.2.2.2
TTLR	Rozkład log-normalny	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna	7.2.2.3
TTDM	TTP pomniejszone o TTLR	Zbyt mała liczba zdarzeń dla TTDM	7.2.2.4
TTP	Rozkład log-normalny	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna	7.2.2.4.2
Przejście z LR do DM	7,7% rocznie	LuCaBIS (Chouaid 2018)	7.2.2.5
Zgony w stanie EF	Rozkład wykładniczy	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna	7.2.2.6
Zgony w stanie LR	Krzywa sklejana hazardu (DF = 4)	Najlepsze dopasowanie do danych i wiarygodność kliniczna	7.2.2.7
Efekty zdrowotne i koszty w stanie DM	Zdyskontowane efekty i koszty z wcześniejszych raportów HTA	Uniknięcie nadmiernej złożoności modelu, zgodność z wcześniejszymi modelami	7.2.2.8
Porównanie neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT	Porównanie pośrednie (BMS NMA)	Brak danych bezpośrednich	7.2.2.10
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3/4 występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	CheckMate 816	7.2.3
Użyteczność w stanie EF i LR	██████████ ██████████	wyniki badania CheckMate 816 przeliczone i skorygowane z wykorzystaniem polskich norm	7.2.4
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	nie	Założono, że zostały uwzględnione w użyteczności w stanie EF i LR	7.2.4.3

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Korekta użyteczności w zależności od wieku	nie	wytyczne AOTMiT 2016	7.2.4.4
Powierzchnia ciała pacjentów	1,84 m ²	WPR 2023, CheckMate816	7.5
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	wytyczne AOTMiT 2016	7.7

Tab. 63. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ
Koszt zakupu leków, PLN/mg	
██████████	████
██████████	████
karboplatyna	0,21
cisplatyna	0,48
paklitaksel	0,34
gemcytabina	0,05
pemetreksed	0,42
etopozyd	0,16
winorelbina	3,46
docetaksel	0,80
Koszt podania leków, PLN/podanie	
NIVO	486,72
CT	390,00
Koszt radioterapii, PLN/frakcja	617,97
Koszt operacji, PLN	20 713,55
Koszt monitorowania leczenia, PLN/cykl	
neoNIVO-CT	1741,67
neoCT, neoCRT, adjCT, stan LR	180,27
S	0,00
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie	
anemia	3 610,23
neutropenia	3 610,23
leukopenia	3 610,23
trombocytopenia	3 610,23
zmęczenie lub astenia	44,00
nudności lub wymioty	44,00
Koszty monitorowania choroby, PLN/rok	

Parametry	NFZ
w stanie EF	████████
w stanie LR	████████
Koszt leczenia w stanie LR	████████
Koszty leczenia w stanie DM**	████████
I-O	████████
CT	████████
Koszt opieki końca życia*, PLN	7 729,12

* koszt jednorazowy uwzględniany w momencie zgonu; ** koszty jednorazowe uwzględniane w 1 cyklu.

7.9 Walidacja modelu

7.9.1 Metody walidacji

Wyniki modelu porównano z krzywą przeżycia warunkowego opracowaną na podstawie danych literaturowych - proces konstrukcji krzywej opisano w poniższym rozdziale. Dodatkowo, krzywe szacowanego przeżycia porównano bezpośrednio z krzywymi opracowanymi na podstawie danych zewnętrznych (bez podejścia warunkowego).

Ze względu na jednorazowe podejście zastosowane do wychwycenia efektów w stanie DM w modelu, nie było możliwe wygenerowanie krzywej OS odpowiedniej do bezpośredniego porównania z krzywymi opracowanymi na podstawie zewnętrznych danych. Dlatego w ramach zewnętrznej walidacji podjęto próbę rozwiązania tej kwestii na dwa sposoby:

- Zagregowane LY na podstawie krzywej przeżycia warunkowego (obliczone jako pole powierzchni pod krzywą) porównano z wyjściowymi LY z modelu w tym samym horyzoncie czasowym.
- Krzywą OS opracowano na podstawie łącznego przeżycia w stanach EF, LR i DM w modelu. Krzywą tą można następnie bezpośrednio porównać z krzywą przeżycia warunkowego w celu długoterminowej walidacji lub porównać z danymi dotyczącymi OS w ramach badania, aby ocenić trafność predykcyjną modelu.
 - Ponieważ w modelu zastosowano jednorazowe podejście do DM, które nie śledziło wyraźnie DM aż do zgonu, krzywą przeżycia z DM wyprowadzono oddzielnie, stosując krzywą wykładniczą czasu przeżycia w stanie DM tak, że pole powierzchni pod krzywą stanowiło LY w analizie podstawowej modelu. Wykładniczą krzywą przeżycia w stanie DM połączono z odsetkiem pacjentów żyjących w poszczególnych stanach zdrowia (tj. jak w wykresie Markowa), aby skonstruować krzywą OS w modelu.

Ustawienia modelu użyte do przeprowadzenia porównań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 64. Ustawienia modelu do zewnętrznej walidacji

Parametr	Dane wejściowe
Horyzont czasowy	20 lat (wybrany tak, aby odpowiadał okresowi obserwacji danych dostępnych w literaturze)
Czas rozpoczęcia procesu wyleczenia	5 lat (plus 2 lata do zakończenia procesu wyleczenia)
Rozkład dla przejścia ze stanu EF do LR	Połączony log-normalny
Rozkład dla przejścia ze stanu EF do jakiegokolwiek progresji	Połączony log-normalny
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do DM	7,7% rocznie
Rozkład dla przejścia ze stanu EF do zgonu	Wykładniczy
Rozkład dla przejścia ze stanu LR do zgonu	Krzywa sklejana hazardu (DF=4)

DF - stopień swobody; DM - przerzuty odległe; EF - wolny od zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

7.9.1.1 Budowa krzywej przeżycia warunkowego

Ze względu na brak dostępnych źródeł danych dla przeżycia w przedziałach czasowych odpowiednich dla horyzontu czasowego modelu, połączono oszacowania przeżycia z wielu źródeł przy użyciu podejścia przeżycia warunkowego. Pierwsze z wykorzystanych źródeł dostarcza wartość bezwzględną, a bezwzględną liczbę wciąż żyjących pacjentów w kolejnych przedziałach obliczono przy użyciu przeżycia warunkowego z dodatkowych źródeł dla każdego kolejnego przedziału czasu. To podejście umożliwia korektę znanych długoterminowych oszacowań przeżycia o włączenie nowych, krótkoterminowych danych przeżycia. Do skonstruowania krzywych przeżycia warunkowego wykorzystano trzy źródła:

- dane z badania CheckMate-816 dla pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ (do roku 3);
- dane z meta-analizy BMS 2021a (od roku 3 do roku 15);
- dane z rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results registry*; od roku 15 do roku 20).

Skonstruowano dwie krzywe przeżycia warunkowego: jedną dla neoNIVO-CT, a drugą dla neoCT. Kluczowa różnica między tymi dwiema krzywymi jest obecna w pierwszych trzech latach, dla których zastosowano bezpośrednio dane z badania klinicznego CheckMate-816. Dla kolejnych lat zastosowano te same źródła danych dla obu ramion leczenia. Absolutne i warunkowe oszacowania przeżycia dla obu krzywych podsumowano w tabeli poniżej.

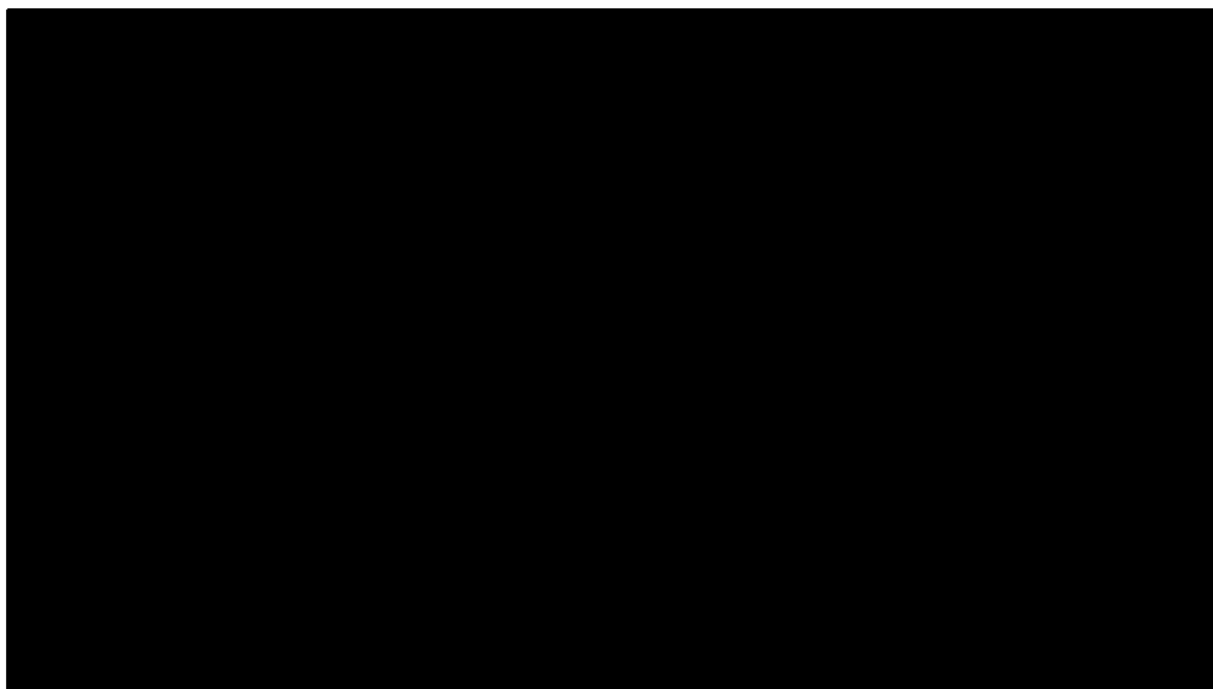
Tab. 65. Budowa krzywej przeżycia warunkowego.

Źródło	Czas (lata)	Przeżycie absolutne	Przeżycie warunkowe
CheckMate-816	■	■	■
	■	■	■
Meta-analiza BMS 2021a	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
SEER*	■	■	■
	■	■	■

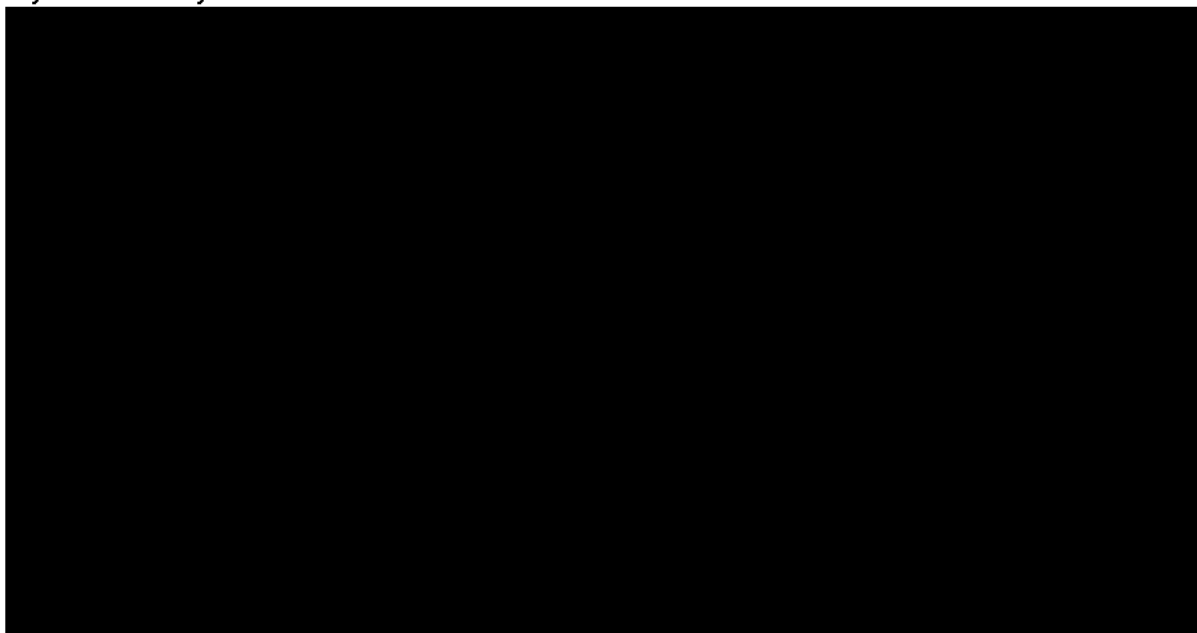
* Dane dla pacjentów zdiagnozowanych w 1997 r.

Etapy obliczeń dla krzywych przeżycia warunkowego dla neoNIVO-CT i neoCT oraz krzywe przedstawiono poniżej.

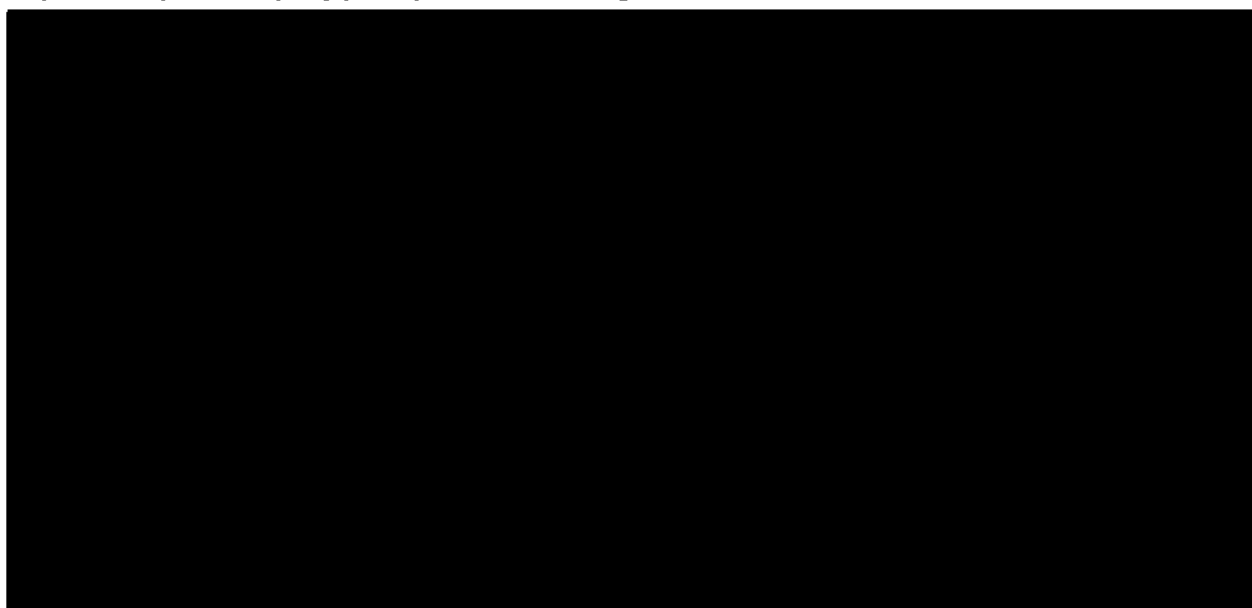
Ryc. 32. Przeżycie warunkowe dla neoNIVO-CT.



