

Imfinzi® (durwalumab)
w leczeniu chorych z rozległym
drobnokomórkowym rakiem płuca

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Metody.....	15
3.1 Technika analityczna	15
3.2 Perspektywa	15
3.3 Horyzont czasowy	16
3.4 Analiza kosztów użyteczności: durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna..	16
3.4.1 Opis modelu	17
3.4.2 Struktura modelu.....	18
3.4.3 Populacja docelowa	20
3.4.4 Skuteczność.....	21
3.4.4.1 Przeżycie całkowite (OS).....	22
3.4.4.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	28
3.4.4.3 Czas do przerwania leczenia (TTD).....	30
3.4.4.4 Podsumowanie.....	32
3.4.5 Umieralność w populacji ogólnej.....	32
3.4.6 Bezpieczeństwo	32
3.4.7 Użyteczności zdrowia	33
3.4.7.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu	35
3.4.7.2 Użyteczności w zależności od stanu zdrowia.....	36
3.4.7.3 Spadek użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	37
3.4.8 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych.....	38
3.4.8.1 Koszty podania	39
3.4.8.2 Koszty terapii przed progresją	40
3.4.8.3 Koszty monitorowania	41
3.4.8.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia	42
3.4.8.5 Koszty PCI	46
3.4.8.6 Koszty opieki końca życia.....	46
3.4.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	47
3.4.9 Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	48
3.5 Dyskontowanie	49
3.6 Walidacja modelu	49
3.7 Analiza wrażliwości	51

3.7.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	51
3.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
3.8	Analiza progowa	56
4	Wyniki analizy kosztów-użyteczności: durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna	57
	4.1 Analiza podstawowa	57
4.1.1	Analiza podstawowa	57
4.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	59
4.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	63
4.1.4	Analiza progowa	64
	4.2 Analiza podstawowa	65
4.2.1	Analiza podstawowa	65
4.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	67
4.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
4.2.4	Analiza progowa	72
5	Ograniczenia i dyskusja	74
6	Wyniki końcowe	82
7	Podsumowanie