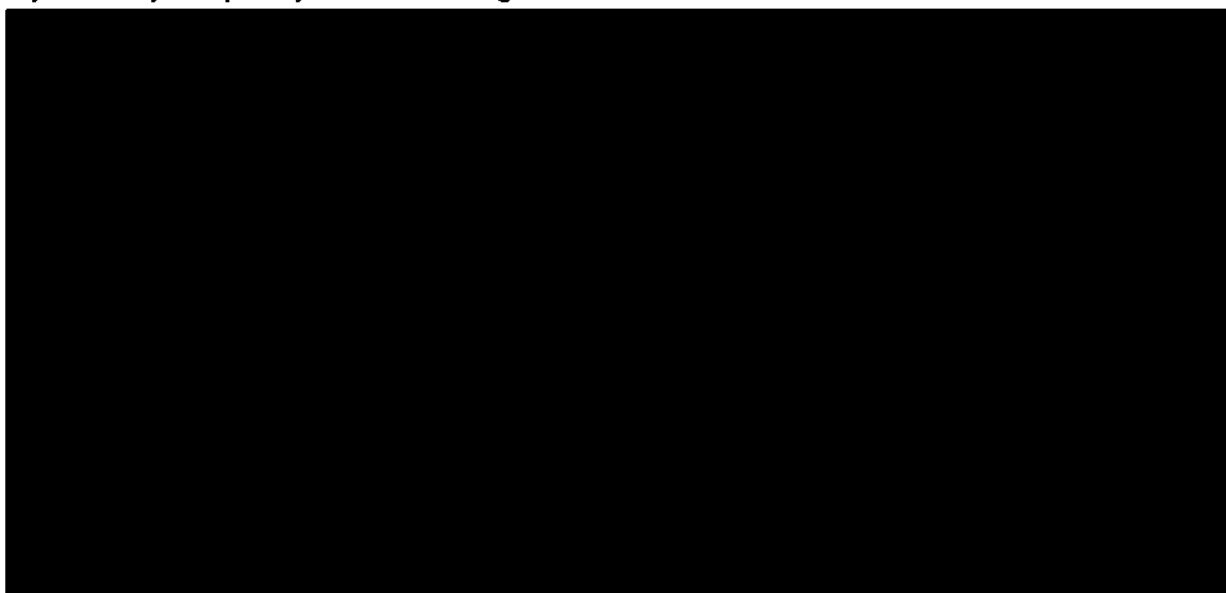
Ryc. 33. Przeżycie warunkowe dla neoCT.



Ryc. 34. Wykres krzywej przeżycia warunkowego: neoNIVO-CT.



Ryc. 35. Wykres przeżycia warunkowego: neoCT.



7.9.2 Walidacja predykcyjna względem danych zewnętrznych

7.9.2.1 Porównanie pola powierzchni pod krzywą

W pierwszej kolejności porównano wyniki modelu w zakresie wygenerowanych łącznie niedyskontowanych LY względem łącznej liczby LY, która została wygenerowana z krzywych przeżycia warunkowego (tj. pole powierzchni pod krzywą).

Wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 66. Dane wyjściowe z modelu vs oszacowania LY na podstawie przeżycia warunkowego.

Leczenie	Dane wyjściowe z modelu, LY	Przeżycie warunkowe, LY	Różnica
neoNIVO-CT			
neoCT			

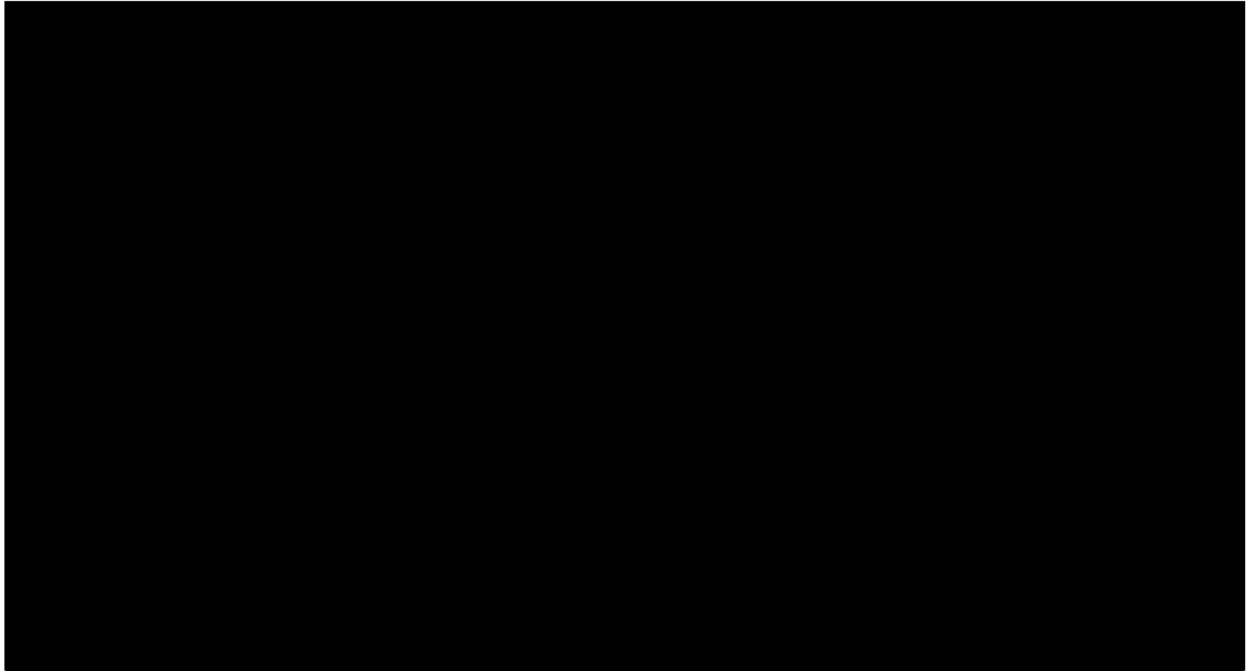
7.9.2.2 Wizualne porównanie względem przeżycia warunkowego (Zappa 2016)

W ramach porównania wizualnego, przeżycie pacjentów w stanie DM w czasie rozważano przy użyciu krzywych przeżycia (w przeciwieństwie do zastosowanego w analizie podstawowej sposobu z wykorzystaniem jednorazowej wartości LYG z poprzednich raportów HTA), co umożliwiło wygenerowanie krzywej OS w modelu Markowa. Tę samą syntetyczną

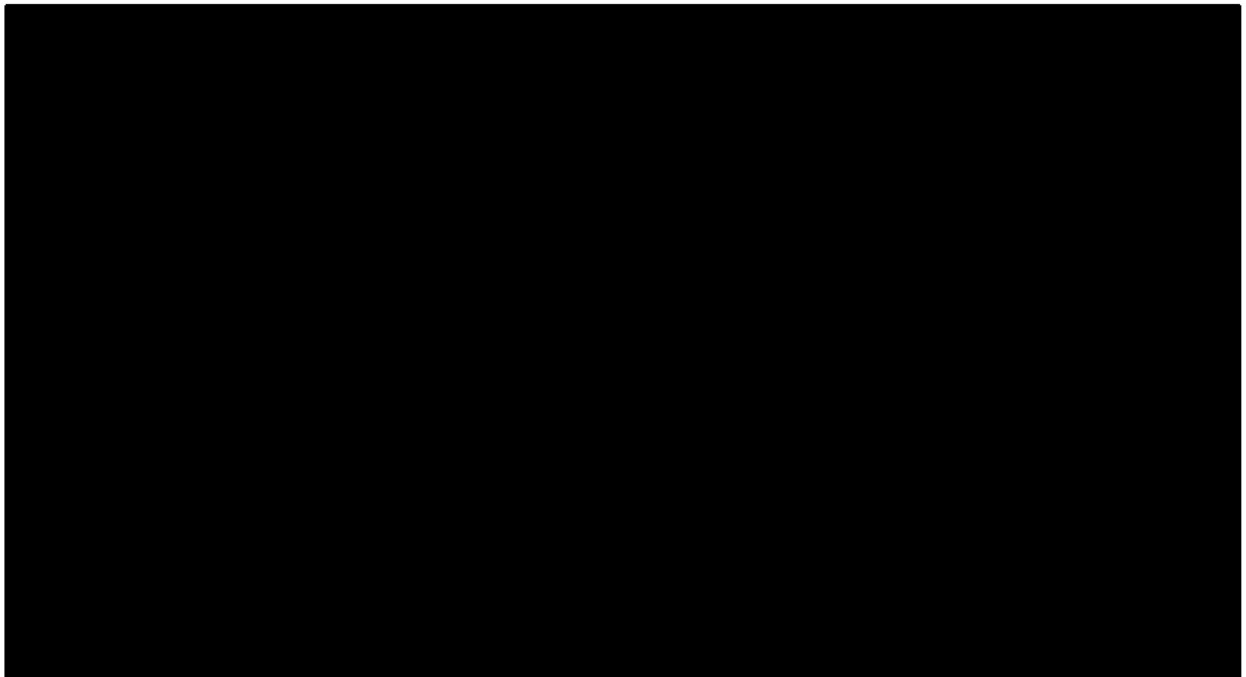
krzywą OS zbadano, stosując rozkład wykładniczy dla stanu DM, który dał

Otrzymane w modelu krzywe OS porównano z krzywymi przeżycia warunkowego - patrz rysunki poniżej. Czas przeżycia oszacowany przez model był zbliżony do oszacowań wygenerowanych przez krzywą przeżycia warunkowego dla obu ramion, co wskazuje, że długoterminowe OS przewidywane przez model jest klinicznie wiarygodne.

Ryc. 36. OS wygenerowane w modelu vs przeżycie warunkowe: neoNIVO-CT.



Ryc. 37. OS wygenerowane w modelu vs przeżycie warunkowe: neoCT.



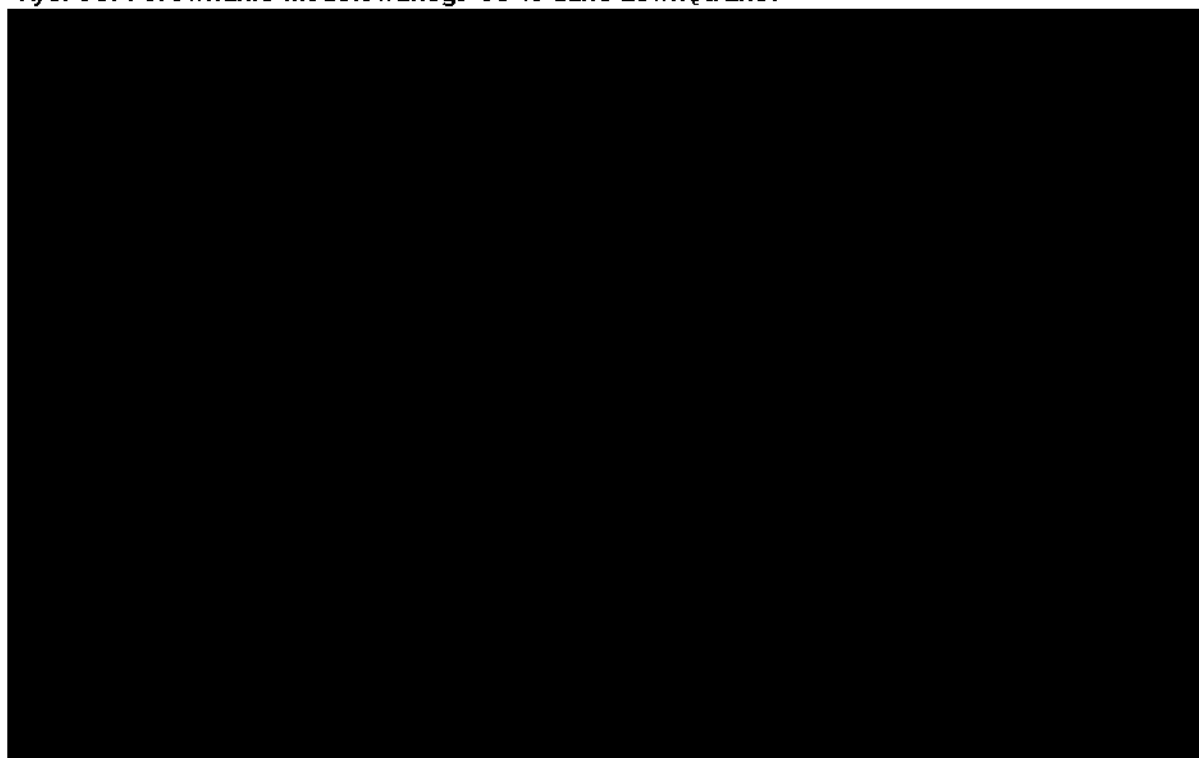
7.9.2.3 Walidacja krzywej przeżycia nieleczonej dotychczas populacji

Dodatkowo, do opisanego powyżej przeżycia warunkowego, projekcje OS z modelu porównano bezpośrednio z wynikami przeżycia z zewnętrznych źródeł, w których populacje pacjentów były zbliżone do populacji ITT w badaniu CheckMate-816. Ponieważ leczenie neoNIVO-CT jest nową interwencją w populacji docelowej, a jego efekty w zakresie przeżycia nie były dyskutowane w poprzednich badaniach, walidacja długoterminowego OS dla neoNIVO-CT wobec danych zewnętrznych nie była wykonalna. Dlatego walidację długoterminowego OS przeprowadzono jedynie dla ramienia neoCT. Dodatkowo, nie zidentyfikowano źródeł danych dotyczących trajektorii przeżycia w populacji z PD-L1 $\geq 1\%$, choć jest mało prawdopodobne, aby status PD-L1 miał wpływ na trajektorie przeżycia we wczesnym stadium choroby. Niemniej, model powinien dawać korzystniejsze szacunki przeżycia, biorąc pod uwagę rosnącą dostępność terapii ukierunkowanych na PD-L1 w bardziej zaawansowanej chorobie.

Dane z meta-analzy na poziomie pacjentów przeprowadzonej przez BMS (BMS 2021a) zidentyfikowano jako najbardziej odpowiednie źródło wyników zdrowotnych w zakresie przeżycia pochodzących od pacjentów w I do III stadium NDRP, otrzymujących leczenie neoadjuwantowe. Okres obserwacji jest wystarczająco długi (15 lat), co umożliwia porównywanie przeżycia w długim horyzoncie. Dane dotyczące przeżycia wg stadium, także dostępne z meta-analzy na poziomie pacjentów, umożliwiły konstrukcję ważonego OS do odzwierciedlenia rozkładu stadiów pacjentów w badaniu CheckMate-816. Efekty zdrowotne w zakresie przeżycia porównano również z danymi opublikowanymi w Goldstraw 2016, dotyczącej bazy danych 94 708 przypadków NDRP z 35 źródeł w 16 krajach na świecie, z danymi dotyczącymi przeżycia dla około 20 000 pacjentów z NDRP w stadium IB - IIIA. Modelowane OS porównano również do danych SEER (użytych do oszacowania przeżycia warunkowego) oraz badania BMS US Oncology (BMS 2021b).

Krzywą OS oraz przeżycie w poszczególnych punktach czasowych uzyskane w modelu porównano z zewnętrznymi źródłami - patrz poniżej.

Ryc. 38. Porównanie modelowanego OS vs dane zewnętrzne.



Tab. 67. Walidacja OS dla neoCT (dotychczas nieleczonej): porównanie punktów orientacyjnych

Źródło	Rok 1	Rok 3	Rok 5	Rok 10	Rok 15	Rok 20
OS w modelu dla neoCT	■	■	■	■	■	■
Goldstraw 2016	■	■	■	■	■	■
BMS 2021a	■	■	■	■	■	■
BMS 2021b	■	■	■	■	■	■
SEER	■	■	■	■	■	■

Przeżycie w grupie neoCT w modelu jest bardziej optymistyczne niż dane zewnętrzne. Jak wspomniano powyżej, jest to prawdopodobnie spowodowane dwoma czynnikami. Po pierwsze, pacjenci z wyższym poziomem ekspresji PD-L1 prawdopodobnie odnotują wzrost przeżycia w przypadku przerzutów odległych ze względu na niedawną dostępność terapii ukierunkowanych na PD-L1, takich jak nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab i cemiplimab. W szczególności metaanaliza Xu 2019, która obejmowała badania z udziałem pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną lub w gorszym stadium wykazała, że pacjenci mieli dłuższy OS przy poziomie ekspresji PD-L1 wynoszącym $\geq 1\%$; efekt był szczególnie znaczący ($p < 0,00001$) u tych pacjentów w przypadku leczenia drugiej i trzeciej linii. Dowody pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają to odkrycie - według analizy Waterhouse 2021 pacjenci z NDRP w stopniu III-IV i PD-L1 $\geq 50\%$ leczeni w USA doświadczyli dłuższej mediany OS w porównaniu z pacjentami z niską ekspresją PD-L1 lub

bez niej. Dane zewnętrzne nie obejmują tych metod leczenia, ponieważ immunoterapie weszły do powszechnego stosowania dopiero w ostatniej dekadzie:

- Metaanaliza BMS danych z poziomu pacjenta (BMS 2021a) zawiera badania przeprowadzone w okresie do 2012 roku, w tym 85% badań przeprowadzono do 2007 roku;
- Goldstraw 2016 obejmuje pacjentów zdiagnozowanych pomiędzy 1999 a 2010 r.;
- US Oncology Study (BMS 2021b) obejmuje pacjentów pomiędzy 2008 a 2019;
- Dane SEER obejmują pacjentów indeksowanych w 1999 r.

Dlatego rozsądne wydaje się, że analiza modelu, która uwzględni pacjentów, u których wszyscy mają dodatni poziom ekspresji PD-L1 i prawdopodobnie otrzymają inhibitor PD-L1 w przypadku przerzutów odległych, dałaby bardziej optymistyczne oszacowania dotyczące przeżycia, niż można by się spodziewać na podstawie historycznych danych zewnętrznych, a różnica wynikała głównie z poprawy leczenia w stanie DM.

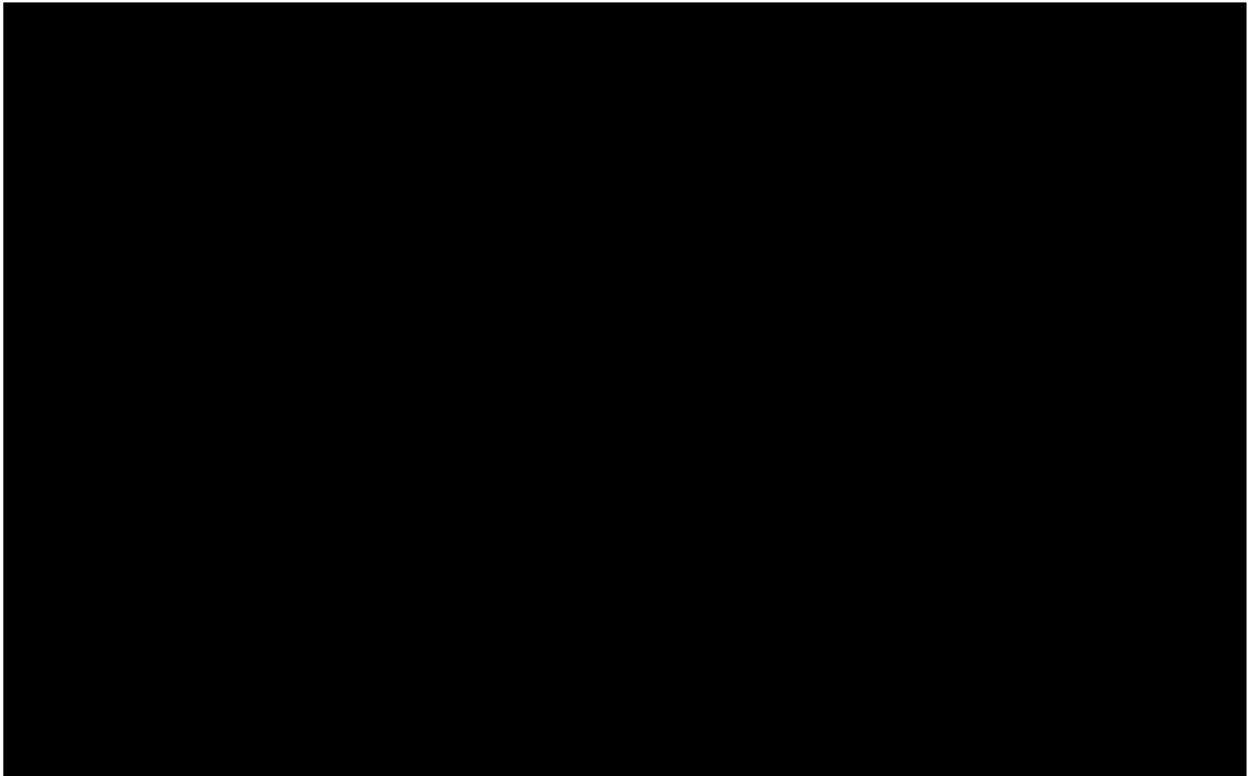
7.9.3 Predykcyjna walidacja względem danych z badania klinicznego

Ostatecznie porównano OS z modelu z OS z badania CheckMate 816, zarówno dla neoNIVO-CT, jak i neoCT, aby ocenić w jakim stopniu przewidywane OS nakładają się na obserwowane efekty w zakresie przeżycia podczas badania klinicznego.

7.9.3.1 Leczenie neoNIVO-CT

Graficzne porównanie danych OS z badania vs ekstrapolacje w modelu przedstawiono na rysunku poniżej, a odsetki żywych pacjentów w 6-miesięcznych przedziałach czasu przedstawiono w tabeli poniżej.

Ryc. 39. Walidacja OS dla leczenia neoNIVO-CT: wyniki modelu vs dane z badania klinicznego.



Tab. 68. Walidacja OS dla neoNIVO-CT, populacja wnioskowana: efekty modelu vs dane z badania klinicznego, przeżycie w 6-miesięcznych przedziałach

Źródło	Miesiąc 6	Miesiąc 12	Miesiąc 18	Miesiąc 24	Miesiąc 30	Miesiąc 36	Miesiąc 42	Miesiąc 48
Modelowane OS	■	■	■	■	■	■	■	■
CheckMate-816 OS KM	■	■	■	■	■	■	■	■
Δ pomiędzy KM i modelowanym OS	■	■	■	■	■	■	■	■
Pacjenci z ryzykiem	■	■	■	■	■	■	■	■

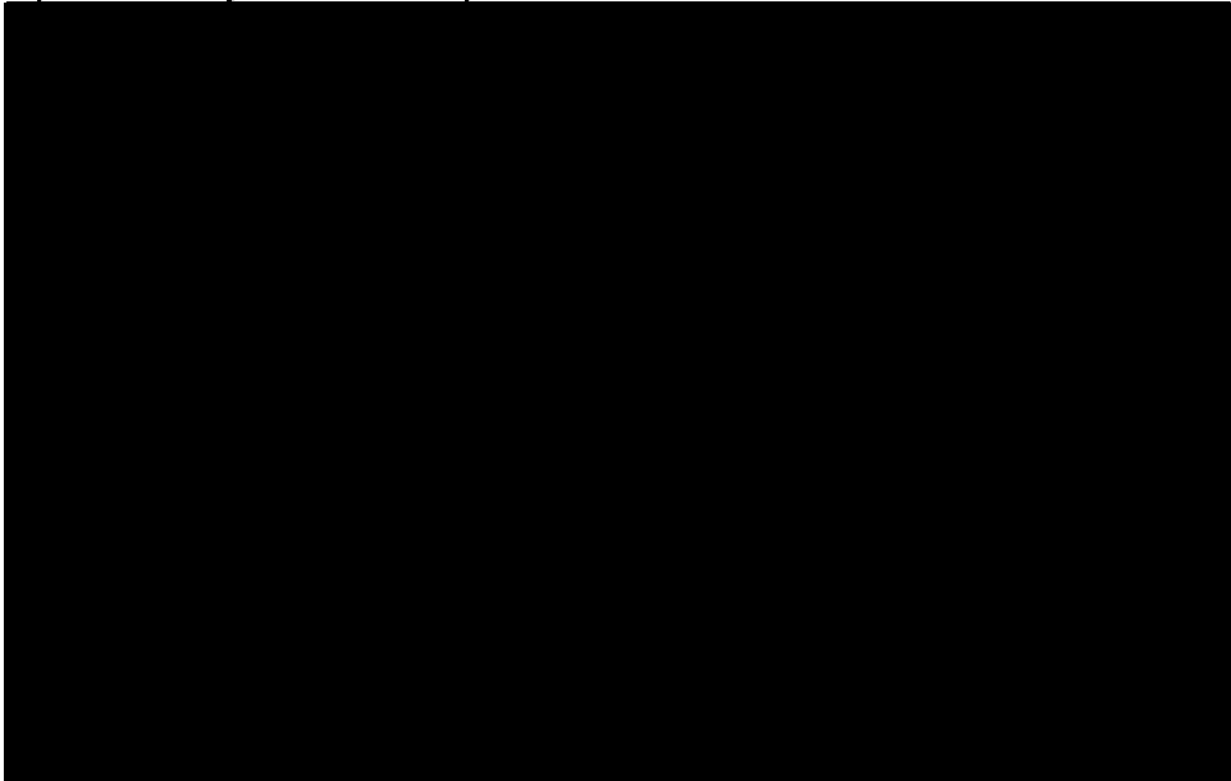


Porównanie danych z badania z wynikami OS w modelu wskazuje, że model dobrze odzwierciedla przeżycie chorych w grupie neoNIVO-CT.

7.9.3.2 Leczenie neoCT

Graficzne porównanie OS z badania CheckMate-816 dla neoCT vs ekstrapolacje w modelu dla neoCT przedstawiono na rysunku poniżej, a odsetek żyjących pacjentów w 6-miesięcznych przedziałach czasowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Ryc. 40. Walidacja OS dla neoCT: wyniki modelu vs dane z badania CheckMate 816.



Tab. 69. Walidacja OS dla neoCT: wyniki modelu vs dane z badania CheckMate 816; przeżycie w 6-miesięcznych przedziałach czasowych.

Źródło	Miesiąc 6	Miesiąc 12	Miesiąc 18	Miesiąc 24	Miesiąc 30	Miesiąc 36	Miesiąc 42	Miesiąc 48
Modelowane OS	■	■	■	■	■	■	■	■
CheckMate-816 OS KM	■	■	■	■	■	■	■	■
Δ pomiędzy KM i modelowanym OS	■	■	■	■	■	■	■	■
Pacjenci z ryzykiem	■	■	■	■	■	■	■	■

7.9.4 Walidacja wewnętrzna

7.9.4.1 Walidacja techniczna przez twórcę modeli

Poza porównaniami z danymi zewnętrznymi, model został oceniony przez twórcę modeli nie zaangażowanego w programowanie omawianego modelu. Zweryfikowano: logiczną strukturę modelu, formuły matematyczne, sekwencje obliczeń i wartości liczbowe dostarczone jako dane wejściowe do modelu. Przeprowadzono test wartości skrajnych, aby sprawdzić występowanie nieoczekiwanych aktywności. Sprawdzono zasadność rozkładów użytych w analizie probabilistycznej modelu. Działano zgodnie ze standardową procedurą operacyjną ze szczegółową listą kontrolną, w celu zapewnienia kompletnej i dokładnej walidacji. Po zakończeniu walidacji wprowadzono korektę zidentyfikowanych błędów w poprawionym modelu. Po adaptacji do warunków polskich przeprowadzono kolejną, skróconą walidację w celu wyeliminowania błędów (zarówno strukturalnych, jak i w odniesieniu do wprowadzonych wartości) w zaktualizowanym modelu.

7.9.4.2 Walidacja strony trzeciej

Po walidacji wewnętrznej wykonanej przez twórcę modeli miała miejsce druga walidacja przeprowadzona przez inną osobę. Walidację przeprowadzili w czerwcu i lipcu 2022 r. doświadczeni w zakresie modelowania eksperci HEOR, a jego przedmiotem była przede wszystkim ocena trafności koncepcyjnej modelu (tj. ocena struktury modelu, logicznych, matematycznych i przyczynowo-skutkowych związków na poziomie koncepcyjnym) oraz wewnętrznej technicznej trafności modelu (tj. zapewnieniu, że programowanie i fizyczna implementacja koncepcyjna modelu została ukończona prawidłowo). Walidacja obejmowała także testowanie technicznej poprawności przy użyciu analizy wartości skrajnych i testowanie kierunku zmian w zależności od wprowadzonych danych wejściowych, gdzie parametry wejściowe modyfikowano indywidualnie i oceniano ich kierunkowy związek z efektami w zakresie kosztów i QALY. To podejście jest zgodne z wytycznymi Good Model Validation Practice przedstawionymi przez ISPOR (Eddy 2012), NICE (NICE 2013), AdvISHE (Vemer 2016) i TECH-VER (Buyukkaramikli 2019).

Wyniki tej dodatkowej fazy walidacji zwiększają pewność co do technicznej i koncepcyjnej poprawności modelu. Zidentyfikowano (a następnie skorygowano) tylko jeden błąd, który mógł wpłynąć na wyniki modelu.

7.9.5 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.2.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S lub adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP (nie wprowadzono ograniczeń dotyczących stadium choroby i poziomu ekspresji PD-L1);
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S lub adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 września 2023 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wykluczono zidentyfikowane raporty HTA złożone i ocenione przez NICE i CADTH, ponieważ w analizach wykorzystano ten sam model globalny, a dane poufne, w tym wyniki modelu zostały zaczerpnięte (NICE NIVO 2023, CADTH 2023a).

7.9.6 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”

8 czerwca 2023 roku został opublikowany przegląd systematyczny Jovanoski 2023 dotyczący wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania. Przegląd wykonano zgodnie z protokołem, który może zostać udostępniony zainteresowanym, oraz zgodnie z wytycznymi PRISMA. W ramach przeglądu przeszukiwano bazy Embase, Medline, Evidence-Based Medicine Reviews (w tym Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians [ACP] Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE], Cochrane Clinical Answers, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Cochrane Methodology Register, HTA database oraz National Health Service Economic Evaluation Database [NHS EED]) z datą odcięcia 18 marca 2021 r. (aktualizacja wyszukiwania 22 czerwca 2022 r.). Ponadto, przeszukiwano doniesienia konferencyjne, referencje odnalezionych doniesień, agencje HTA i inne źródła, w tym wyszukiwarki internetowe. Przedstawiono szczegółowe strategie wyszukiwania. Selekcja badań była wykonywana niezależnie przez dwóch badaczy, a wszelkie niezgodności zostały rozstrzygnięte z udziałem trzeciego badacza. Ekstrakcję danych wykonywał 1 autor, który był w 100% sprawdzany przez drugiego badacza.

Kryteria włączenia do przeglądu Jovanoski 2023 obejmowały badania, w których raportowano HSUV (użyteczności stanów zdrowia związanych z chorobą i/lub dekrementy

użyteczności związane z progresją choroby lub zdarzeniami niepożądanymi) lub HRQoL (jakość życia związaną ze zdrowiem) u chorych z resekcyjnym NDRP (stadium 0-III) leczonych za pomocą terapii adjuwantowych lub neoadjuwantowych. Dopuszczono pomiary za pomocą większości dostępnych instrumentów, w tym generycznych (np. EQ-5D, SF-6D), bezpośrednich (np. TTO, SG, VAS), mapowania oraz danych HRQoL specyficznych dla choroby (np. EORTC-QLQ-C30). Nie zastosowano ograniczeń co do rodzaju i lokalizacji badania, daty czy języka publikacji.

Jovanoski 2022 jest przeglądem systematycznym o wysokiej jakości w pełni odpowiadającym potrzebom niniejszej analizy. Data ostatniego przeszukiwania baz danych w przeglądzie systematycznym Jovanoski 2022 to 22 czerwca 2022 roku, w związku z czym w ramach niniejszego przeglądu wykonano przeszukiwanie uzupełniające baz danych Medline, Embase i Cochrane z ograniczeniem od czerwca 2022 roku, w celu zidentyfikowania badań pierwotnych i wtórnych opublikowanych po 22 czerwca 2022 roku.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.3.

Kryteria włączenia dla przeszukiwania uzupełniającego:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z operacyjnym NDRP;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność w stanie wolnym od zdarzeń i po nawrocie lokoregionalnym, jak również spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- populacja inna niż pacjenci z operacyjnym NDRP;
- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 28 września 2023 r. nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W ramach przeglądu Jovanoski 2018 odnaleziono tylko 1 badanie pierwotne (Andreas 2018), w którym oszacowano użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu, tj. przeżycie wolne od choroby i nawrót lokoregionalny. Obserwacyjne, retrospektywne badanie Andreas 2018 (LuCaBIS) przeprowadzono w 39 ośrodkach we Francji, Niemczech i Wielkiej Brytanii. Do badania zakwalifikowano 831 dorosłych pacjentów po resekcji radykalnej (brak choroby resztkowej) NDRP w stadium IB-IIIa. Okres obserwacji wynosił średnio 26 mies. - 30 mies. we Francji, 24 mies. w Niemczech i 25 mies. w UK. Jednym z

celów badania było oszacowanie wartości użyteczności w stanie wolnym od choroby, w stanie nawrotu lokoregionalnego oraz w przypadku wystąpienia przerzutów odległych/choroby terminalnej z użyciem kwestionariusza EQ-5D. Wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowane w badaniu Andreas 2018 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 70. Wartości użyteczności stanów zdrowia w badaniu Andreas 2018.

Stan zdrowia	N	Użyteczność, średnia [95% CI] (zakres)
Przeżycie wolne od choroby	238	0,72 [0,68; 0,75] (0,71-0,73)
Nawrót lokoregionalny	19	0,62 [0,51; 0,74] (0,58-0,66)
Przerzuty odległe/choroba terminalna	32	0,67 [0,55; 0,78] (0,59-0,73)

Wyższa wartość użyteczności u chorych z przerzutami odległymi/chorobą terminalną niż w przypadku nawrotu lokoregionalnego są niezgodne z przewidywaniami, wpływ na takie wyniki miała prawdopodobnie niewielka liczba pacjentów w wymienionych stanach, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D.

Wartości użyteczności w stanie EF i LR na podstawie publikacji Andreas 2018 testowano w ramach analizy wrażliwości.

7.10 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.10.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.10.2).

7.10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 71. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział danych
1	Horyzont czasowy analizy	dożywni (35 lat)	Wytyczne AOTMiT 2016	10 lat	założenie	5
2	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT 2016	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT 2016	7.7
3	Założenie o wyleczeniu	tak	Wyniki badań, NICE TA761, opinia ekspertów	nie	założenie	7.2.2.2
4	Rozkład dla TTLR	Log-normalny	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	Gompertza	dobre dopasowanie do danych, mniejsza wiarygodność kliniczna	7.2.2.3
5	Rozkład dla czasu do jakiegokolwiek progresji	Log-normalny	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	Gompertza	dobre dopasowanie do danych, mniejsza wiarygodność kliniczna	7.2.2.4.2
6	Rozkład dla umieralności w stanie EFS	Wykładniczy	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	Gompertza	dobre dopasowanie do danych, mniejsza wiarygodność kliniczna	7.2.2.6
7	Rozkład dla umieralności w stanie LR	Krzywa sklejana z 3 węzłami (DF = 4)	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	Gompertza	dobre dopasowanie do danych, mniejsza wiarygodność kliniczna	7.2.2.7
8				uogólniony gamma		
9	Wszystkie rozkłady	j.w.	dobre dopasowanie do danych, wiarygodność kliniczna	Gompertza	dobre dopasowanie do danych, mniejsza wiarygodność kliniczna	7.2.2

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
10	LR do DM	7,7%	LuCaBIS (Chouaid 2018)	■	Opinia ekspertów	7.2.2.5
11	Udziały PDC	Wyniki ankiety	Aktualna praktyka w Polsce	CheckMate 816	Zgodnie z badaniem klinicznym	7.5
12	Leczenie adj po neo	Wyniki ankiety	Aktualna praktyka w Polsce	CheckMate 816	Zgodnie z badaniem klinicznym	7.4
13	Leczenie LR	Wyniki ankiety	Aktualna praktyka w Polsce	■	PTOK 2022, założenie autorów modelu	7.6.8
14	Koszt „wastage”	nie	NFZ nie pokrywa kosztów niewykorzystanych mg	tak	założenie	7.6.1
15	Koszt radioterapii	617,97 PLN/podanie	Podejście konserwatywne	1 045,87 PLN/podanie	PTOK 2022	7.6.3
16	Koszt opieki terminalnej	7 729,12	107/2016 + inflacja 2016-2022 w kategorii „Zdrowie”	+20%	założenie	7.6.10
17				-20%	założenie	
18	Korekta użyteczności względem wieku	nie	założenie (AOTMiT 2016)	tak	NICE DSU	7.2.4.4
19	Wartości użyteczności	EF: ■ LR: ■	CheckMate 816, Golicki 2010, Golicki 2015	EFS: 0,72 LR: 0,62	Andreas 2018	7.2.4.2, 7.9.6
20	Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	nie	założenie	tak	założenie	7.2.4.3, 7.9.6
21	Efekty zdrowotne w stanie DM	I-O: ■	Wyniki modelu dla NIVO-IPI-CT	-20%	założenie	7.2.2.8
22		CT: ■		+20	założenie	

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
23	Koszty w stanie DM	I-O: ██████████ CT: ██████████	Wyniki modelu dla NIVO-IPI-CT	-20%	założenie	7.2.2.8
24				+20	założenie	
25	Udział pacjentów leczonych I-O w stanie DM	36,3% (NIVO: ██████████)	Statystyki NFZ 2022, KRN 2022, PTOK 2022, Ramlau 2017, Moore 2019	20% (NIVO: ██████████)	założenie	7.2.2.8
26				50% (NIVO: ██████████)	założenie	
27	Ponowne zastosowanie I-O	Po 6 mies.	Opinia ekspertów	Po 12 mies.	Opinia ekspertów	7.2.2.8
28				Bez ograniczeń	Założenia modelu	
29				Brak możliwości	Obecne zapisy B.6	

7.10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

7.11 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED] przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy [REDACTED]

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania neoNIVO-CT z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ [REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.11).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu neoNIVO-CT w porównaniu do stosowania neoCT, neoCRT, adjCT i S.

8.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 72. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■

Tab. 73. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków	■	■	■	■	■
Podania leków	■	■	■	■	■
Operacji	■	■	■	■	■
Terapii adj. po neoadj.	■	■	■	■	■
Terapii w stanie LR	■	■	■	■	■
Terapii w stanie DM	■	■	■	■	■
Zużycie zasobów	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Monitorowanie leczenia	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 74. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	■	■	■	■
Δ LYG	■	■	■	■
Δ QALY	■	■	■	■
ICER, PLN/LYG	■	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■	■

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.10.1.

[Redacted text block]

Tab. 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [Redacted]: neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
19	████	████	████	████	████	████	████	████
20	████	████	████	████	████	████	████	████
21	████	████	████	████	████	████	████	████
22	████	████	████	████	████	████	████	████
23	████	████	████	████	████	████	████	████
24	████	████	████	████	████	████	████	████
25	████	████	████	████	████	████	████	████
26	████	████	████	████	████	████	████	████
27	████	████	████	████	████	████	████	████
28	████	████	████	████	████	████	████	████
29	████	████	████	████	████	████	████	████

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



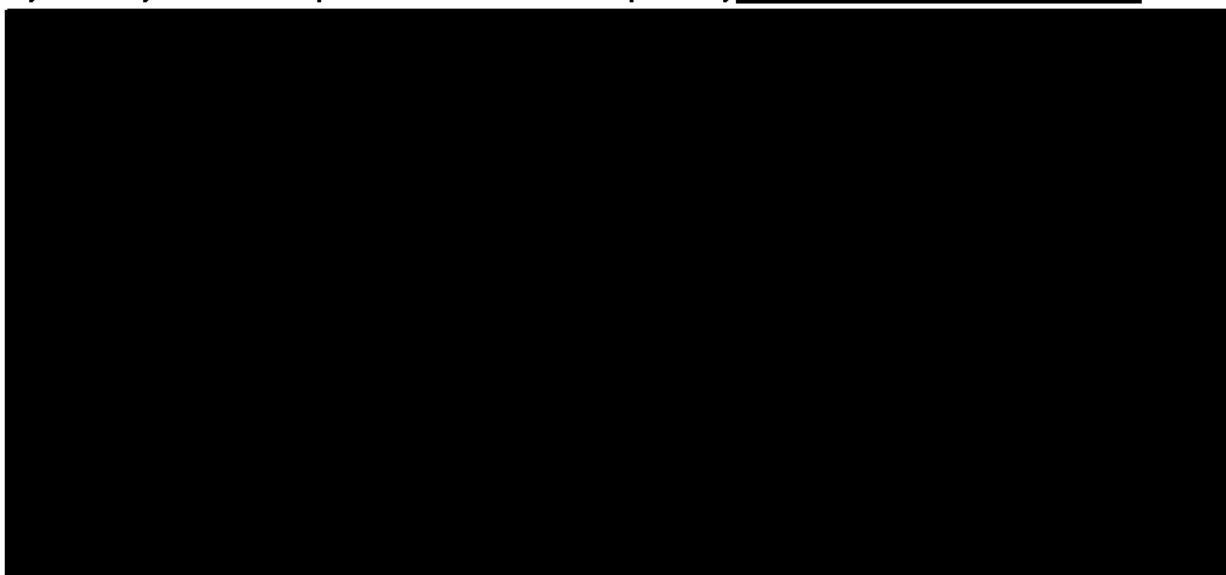
Tab. 76. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności ██████████: neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	████	████	████	████
Δ LYG	████	████	████	████
Δ QALY	████	████	████	████
ICER, PLN/LYG	████	████	████	████
ICUR, PLN/QALY	████	████	████	████

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ██████████

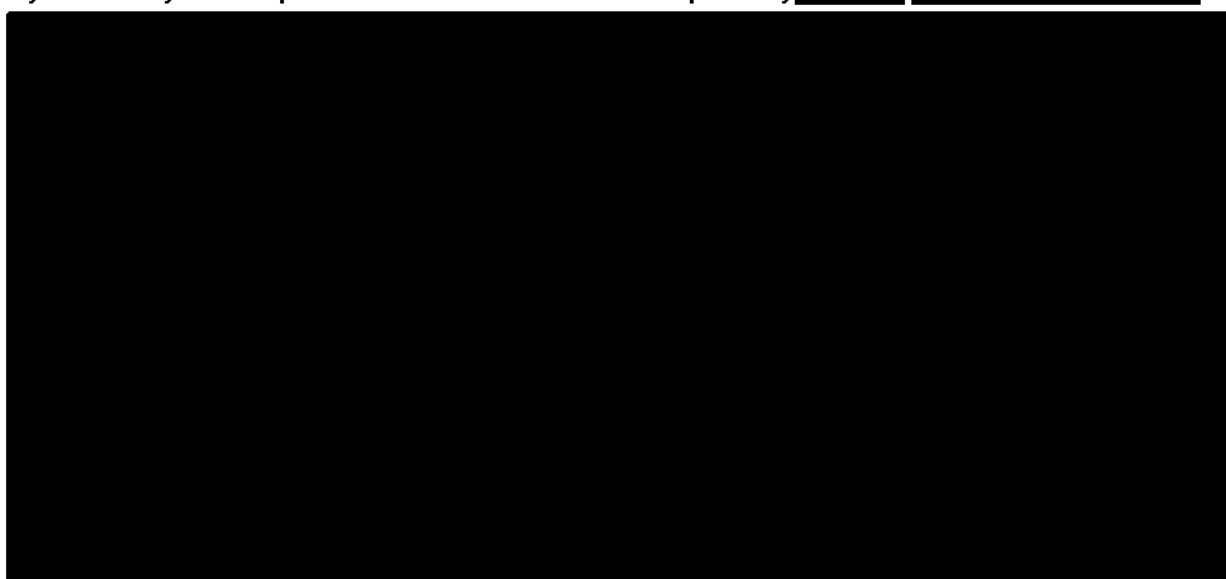


Ryc. 41. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory ██████████



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności neoNIVO-CT w porównaniu do wszystkich komparatorów wynosi ██████████ przy progu 175 926 PLN/QALY.

Ryc. 42. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory ██████████ ██████████



8.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

Tab. 77. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 78. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
14	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
15	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
16	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
17	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
18	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
19	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
20	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
21	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
22	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
23	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
24	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
25	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
26	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
27	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
28	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
29	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██

9 Wyniki analizy [REDACTED]

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania neoNIVO-CT z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ [REDACTED]

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.11).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu neoNIVO-CT w porównaniu z komparatorami.

9.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 79. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
QALY	■	■	■	■	■
LYG	■	■	■	■	■

Tab. 80. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków	■	■	■	■	■
Podania leków	■	■	■	■	■
Operacji	■	■	■	■	■
Terapii adj. po neoadj.	■	■	■	■	■
Terapii w stanie LR	■	■	■	■	■
Terapii w stanie DM	■	■	■	■	■
Zużycie zasobów	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Monitorowanie leczenia	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 81. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	■	■	■	■
Δ LYG	■	■	■	■
Δ QALY	■	■	■	■
ICER, PLN/LYG	■	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■	■

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.10.1.

[Redacted text block]

Tab. 82. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [Redacted]: neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
19	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted content]

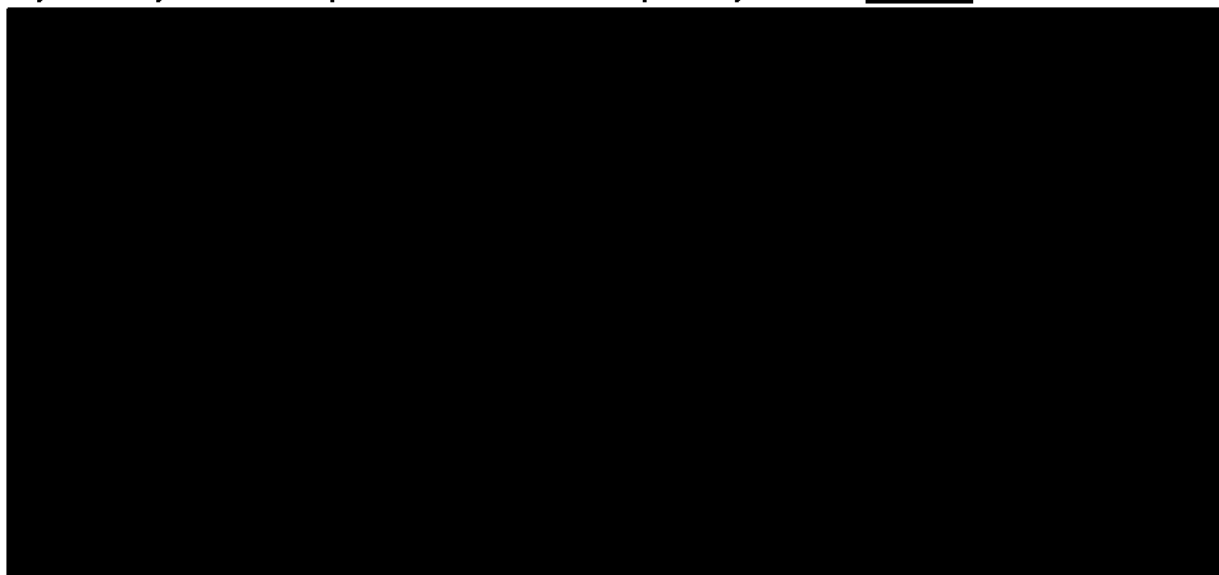
Tab. 83. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [Redacted] neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN				
Δ LYG				
Δ QALY				
ICER, PLN/LYG				
ICUR, PLN/QALY				

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [Redacted]

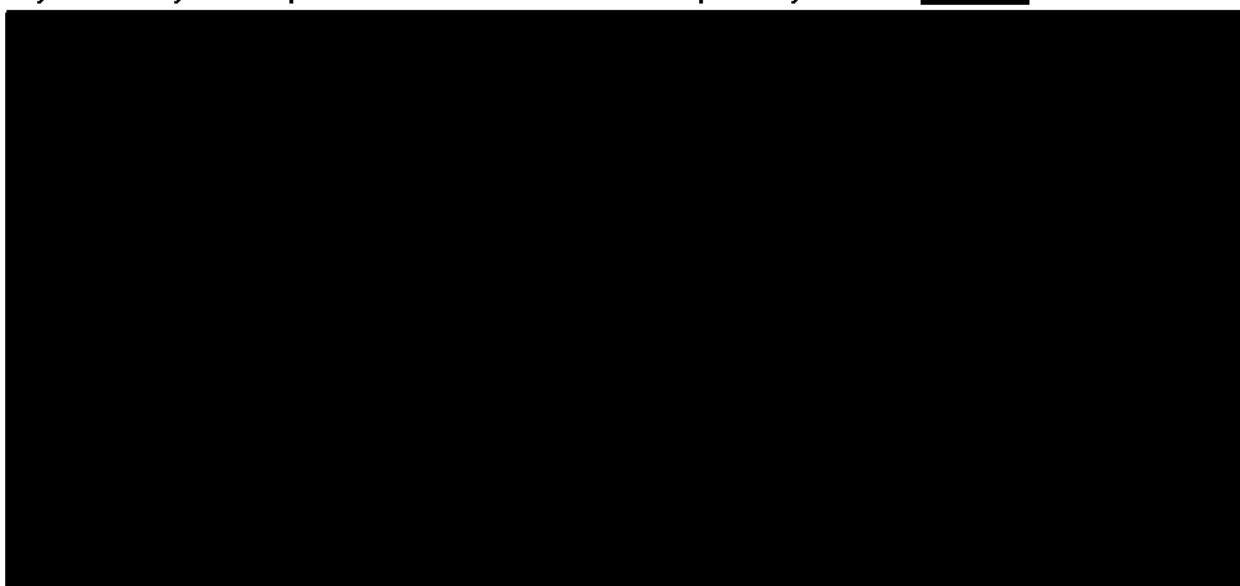
[Redacted content]

Ryc. 43. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED]



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności neoNIVO-CT w porównaniu do wszystkich komparatorów jest [REDACTED] przy progu 175 926 PLN/QALY.

Ryc. 44. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED]



9.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted text block]

Tab. 84. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [Redacted]

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 85. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
14	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
15	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
16	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
17	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
18	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
19	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
20	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
21	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
22	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
23	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
24	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
25	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
26	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
27	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
28	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██
29	██████	██	██████	██	██████	██	██████	██

10 Ograniczenia

Do oszacowania współczynników kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przy czym jedynie dla porównania neoNIVO-CT i neoCT dostępne było badanie bezpośrednie, natomiast w przypadku pozostałych komparatorów zastosowano wyniki metaanalizy sieciowej, która charakteryzuje się wieloma ograniczeniami (AKL Opdivo).

W modelu uwzględniono dane dla wnioskowanej populacji, tj. w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, jednak nie dla wszystkich parametrów dostępne były dane w tak wąskiej populacji chorych lub liczba zdarzeń była niewystarczająca. W związku z tym, niektóre parametry w modelu pochodzą z populacji chorych w stadium IB-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ lub populacji ITT z badania CheckMate 816, przy czym w przypadku tych parametrów poziom ekspresji PD-L1 nie powinien mieć wpływu na dane (patrz rozdz. 7.2). Ekspresja PD-L1 była badana jedynie w badaniu CheckMate 816, pozostałe badania włączone do metaanalizy sieciowej były starsze i nie określono w nich poziomu ekspresji PD-L1 u pacjentów.

Wyniki badania CheckMate 816 dla drugiej analizy okresowej oraz w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) są dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, ChPL Opdivo (EFS, pCR i OS) lub nie zostały jeszcze opublikowane, co również może stanowić ograniczenie analizy.

W analizie przyjęto dożywotni (35-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych jest ich niedojrzałość (np. TTDM w rozdz. 7.2.2.4) oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele modeli. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o kryteria informacyjne AIC i BIC, wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna), porównanie z danymi zewnętrznymi i opiniami ekspertów. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

Na podstawie ostatnich wniosków ocenianych przez NICE w leczeniu operacyjnego NDRP w analizie uwzględniono możliwość całkowitego wyleczenia pacjentów (tzw. funkcjonalne wyleczenie), dla których dalsze przeżycie wyglądało tak, jak w populacji ogólnej (rozdz. 7.2.2.2). Mając na uwadze specyfikę problemu decyzyjnego (choroba na wczesnym etapie zaawansowania kwalifikująca się do leczenia operacyjnego), komentarz NICE oraz opinie ekspertów, podejście należy uznać za właściwe.

Z powodu braku wymogu monitorowania pacjentów po wystąpieniu LR w badaniu CheckMate 816, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do stanu DM oszacowano na podstawie źródeł zewnętrznych (LuCaBIS, Chouaid 2018) i przyjęto jako wartość stałą w roku. Ponadto, z powodu braku dojrzałości danych dla zdarzeń DM w badaniu CheckMate 816, TTDM oszacowano jako różnicę czasu do jakiegokolwiek progresji oraz TTLR.

W modelu założono, że prawdopodobieństwo zgonu zależy wyłącznie od stanu, w jakim znajdują się pacjenci, a nie od rodzaju stosowanego leczenia.

Ograniczeniem analizy jest zastosowanie jednorazowego kosztu, QALY i LY w stanie DM na podstawie wcześniejszego wniosku HTA złożonego do AOTMiT w celu uniknięcia nadmiernej złożoności modelu i zapewnienia takich samych wyników zdrowotnych i kosztów, jak w modelach przeznaczonych do analizy przeżycia w przerzutowym NDRP, co zostało pozytywnie przyjęte przez ekspertów oraz NICE w innym wniosku.

W modelu założono, że różne schematy chemioterapii mają taką samą skuteczność, a zmiana udziałów poszczególnych PDC ma wpływ jedynie na koszty. W wielu krajach, w tym w Polsce, udziały poszczególnych schematów chemioterapii opartej na pochodnych platyny (PDC) są inne niż w badaniu CheckMate 816 (nawet w badaniu CheckMate 816 wybór PDC zależał od lekarza). Informacja zwrotna od ekspertów sugerowała brak oczekiwanych istotnych różnic w zakresie skuteczności między poszczególnymi schematami PDC. Ponadto, nie są dostępne dane wyjaśniające różnice w skuteczności między określonymi schematami PDC.

Nie rozważano możliwości przerwania leczenia lub zmiany dawkowania - założono, że wszyscy pacjenci otrzymujący leczenie i pozostający w stanie EFS generują koszty pełnego przebiegu leczenia.



W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Dodatkowo założono, że wartość użyteczności jest taka sama niezależnie od przyjmowanego leczenia.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia zazwyczaj wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W analizie podstawowej założono, że cała utracona użyteczność w wyniku wystąpienia ZN została już włączona do użyteczności stanów zdrowia pochodzących z badania, a uwzględnienie dodatkowej użyteczności mogłoby zostać uznane za podwójne naliczanie. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym każdemu ZN przypisano dodatkowy dekrement użyteczności - model szacuje średnie utracone QALY z powodu ZN dla każdego leczenia za pomocą odsetków zdarzeń niepożądanych wywołanych przez leczenie, średnich spadków użyteczności związanych z tymi ZN i średnim czasem trwania każdego epizodu ZN. Całkowita średnia utrata QALY w związku z wystąpieniem ZN dla każdego leczenia została określona w wyniku obliczenia sumy indywidualnej utraty QALY związanej z każdym ZN. Całkowita utrata QALY z powodu ZN została zastosowana raz na początku modelu, przy założeniu że ZN wystąpiły na wczesnym etapie leczenia. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem ZN nie były gromadzone w badaniu Checkmate 816, a wartości pochodzą z opublikowanego badania Nafees 2008. Z powodu braku danych, w przypadku anemii, leukopenii i trombocytopenii dekrementy użyteczności założono na takim samym poziomie jak w przypadku neutropenii.

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nie uwzględnianiu

korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markowa, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na średnią wieku w populacji docelowej (64 lata na podstawie badania CheckMate 816), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla neoNIVO-CT w leczeniu przedoperacyjnym NDRP. W związku z tym nie jest możliwe odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników innych analiz ekonomicznych.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistycznej analizy wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zmieniano 1 parametr przy pozostawieniu pozostałych ustawień, jak w analizie podstawowej.

11 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności stosowania neoNVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

W analizie kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (*Analiza kliniczna*). Badanie CheckMate 816, będące głównym źródłem danych w analizie, to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, w którym porównano zastosowanie neoNIVO-CT i neoCT. W modelu wykorzystano wyniki dla drugiej analizy okresowej w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (46,6% populacji z badania), jedynie w przypadku niektórych parametrów, gdzie brakowało danych lub dane były niedojrzałe, wykorzystano dane dla subpopulacji chorych w stadium IB-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$ lub populacji ITT. W przypadku porównania neoNIVO-CT z pozostałymi komparatorami zastosowano wyniki metaanalizy sieciowej.

Wykorzystany w analizie model Markowa uwzględnił 4 stany zdrowia: stan wolny od zdarzeń (EF), nawrót lokoregionalny (LR), przerzuty odległe (DM) i zgon, co odzwierciedla naturalny przebieg choroby. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w grupie neoNIVO-CT i neoCT modelowano w oparciu o wyniki badania CheckMate 816 na podstawie danych z poziomu pacjentów, a w przypadku grup neoCRT, S i adjCT wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej, gdzie neoCT stanowiła punkt odniesienia. Z powodu braku wymogu monitorowania pacjentów po wystąpieniu LR w badaniu CheckMate 816, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do stanu DM oszacowano na podstawie źródeł zewnętrznych (LuCaBIS, Chouaid 2018) i przyjęto jako wartość stałą w roku. Ponadto, z powodu braku dojrzałości danych dla zdarzeń DM w badaniu CheckMate 816, TTDM oszacowano jako różnicę czasu do jakiegokolwiek progresji oraz TTLR.

Na podstawie ostatnich wniosków ocenianych przez NICE w leczeniu operacyjnego NDRP w analizie uwzględniono możliwość całkowitego wyleczenia pacjentów, dla których dalsze przeżycie wyglądało tak, jak w populacji ogólnej (rozdz. 7.2.2.2). Mając na uwadze specyfikę problemu decyzyjnego (choroba na wczesnym etapie zaawansowania kwalifikująca się do leczenia operacyjnego), komentarz NICE oraz opinie ekspertów, podejście należy uznać za właściwe.

W celu uniknięcia nadmiernej złożoności modelu i zapewnienia takich samych wyników zdrowotnych i kosztów, jak w modelach przeznaczonych do analizy przeżycia w przerzutowym NDRP zastosowano jednorazowy koszt, QALY i LY (zdyskontowane) w stanie DM na podstawie wcześniejszego wniosku HTA złożonego do AOTMiT (Zlecenie 39/2021), co zostało poparte przez ekspertów oraz NICE w innym wniosku.



[REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości testowano wartości zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Dodatkowo założono, że wartość użyteczności jest taka sama niezależnie od przyjmowanego leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, które oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy, komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii oraz Zarządzeń Prezesa NFZ. Ze względu na średnią wieku w populacji docelowej (64 lata na podstawie badania CheckMate 816), nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu neoCT, neoCRT, S i adjCT przez neoNIVO-CT **jest znacznie niższy** niż przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji próg opłacalności równy 175 926 PLN/QALY [REDAKTOWANE]. Co więcej, wyniki znacznie poniżej progu opłacalności uzyskano również w dodatkowej analizie z zastosowaniem 6% marży hurtowej zgodnie z Nowelizacją ustaw 2023 [REDAKTOWANE]. **Analizowana terapia jest więc opcją wysoce kosztowo-efektywną.**

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niezależnie od scenariusza analizy wrażliwości wyniki uzyskane dla porównania neoNIVO-CT z komparatorami **są znacznie poniżej progu opłacalności** (tj. 175 926 PLN/QALY; wyniki poniżej granicy na poziomie 3-krotności PKB *per capita*).

Mając na uwadze wymóg aktualności analiz na dzień złożenia wniosku, w części głównej raportu przedstawiono wyniki przy założeniu 5% marży hurtowej. Niemniej, mając na uwadze Nowelizację ustaw z 17 sierpnia 2023 r., zgodnie z którą nowa 6% marża hurtowa zacznie obowiązywać od 1 listopada 2023 r., w aneksie 14.5 przedstawiono wyniki przy założeniu 6% marży hurtowej dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla neoNIVO-CT w leczeniu operacyjnego NDRP, a więc omówienie potencjalnych różnic w wynikach i założeniach nie jest możliwe.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników [REDACTED] dla porównania neoNVO-CT oraz neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu¹ (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

neoNIVO-CT vs neoCT:



neoNIVO-CT vs neoCRT:



neoNIVO-CT vs S:



neoNIVO-CT vs adjCT:



-

[Redacted text block]

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności została przygotowana w oparciu o wyniki globalnego modelu ekonomicznego, dostarczonego przez firmę Bristol-Myers Squibb, w którym uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii oraz kosztów leczenia działań niepożądanych, jak również polskie tablice trwania życia i polskie normy użyteczności. Wykorzystany model miał na celu porównanie opłacalności stosowania neoNVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, tj. w stadium II-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.

W modelu wykorzystano parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników drugiej analizy okresowej randomizowanego badania klinicznego CheckMate 816 (mediana okresu obserwacji: 41,4 mies.) zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego (patrz: *Analiza kliniczna*) i porównującego neoNIVO-CT z neoCT. Biorąc pod uwagę analizowane wskazanie, w modelu uwzględniono wyniki badania CheckMate 816 dla subpopulacji chorych w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. Ponadto, w celu porównania neoNIVO-CT z neoCRT, S i adjCT wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej. Ekstrapolację wyników poza horyzont czasowy przeprowadzono z zastosowaniem technik modelowania.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, a perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego jest tożsama z perspektywą NFZ. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne - nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że stosowanie neoNIVO-CT przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia o [REDAKTOWANE] lat w pełnym zdrowiu w porównaniu z odpowiednio neoCT, neoCRT, S i adjCT. Pomimo wzrostu kosztów w grupie neoNIVO-CT, analizowana terapia jest opcją kosztowo-efektywną przy wynikach znacznie poniżej progu opłacalności równym 175 926 PLN/QALY przyjętym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w porównaniu ze wszystkimi analizowanymi komparatorami.

Tab. 86. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [REDAKTOWANE]

Porównanie	Różnica kosztów, PLN	Różnica QALY,	ICUR, PLN/QALY
neoNIVO-CT vs neoCT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
neoNIVO-CT vs neoCRT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
neoNIVO-CT vs S	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
neoNIVO-CT vs adjCT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność dotychczas stosowanego leczenia okołoperacyjnego (PTOK 2022), **terapia neoNIVO-CT**, w kontekście dostępnych dowodów naukowych, **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, w szczególności w wymiarze klinicznym poprzez wydłużenie życia wolnego od choroby. Nivolumab (Opdivo®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim, jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (Obwieszczenie MZ).**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych nivolumabu jako terapii o udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności, rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych (NCCN 2023, NCI 2023, Konsensus 2022) oraz agencje HTA (NICE NIVO 2023, CADTH 2023b, HAS 2023), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

14 Aneks

14.1 Tablice trwania życia

Tab. 87. Tablice trwania życia w 2022 r. na podstawie danych GUS (GUS 2023).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
0	0,00327	0,00408
1	0,00031	0,00032
2	0,00021	0,00024
3	0,00016	0,00019
4	0,00013	0,00015
5	0,00011	0,00012
6	0,00010	0,00011
7	0,00010	0,00010
8	0,00009	0,00009
9	0,00010	0,00009
10	0,00010	0,00010
11	0,00011	0,00012
12	0,00013	0,00014
13	0,00015	0,00017
14	0,00017	0,00021
15	0,00020	0,00027
16	0,00022	0,00034
17	0,00025	0,00042
18	0,00027	0,00052
19	0,00028	0,00061
20	0,00029	0,00071
21	0,00030	0,00079
22	0,00030	0,00085
23	0,00030	0,00091
24	0,00031	0,00095
25	0,00031	0,00100
26	0,00032	0,00105
27	0,00034	0,00111
28	0,00036	0,00119

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
29	0,00038	0,00128
30	0,00041	0,00138
31	0,00044	0,00149
32	0,00048	0,00161
33	0,00051	0,00174
34	0,00056	0,00187
35	0,00060	0,00200
36	0,00065	0,00213
37	0,00071	0,00226
38	0,00077	0,00240
39	0,00083	0,00254
40	0,00091	0,00269
41	0,00098	0,00288
42	0,00107	0,00309
43	0,00118	0,00335
44	0,00130	0,00366
45	0,00143	0,00402
46	0,00158	0,00443
47	0,00175	0,00488
48	0,00193	0,00537
49	0,00214	0,00591
50	0,00236	0,00649
51	0,00262	0,00713
52	0,00289	0,00783
53	0,00321	0,00858
54	0,00355	0,00940
55	0,00392	0,01029
56	0,00433	0,01125
57	0,00479	0,01229
58	0,00530	0,01342
59	0,00588	0,01467
60	0,00654	0,01604
61	0,00727	0,01754
62	0,00807	0,01920
63	0,00891	0,02100

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
64	0,00981	0,02294
65	0,01076	0,02498
66	0,01177	0,02708
67	0,01286	0,02923
68	0,01407	0,03140
69	0,01542	0,03362
70	0,01693	0,03592
71	0,01862	0,03836
72	0,02053	0,04102
73	0,02266	0,04393
74	0,02503	0,04715
75	0,02768	0,05076
76	0,03067	0,05480
77	0,03403	0,05929
78	0,03786	0,06436
79	0,04230	0,07010
80	0,04750	0,07661
81	0,05358	0,08399
82	0,06073	0,09243
83	0,06910	0,10199
84	0,07870	0,11259
85	0,08950	0,12415
86	0,10149	0,13651
87	0,11447	0,14945
88	0,12828	0,16273
89	0,14288	0,17634
90	0,15827	0,19026
91	0,17441	0,20452
92	0,19130	0,21914
93	0,20894	0,23416
94	0,22721	0,24953
95	0,24598	0,26515
96	0,26508	0,28096
97	0,28434	0,29686
98	0,30358	0,31275

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni
99	0,32264	0,32856
100	0,34134	0,34419

14.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S, adjCT w leczeniu okołoperacyjnym NDRP.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 28 września 2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 88. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	266 333
#2	Cost allocation [mh]	2 018
#3	Cost-benefit analysis [mh]	93 087
#4	Cost control [mh]	34 181
#5	Cost savings [mh]	12 736
#6	Cost of illness [mh]	33 492
#7	Cost sharing [mh]	4 805
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	266 333
#9	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	71 412
#10	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	100 125
#11	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	4 871 631
#12	NSCLC [tw]	61 540

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#10 AND #11	100 122
#14	#9 OR #12 OR #13	102 909
#15	resect* [tw] OR operable [tw] OR operative [tw] OR preoperative [tw] OR surger* [tw] OR surgical* [tw] OR early stage [tw] OR neoadjuvant [tw] OR induction [tw]	4 483 553
#16	"Nivolumab"[Mesh]	5 271
#17	nivolumab [tw]	9 825
#18	Opdivo [tw]	95
#19	MDX-1106 [tw] OR MDX 1106 [tw] OR MDX1106 [tw]	7
#20	ONO-4538 [tw] OR ONO 4538 [tw] OR ONO4538	9 846
#21	BMS-936558 [tw] OR BMS 936558 [tw] OR BMS936558 [tw]	24
#22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	9 860
#23	#8 AND #14 AND #15 AND #22	2

Tab. 89. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	94 592
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	182 581
#3	'Cost of illness'/exp	21 186
#4	'Cost control'/exp	76 413
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 993
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	343 661
#7	'non small cell lung cancer'/exp	214 021
#8	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	181 467
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 412 300
#10	NSCLC	111 714
#11	#8 AND #9	181 461
#12	#7 OR #10 OR #11	232 891
#13	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' OR neoadjuvant OR induction	919 334
#14	nivolumab/exp	37 898
#15	nivolumab	39 356
#16	opdivo	1 021
#17	mdx-1106 OR 'mdx 1106' OR mdx1106	345
#18	ono-4538 OR 'ono 4538' OR ono4538	252

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#19	bms-936558 OR 'bms 936558' OR bms936558	525
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	39 390
#21	#6 AND #12 AND #13 AND #20	1

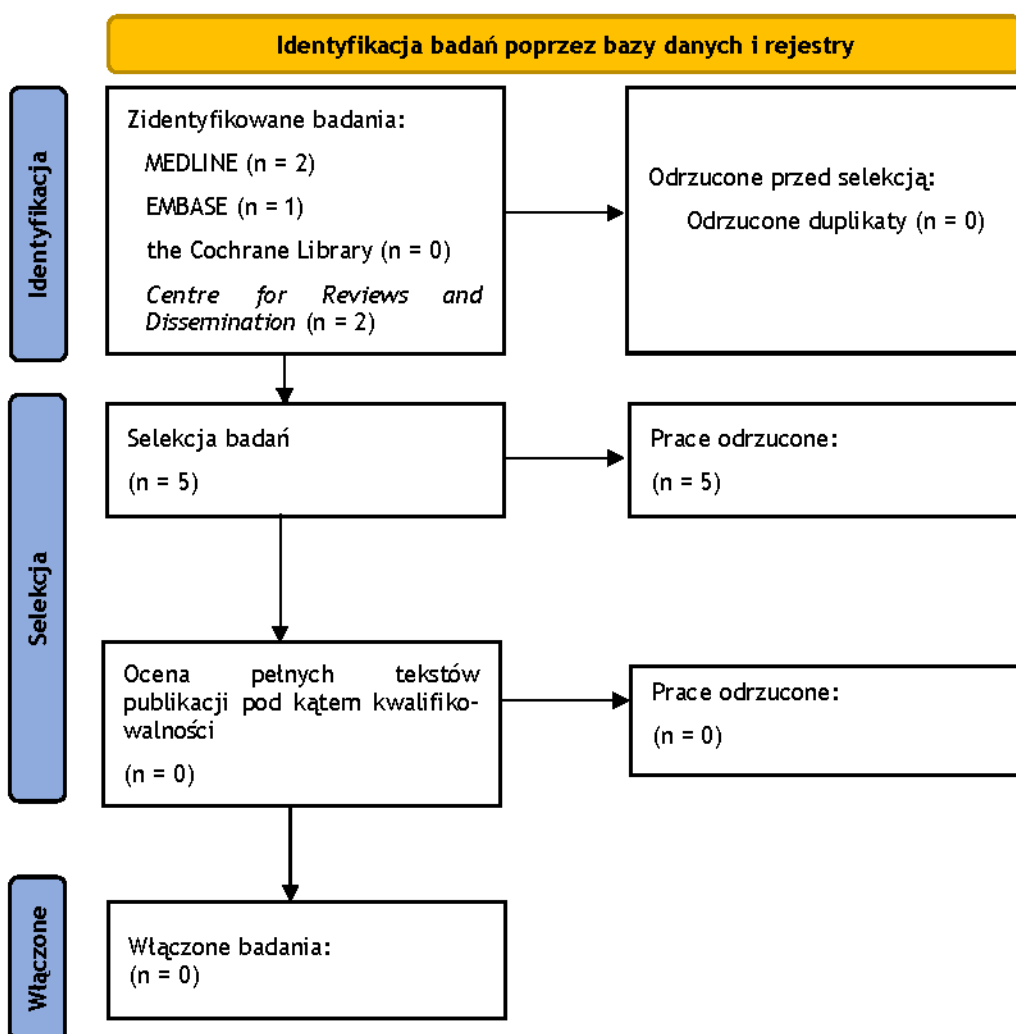
Tab. 90. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	14 608
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	9 846
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	929
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	537
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 084
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	61
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	14 608
#8	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5 820
#9	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	17 285
#10	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	277 480
#11	NSCLC	11 510
#12	#9 AND #10	16 849
#13	#8 OR #11 OR #12	17 506
#14	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' OR neoadjuvant OR induction	419 172
#15	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	773
#16	nivolumab	2 861
#17	opdivo	154
#18	mdx-1106 OR 'mdx 1106' OR mdx1106	61
#19	ono-4538 OR 'ono 4538' OR ono4538	90
#20	bms-936558 OR 'bms 936558' OR bms936558	173
#21	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	2 872
#22	#7 AND #13 AND #14 AND #21	0

Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost*	24 376
#2	lung cancer	1 232
#3	nivolumab or opdivo	47
#4	#1 AND #2 AND #3	2

Ryc. 45. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP (diagram PRISMA 2020).



14.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z resekcyjnym NDRP.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 92. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 28 września 2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	708 588
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	138 787
#3	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung" [Mesh]	71 412
#4	non-small-cell lung [tw] OR non small cell lung [tw] OR non-small cell lung [tw]	100 125
#5	neoplasm* [tw] OR cancer* [tw] OR carcinoma* [tw] OR adenocarcinoma* [tw] OR tumour* [tw] OR tumor* [tw] OR malignant [tw] OR malignancy [tw]	4 871 631
#6	NSCLC [tw]	61 540
#7	#4 AND #5	100 122
#8	#3 OR #6 OR #7	102 909
#9	resect* [tw] OR operable [tw] OR operative [tw] OR preoperative [tw] OR surger* [tw] OR surgical* [tw] OR early stage [tw] OR neoadjuvant [tw] OR induction [tw]	4 483 553
#10	#1 AND #2 AND #8 AND #9	74
#11	#10 AND Filters: from 2022/5/1 - 2023/12/31	9

Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 28.09.2023 r.

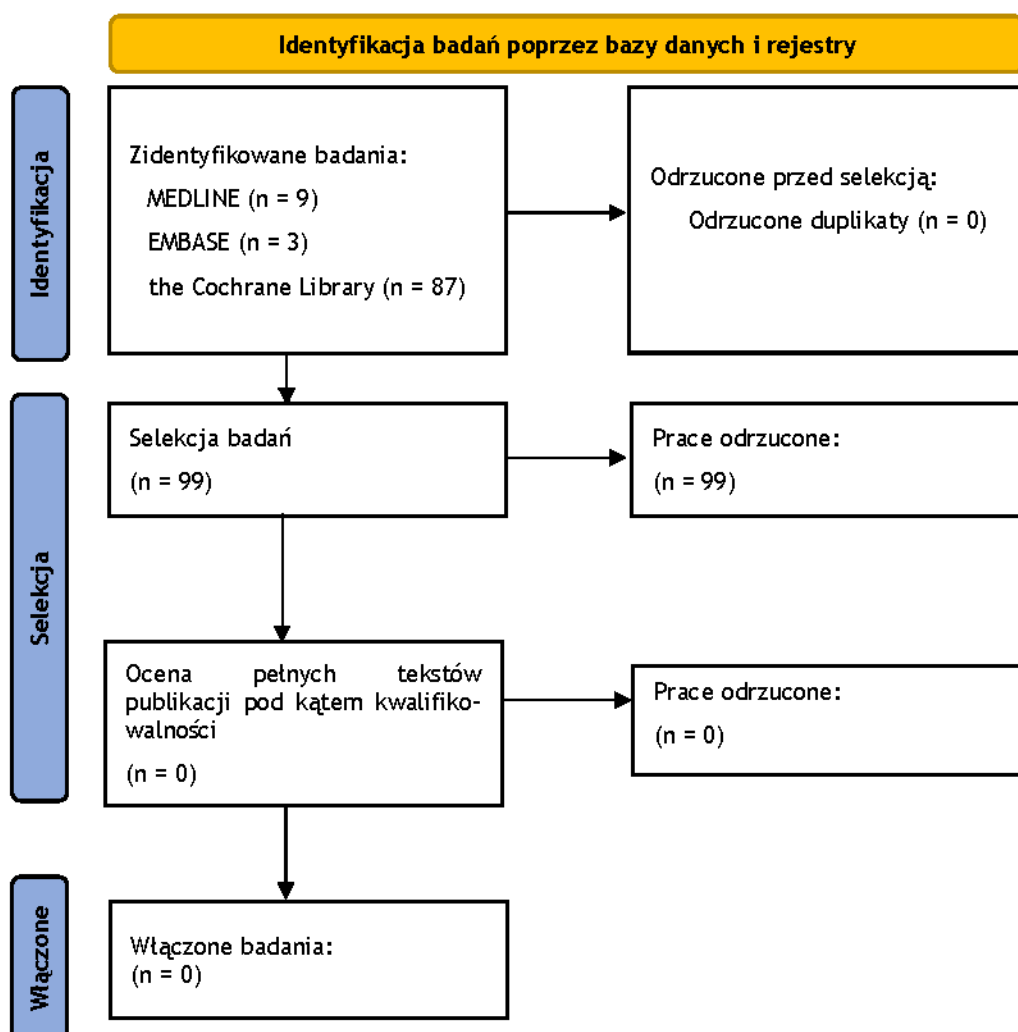
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	1 171 646
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	747 585
#3	'non small cell lung cancer'/exp	214 021
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	181 467
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	7 412 300
#6	NSCLC	111 714
#7	#2 AND #3	181 461
#8	#1 OR #4 OR #5	232 891
#9	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' neoadjuvant OR induction	919 334
#10	#1 AND #2 AND #8 AND #9	31
#11	#10 AND [01-05-2022]/sd	3

Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 28.09.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	189 779
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	112 388
#3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	5 820
#4	'non-small-cell lung' OR 'non small cell lung' OR 'non-small cell lung'	17 285
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	277 480
#6	NSCLC	11 510
#7	#2 AND #3	16 849
#8	#1 OR #4 OR #5	17 506

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR surger* OR surgical* OR 'early stage' OR neoadjuvant OR induction	419 172
#10	#1 AND #2 AND #8 AND #9	590
#11	#10 with Cochrane Library publication date from May 2022 to Dec 2023	87

Ryc. 46. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



14.4 Badanie ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14.5 Oszacowania z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%

Mając na uwadze nowelizację ustaw z dnia 17 sierpnia 2023 r., która będzie obowiązywała od 1 listopada 2023 r. (Nowelizacja ustaw 2023), poniżej dodatkowo przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi wszystkie koszty zakupu leków przeliczono z zastosowaniem marży hurtowej na poziomie 6%.

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

[REDACTED]

Tab. 101. Koszty zakupu leków.

Lek	Koszt CHB 6%, PLN/mg
karboplatyna	0,21
cisplatyna	0,48
paklitaksel	0,35
gemcytabina	0,05
pemetreksed	0,42
etopozyd	0,16
winorelbina	3,50
docetaksel	0,81

14.5.1 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania neoNIVO-CT z neoCT, neoCRT, S i adjCT w leczeniu operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium II-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$ z 6% marżą hurtową.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.11).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu neoNIVO-CT w porównaniu do stosowania neoCT, neoCRT, adjCT i S.

14.5.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted content]

Tab. 102. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
LYG	■	■	■	■	■
QALY	■	■	■	■	■

Tab. 103. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [Redacted] (CHB 6%).

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków	■	■	■	■	■
Podania leków	■	■	■	■	■
Operacji	■	■	■	■	■
Terapii adj. po neoadj.	■	■	■	■	■
Terapii w stanie LR	■	■	■	■	■
Terapii w stanie DM	■	■	■	■	■
Zużycie zasobów	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Monitorowanie leczenia	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 104. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [redacted] (CHB 6%).

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	■	■	■	■
Δ LYG	■	■	■	■
Δ QALY	■	■	■	■
ICER, PLN/LYG	■	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■	■

14.5.1.2 Determisticzna analiza wrażliwości

Determisticzną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.10.1.

[Redacted content]

Tab. 105. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
15	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
16	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
17	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
18	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
19	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
20	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
21	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
22	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
23	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
24	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
25	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
29	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

14.5.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

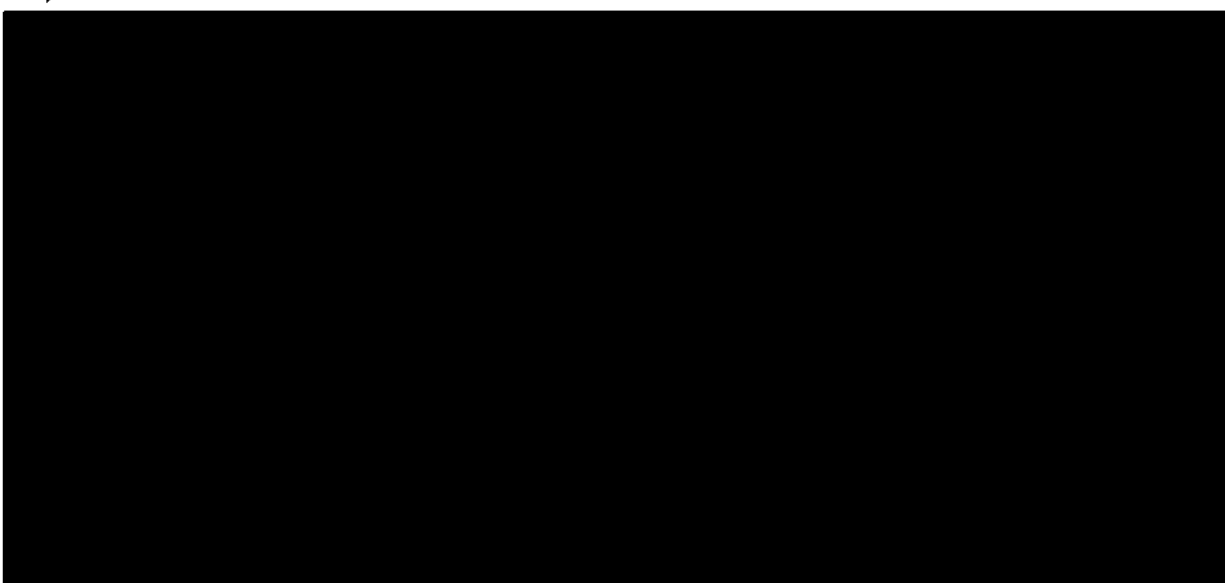
[REDACTED]

Tab. 106. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). [REDACTED]

Ryc. 47. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] (CHB 6%).



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności neoNIVO-CT w porównaniu do wszystkich komparatorów wynosi [REDACTED] przy progu 175 926 PLN/QALY.

Tab. 107. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg

Analiza z CHB 6%.

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 108. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Analiza z CHB 6%.

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 109. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.

Parametr	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
QALY	■	■	■	■	■
LYG	■	■	■	■	■

Tab. 110. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa ■ (CHB 6%).

Koszty, PLN	neoNIVO-CT	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Zakupu leków	■	■	■	■	■
Podania leków	■	■	■	■	■
Operacji	■	■	■	■	■
Terapii adj. po neoadj.	■	■	■	■	■
Terapii w stanie LR	■	■	■	■	■
Terapii w stanie DM	■	■	■	■	■
Zużycie zasobów	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Monitorowanie leczenia	■	■	■	■	■
- w stanie EF	■	■	■	■	■
- w stanie LR	■	■	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■	■
Opieka terminalna	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■

EF - bez zdarzeń; LR - nawrót lokoregionalny.

Tab. 111. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa ■ (CHB 6%).

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	■	■	■	■
Δ LYG	■	■	■	■
Δ QALY	■	■	■	■
ICER, PLN/LYG	■	■	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■	■	■

14.5.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.10.1.

[Redacted text block]

Tab. 112. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [Redacted] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
18	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nr	neoCT		neoCRT		S		adjCT	
	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana	ICUR	Zmiana
19	████	████	████	████	████	████	████	████
20	████	████	████	████	████	████	████	████
21	████	████	████	████	████	████	████	████
22	████	████	████	████	████	████	████	████
23	████	████	████	████	████	████	████	████
24	████	████	████	████	████	████	████	████
25	████	████	████	████	████	████	████	████
26	████	████	████	████	████	████	████	████
27	████	████	████	████	████	████	████	████
28	████	████	████	████	████	████	████	████
29	████	████	████	████	████	████	████	████

14.5.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

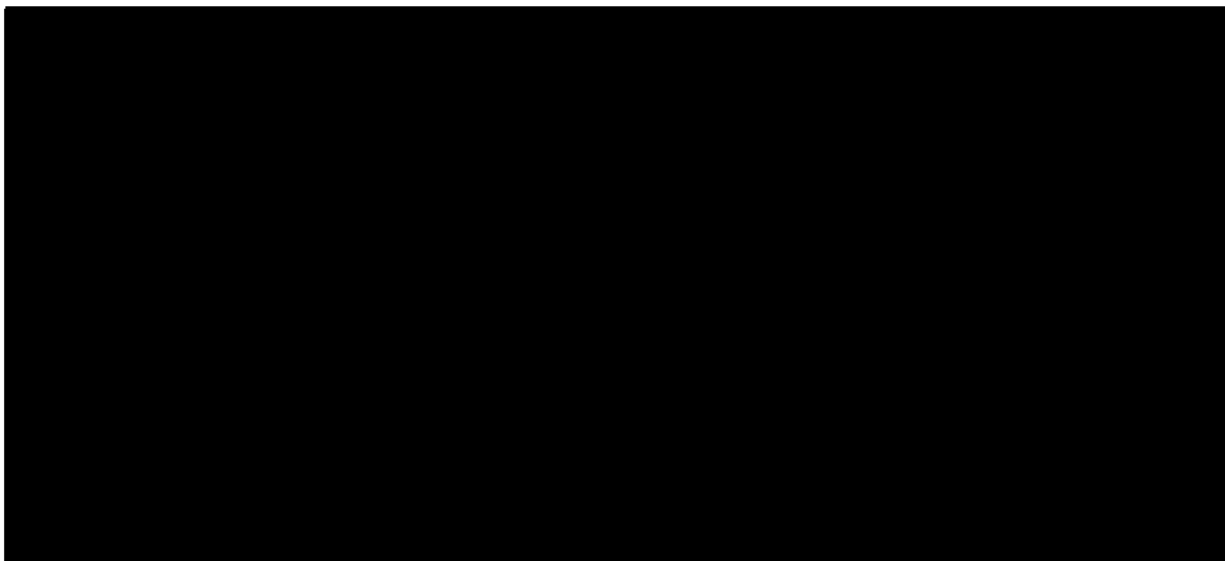
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT, neoCRT, S i adjCT wyniosła odpowiednio ██████████, natomiast średnia różnica QALY odpowiednio ██████████. Uzyskany współczynnik kosztów do efektów zdrowotnych wyniósł odpowiednio ██████████.

Tab. 113. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności ██████████ (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.

Parametr	neoCT	neoCRT	S	adjCT
Δ Koszty, PLN	████	████	████	████
Δ LYG	████	████	████	████
Δ QALY	████	████	████	████
ICER, PLN/LYG	████	████	████	████
ICUR, PLN/QALY	████	████	████	████

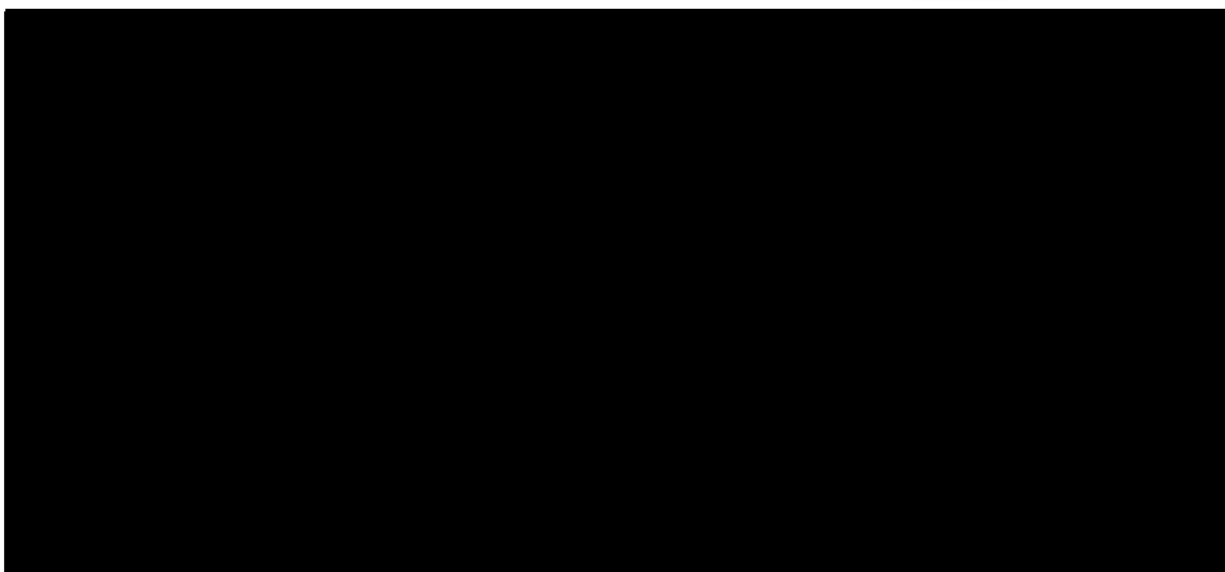
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ██████████

Ryc. 49. Wykres *scatter plot*: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] (CHB 6%).



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności neoNIVO-CT w porównaniu do wszystkich komparatorów jest [REDACTED] przy progu 175 926 PLN/QALY.

Ryc. 50. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] (CHB 6%).



14.5.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie niwolumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

Tab. 114. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [Redacted]
 Analiza z CHB 6%.

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
15	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
16	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
17	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

Tab. 115. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg

Analiza z CHB 6%.

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
BC								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								

Nr	neoNIVO-CT vs neoCT		neoNIVO-CT vs neoCRT		neoNIVO-CT vs S		neoNIVO-CT vs adjCT	
	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %	Progowa CZN, PLN/opak	Zmiana, %
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								

14.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1, 9.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.9.5, 14.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8, 9	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1, 9.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1, 9.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.4, 9.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.8	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.3, 7.8	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych 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, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.7, 8, 0	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.9.6, 14.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.10	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.10	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 9.2, 9.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 0	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak, perspektywa wspólna = perspektywa NFZ
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.2, 14.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]	6
Tab. 2. Kontekst analizy wg schematu PICO.	14
[REDACTED]	16
[REDACTED]	17
Tab. 5. Zidentyfikowane wnioski HTA dotyczące operacyjnego leczenia guzów litych bez przerzutów.	23
Tab. 6. Ocena NICE dotycząca modelu dla atezolizumabu w terapii adjuwantowej NDRP (NICE TA823).	26
Tab. 7. Źródła danych wejściowych do modelu w zależności od populacji.	27
Tab. 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ (pacjenci uwzględnieni w modelu).	28
Tab. 9. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IB-IIIa z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$	29
Tab. 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium IB-IIIa niezależnie od ekspresji PD-L1 (populacja ITT z badania CheckMate 816).	30
Tab. 11. Podsumowanie danych wejściowych w zakresie skuteczności.	31
Tab. 12. Parametry wyleczenia w analizie podstawowej.	35
Tab. 13. TTLR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	35
Tab. 14. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	38
Tab. 15. TTLR: przewidywana mediana, średnia i wartości w poszczególnych punktach czasowych (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	40
Tab. 16. TTLR: przewidywana mediana, średnia i kolejne punkty czasowe (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	40
Tab. 17. TDDM: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	42
Tab. 18. TTP: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	44
Tab. 19. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816.	46
Tab. 20. TTP - przewidywana mediana, średnia i EFS w poszczególnych punktach czasowych (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	48
Tab. 21. TTP - przewidywana mediana, średnia i EFS w poszczególnych punktach czasowych (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	48
Tab. 22. EFS: porównanie wyników w poszczególnych punktach czasowych vs dane zewnętrzne.	51
Tab. 23. Kluczowe dane z badania LuCaBIS wykorzystane do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia ze stanu LR do DM.	54
Tab. 24. Oszacowania rocznego prawdopodobieństwa przejścia z LR do DM według KOLs.	54
Tab. 25. Umieralność pacjentów w stanie EF: statystyki dopasowania (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	57
Tab. 26. Umieralność pacjentów w stanie EF: prognozowana mediana, średnia i oszacowania w poszczególnych punktach czasowych (połączone dane).	60

Tab. 27. Umieralność w stanie LR: statystyki dopasowania (dane połączone; stadium II-III A i PD-L1 $\geq 1\%$).....	65
Tab. 28. Umieralność w stanie LR: statystyki dopasowania krzywych sklejanych (dane połączone; stadium II-III A i PD-L1 $\geq 1\%$).....	67
Tab. 29. Zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty w stanie DM (zlecenie 39/2021, dane Wnioskodawcy).....	74
Tab. 30. Liczba chorych leczonych immunoterapią w ramach programu B.6 (Statystyki NFZ).....	74
Tab. 31. Liczba chorych z przerzutowym NDRP w 2022 roku.	74
Tab. 32. Rozkład leczenia I-O i CT w stanie DM.	75
Tab. 33. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację spośród wszystkich randomizowanych.....	76
Tab. 34. TTLR: wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystane w modelu.	77
Tab. 35. TTDm: wyniki metaanalizy sieciowej wykorzystane w modelu.	78
Tab. 36. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia.	79
Tab. 37. Wartości użyteczności EQ-5D-5L (normy polskie, Golicki 2010): liczba pacjentów, obserwacji i średnie oszacowania użyteczności.....	81
Tab. 38. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu CheckMate 816 z zastosowaniem polskich norm (Golicki 2010).	82
Tab. 39. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie CheckMate 816 (BC).	82
Tab. 40. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu na podstawie Andreas 2018 (SA).	82
Tab. 41. Utraty użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.	83
Tab. 42. Kluczowe założenia modelu.	84
Tab. 43. Odsetek pacjentów stosujących terapię adjuwantową po terapii neoadjuwantowej.....	87
Tab. 44. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w poszczególnych grupach zgodnie z wynikami badania ankietowego (analiza podstawowa).	87
Tab. 45. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w poszczególnych grupach zgodnie z wynikami badania CheckMate 816 (analiza wrażliwości).....	88
Tab. 46. Dawkowanie poszczególnych leków stosowanych w ramach chemioterapii.	88
Tab. 47. Koszty zakupu leków.	90
Tab. 48. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 62/2023/DGL).....	91
Tab. 49. Koszt radioterapii uwzględnionej w modelu (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ).	91
Tab. 50. Koszty podania radioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ).	92
Tab. 51. Koszt podania 1 frakcji radioterapii.....	92
Tab. 52. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 143/2023/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 62/2023/DGL).	93
Tab. 53. Wycena diagnostyki genetycznej (Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ).....	94
Tab. 54. Koszty monitorowania leczenia w cyklu.	94

Tab. 55. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia zmęczenia lub astenii oraz nudności i/lub wymiotów (Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ).	94
Tab. 56. Świadczenia uwzględnione w oszacowaniu kosztu leczenia anemii, neutropenii, leukopenii i trombocytopenii (Zarządzenie Nr 142/2023/DSOZ Prezesa NFZ).....	95
Tab. 57. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	95
Tab. 58. Zużycie zasobów dla wizyt, hospitalizacji i badań u pacjentów w stanie EFS i LR w horyzoncie 1 roku.....	95
Tab. 59. Terapie stosowane w przypadku wystąpienia LR.....	96
Tab. 60. Zdyskontowane wyniki zdrowotne i koszty w stanie DM.....	97
Tab. 61. Koszt opieki końca życia (opieki paliatywnej).	97
Tab. 62. Podsumowanie parametrów.....	98
Tab. 63. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	99
Tab. 64. Ustawienia modelu do zewnętrznej walidacji	101
Tab. 65. Budowa krzywej przeżycia warunkowego.	102
Tab. 66. Dane wyjściowe z modelu vs oszacowania LY na podstawie przeżycia warunkowego.....	104
Tab. 67. Walidacja OS dla neoCT (dotychczas nieleczonej): porównanie punktów orientacyjnych	107
Tab. 68. Walidacja OS dla neoNIVO-CT, populacja wnioskowana: efekty modelu vs dane z badania klinicznego, przeżycie w 6-miesięcznych przedziałach.....	109
Tab. 69. Walidacja OS dla neoCT: wyniki modelu vs dane z badania CheckMate 816; przeżycie w 6-miesięcznych przedziałach czasowych.	110
Tab. 70. Wartości użyteczności stanów zdrowia w badaniu Andreas 2018.	114
Tab. 71. Scenariusze analizy wrażliwości.....	115
Tab. 72. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	120
Tab. 73. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED]	120
Tab. 74. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED].....	120
Tab. 75. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.	121
Tab. 76. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.....	122
Tab. 77. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED] [REDACTED].....	124
Tab. 78. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED] [REDACTED].....	125
Tab. 79. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	128
Tab. 80. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED].....	128
Tab. 81. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED].....	128
Tab. 82. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]: neoNIVO-CT vs komparatory.	129
Tab. 83. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED] neoNIVO-CT vs komparatory.	130

Tab. 84. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED]	132
Tab. 85. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED]	133
Tab. 86. Wyniki analizy kosztów-użyteczności [REDACTED]	143
Tab. 87. Tablice trwania życia w 2022 r. na podstawie danych GUS (GUS 2023).....	145
Tab. 88. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 28.09.2023 r.	148
Tab. 89. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 28.09.2023 r.	149
Tab. 90. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 28.09.2023 r.	150
Tab. 91. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla niwolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 28.09.2023 r.	151
Tab. 92. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 28.09.2023 r.	152
Tab. 93. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (Elsevier) do dnia 28.09.2023 r.	153
Tab. 94. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 28.09.2023 r.	153
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
Tab. 101. Koszty zakupu leków.	158
Tab. 102. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	159
Tab. 103. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED] (CHB 6%).	159
Tab. 104. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED] (CHB 6%).	160
Tab. 105. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.	161
Tab. 106. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.	162
Tab. 107. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED] Analiza z CHB 6%.	164
Tab. 108. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED] Analiza z CHB 6%.	165
Tab. 109. Wyniki kliniczne. Analiza podstawowa.	167
Tab. 110. Wyniki kosztowe. Analiza podstawowa [REDACTED] (CHB 6%).	167

Tab. 111. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza podstawowa [REDACTED] (CHB 6%).....	167
Tab. 112. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.	168
Tab. 113. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności [REDACTED] (CHB 6%): neoNIVO-CT vs komparatory.....	169
Tab. 114. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 40 mg [REDACTED] [REDACTED] Analiza z CHB 6%.	171
Tab. 115. Wyniki analizy progowej dla opakowania Opdivo 100 mg [REDACTED] [REDACTED] Analiza z CHB 6%.	172

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu Markowa z 4 stanami zdrowia.	24
Ryc. 2. Algorytm wyboru modelu przeżycia przedstawiony przez NICE DSU i cytowany przez inne agencje HTA (Latimer 2013).....	32
Ryc. 3. TTLR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	36
Ryc. 4. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)	37
Ryc. 5. TTLR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	38
Ryc. 6. TTLR: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).....	39
Ryc. 7. TTLR: długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	39
Ryc. 8. TTLR: dane z badania vs najlepiej dopasowane rozkłady vs dane zewnętrzne.....	41
Ryc. 9. TDDM: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	43
Ryc. 10. TTP: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	44
Ryc. 11. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoNIVO-CT).....	45
Ryc. 12. TTP: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (neoCT).....	46
Ryc. 13. TTP: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$)	47
Ryc. 14. TTP: długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).....	48
Ryc. 15. TTP: ekstrapolacje vs dane zewnętrzne (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	50
Ryc. 16. TDDM: długoterminowe ekstrapolacje (neoNIVO-CT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	53
Ryc. 17. TDDM: Długoterminowe ekstrapolacje (neoCT; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).....	53
Ryc. 18. Umieralność w stanie EF: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	56
Ryc. 19. Umieralność w stanie EF: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	57
Ryc. 20. Umieralność pacjentów w stanie EF: dopasowania w ramach badania (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	58
Ryc. 21. Umieralność pacjentów w stanie EF: długoterminowe ekstrapolacje (połączone dane; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	59
Ryc. 22. Umieralność pacjentów w stanie EF: długoterminowe ekstrapolacje ograniczone umieralnością w populacji ogólnej (połączone dane; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	60
Ryc. 23. Meta-analiza BMS 2021A vs długoterminowe ekstrapolacje umieralności w stanie EF na podstawie wyników badania CheckMate-816.	62
Ryc. 24. Umieralność w stanie LR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	64
Ryc. 25. Umieralność w stanie LR: obserwowane dane w badaniu CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$).	65
Ryc. 26. Umieralność w stanie LR: dopasowanie rozkładów w czasie trwania badania CheckMate 816 (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).	66

Ryc. 27. Umieralność w stanie LR: długoterminowe ekstrapolacje (dane połączone; stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).....	67
Ryc. 28. Umieralność w stanie LR: obserwowane i przewidywane przeżycie na podstawie krzywych sklepanych o 1-4 DF w skali hazardu, szans i normalnej: krótkoterminowe (na górze) i długoterminowe (na dole), dane połączone (stadium II-IIIa i PD-L1 $\geq 1\%$).....	69
Ryc. 29. Porównanie umieralności w stanie LR vs badanie PACIFIC.	71
Ryc. 30. Długoterminowe ekstrapolacje parametryczne i krzywa sklejana hazardu (DF=4) vs dane zewnętrzne.....	72
Ryc. 31. Jednorazowe podejście do stanu DM.	73
Ryc. 32. Przeżycie warunkowe dla neoNIVO-CT.	102
Ryc. 33. Przeżycie warunkowe dla neoCT.	103
Ryc. 34. Wykres krzywej przeżycia warunkowego: neoNIVO-CT.	103
Ryc. 35. Wykres przeżycia warunkowego: neoCT.	104
Ryc. 36. OS wygenerowane w modelu vs przeżycie warunkowe: neoNIVO-CT.	105
Ryc. 37. OS wygenerowane w modelu vs przeżycie warunkowe: neoCT.	105
Ryc. 38. Porównanie modelowanego OS vs dane zewnętrzne.	107
Ryc. 39. Walidacja OS dla leczenia neoNIVO-CT: wyniki modelu vs dane z badania klinicznego.....	109
Ryc. 40. Walidacja OS dla neoCT: wyniki modelu vs dane z badania CheckMate 816.	110
Ryc. 41. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory [REDACTED] [REDACTED].....	123
Ryc. 42. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory [REDACTED] [REDACTED].....	123
Ryc. 43. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED].....	131
Ryc. 44. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED].....	131
Ryc. 45. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla nivolumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP (diagram PRISMA 2020).	151
Ryc. 46. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).	154
Ryc. 47. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] [REDACTED] (CHB 6%).	162
Ryc. 48. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] [REDACTED] (CHB 6%).	163
Ryc. 49. Wykres <i>scatter plot</i> : neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] (CHB 6%). ...	170
Ryc. 50. Krzywa akceptowalności: neoNIVO-CT vs komparatory. Analiza [REDACTED] (CHB 6%).	170

Piśmiennictwo

- Andreas 2018** Andreas S, Chouaid C, Danson S, Siakpere O, Benjamin L, Ehness R, Dramard-Goasdoue MH, Barth J, Hoffmann H, Potter V, Barlesi F, Chirila C, Hollis K, Sweeney C, Price M, Wolowacz S, Kaye JA, Kontoudis I. Economic burden of resected (stage IB-IIIa) non-small cell lung cancer in France, Germany and the United Kingdom: A retrospective observational study (LuCaBIS). *Lung Cancer*. 2018 Oct;124:298-309.
- AOTMI 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AKL Opdivo** [redacted] Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza kliniczna. Warszawa, 2023.
- APD Opdivo** [redacted] Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- Berghmans 2012** Berghmans T, Lafitte JJ, Giner V, Berchier MC, Scherpereel A, Lewin D, Paesmans M, Meert AP, Bosschaerts T, Leclercq N, Sculier JP; European Lung Cancer Working Party. Final results and pharmacoeconomic analysis of a trial comparing two neoadjuvant chemotherapy (CT) regimens followed by surgery in patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II randomised study by the European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer*. 2012 Sep;77(3):605-10.
- BMS 2021a** Bristol Myers Squibb. Non-interventional Study CA2097L8: Meta-Analysis to Characterize the Association Between Pathological Response to Neoadjuvant Therapy and Survival Endpoints in Patients with Stage I to III Non-Small Cell Lung Cancer Using Patient-Level Data from Randomized Clinical Trials. 2021.
- BMS 2021b** Bristol Myers Squibb. Non-interventional Study CA2097C4: Early Endpoints in Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) in a Real-World Setting. 2021.
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- Buyukkaramikli 2019** Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. *Pharmacoeconomics*. 2019 Nov;37(11):1391-1408.
- CADTH 2022** Canada's Drug and Health Technology Agency. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada – 4th Edition. Accessed June 2022, <https://www.cadth.ca/guidelines-economic-evaluation-health-technologies-canada-4th-edition>.
- CADTH 2023a** Canada's Drug and Health Technology Agency. CADTH Reimbursement Review. Nivolumab (Opdivo). *Canadian Journal of Health Technologies*, July 2023, Volume 3, Issue 7.

- <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303-Opdivo-NSCLC.pdf> [dostęp 02.10.2023 r.].
- CADTH 2023b** CADTH Reimbursement Recommendation. Nivolumab (Opdivo). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0303%20Opdivo%20NSCLC%20-%20Final%20CADTH%20Recommendation.pdf> [dostęp 02.10.2023 r.].
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM, Force I-SMGRPT. Modeling good research practices-overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803.
- CheckMate 816** Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 May 26;386(21):1973-1985.
- Chouaid 2018** Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB-IIIa non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. *Lung Cancer*. 2018;124:310-316.
- ChPL Opdivo** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo® (nivolumab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.09.2023 r.]
- Collett 2003** Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Florida, US: Chapman & Hall/CRC. 2003.
- Eddy 2012** Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012;32(5):733-743.
- Felip 2010** Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3138-3145.
- Felizzi 2021** Felizzi F, Paracha N, Pöhlmann J, Ray J. Mixture Cure Models in Oncology: A Tutorial and Practical Guidance. *PharmacoEconomics - Open*. 2021;5(2):143-155.
- Gehan 1970** Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep*. 1970;54(4):225-235.
- Goldstraw 2016** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010;13(2):289-97.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice-histeryczne,1,1.html> [dostęp: 18.09.2022 r.].
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9.

- HAS 2020** Haute Autorité de santé. Choices in methods for economic evaluation - HAS. Accessed June 2022, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/methodological_guidance_2020_choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf.
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/opdivo_decision_et_avisct_ap267.pdf [dostęp 28.09.2023 r.].
- [REDACTED]
- INNOWO 2020** Raport INNOWO. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych: Chorostowska J i in. Finansowanie diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej w ramach świadczeń gwarantowanych. <http://pkmp.org.pl/assets/72/24/11/d72f1793bb7f7adadea4c713043397060d9de8f0.pdf> [dostęp 18.09.2023 r.].
- Ishak 2013** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(8):663-675.
- Janssen 2019** Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ*. 2019;20(2):205-216.
- Jovanoski 2023** Jovanoski N, Abogunrin S, Di Maio D, Belleli R, Hudson P, Bhaddi S, Jones LG. Health State Utility Values in Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Literature Review. *Pharmacoecon Open*. 2023 Sep;7(5):723-738.
- Komunikat DGL** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8473.html> [dostęp 02.10.2023 r.].
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 18.09.2023 r.]
- Konsensus 2022** Liang W, Cai K, Cao Q, Chen C, Chen H, Chen J, Chen KN, Chen Q, Chu T, Dong Y, Fan J, Fang W, Fu J, Fu X, Gao S, Ge D, Geng G, Geng Q, He J, Hu J, Hu J, Hu WD, Jiang F, Jiang T, Jiao W, Li HC, Li Q, Li S, Li S, Li X, Liao YD, Liu C, Liu H, Liu Y, Lu Z, Luo Q, Ma H, Pan X, Qiao G, Ren S, Shen W, Song Y, Sun D, Wang G, Wang J, Wang M, Wang Q, Wang WX, Wei L, Wu M, Wu N, Xia H, Xu SD, Yang F, Yang K, Yang Y, Yu F, Yu ZT, Yue DS, Zhang L, Zhang W, Zhang Z, Zhao G, Zhao J, Zhao X, Zhou C, Zhou Q, Zhu K, Zhu Y, Hida T, Dempke WCM, Rossi A, de Perrot M, Ramirez RA, Provencio M, Lee JM, Passaro A, Spaggiari L, Spicer J, Girard N, Forde PM, Mok TSK, Cascone T, He J. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Sep;11(9):1742-1762.
- Latimer 2013** Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.

- Moore 2019** Moore S, Leung B, Wu J, Ho C. Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2019 Mar;42(3):292-297.
- Nafees 2008** Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.
- NCCN 2023** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2023 - February 17, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 18.09.2023 r.]
- NCI 2023** National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> [dostęp 18.09.2023 r.]
- Ng 2007** Ng R, Hasan B, Mittmann N, et al. Economic analysis of NCIC CTG JBR.10: a randomized trial of adjuvant vinorelbine plus cisplatin compared with observation in early stage non-small-cell lung cancer--a report of the Working Group on Economic Analysis, and the Lung Disease Site Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2256-2261.
- NICE 2013** National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Accessed May 2022. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual. Accessed June 2022. <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>.
- NICE NIVO 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA876]. Published: 22 March 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta876> [dostęp 18.09.2023 r.]
- NICE DSU 2020** NICE DSU, et al., NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 21: Flexible Methods for Survival Analysis. 2020, Decision Support Unit, University of Sheffield: www.nicedsu.org.uk.
- NICE DSU 2022** National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK. Accessed June 2022, <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d>.
- NICE TA544** National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma; Technology appraisal guidance [TA544]. Accessed May 2022, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544>
- NICE TA761** National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection; Technology appraisal guidance [TA761]. Accessed May 2022, <http://nice.org.uk/guidance/ta761/history>
- NICE TA823** National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab for adjuvant treatment of resected non-small-cell lung cancer; Technology appraisal guidance [TA823]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta823>
- Nowelizacja ustaw 2023** 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.

- https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 18.09.2023 r.].
- NSCLC 2014** NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1561-71.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- PBAC 2016** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Section 3: Economic evaluation. Accessed June 2022, <https://pbac.pbs.gov.au/section-3-economic-evaluation.html>.
- Pless 2015** Pless M, Stupp R, Ris HB, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2015;386(9998):1049-1056.
- PRISMA 2020** PRISMA Flow Diagram. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx> [dostęp 28.09.2023 r.].
- PTOK 2022** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. 2022; 18. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 21.07.2023 r.].
- Ramlau 2017** Ramlau R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlau-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett*. 2017 Nov;14(5):5611-5618.
- Raport refundacyjny** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2023 r.
- Rogula 2022** Rogula B, Lozano-Ortega G, Johnston KM. A Method for Reconstructing Individual Patient Data From Kaplan-Meier Survival Curves That Incorporate Marked Censoring Times. *MDM Policy Pract*. 2022 Jan 31;7(1):23814683221077643.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Spicer 2021** Spicer J, Wang C, Tanaka F, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO)+ platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) - Abstract number 8503. presented at: Presented orally at ASCO 2021; 2021.
- Spigel 2022** Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(12):1301-1311.
- Statystyki NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp 02.10.2023 r.].
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2022.

Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Vemer 2016	Vemer P, Corro Ramos I, van Voorn GA, Al MJ, Feenstra TL. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016;34(4):349-361.
Waterhouse 2021	Waterhouse D, Lam J, Betts KA, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2021;156:41-49.
WPR 2023	World Population Review. Average Height by Country 2023. https://worldpopulationreview.com/country-rankings/average-height-by-country [dostęp 18.09.2023 r.].
Xu 2019	Xu Y, Wan B, Chen X, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti- PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Translational Lung Cancer Research</i> . 2019;8(4):413-428.
Zappa 2016	Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2016;5(3):288-300.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 18.09.2023 r.]
Zlecenie 39/2021	HTA Consulting. Nivolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Kraków, listopad 2020. Zlecenie 39/2021 (dane poufne dostarczone przez Wnioskodawcę).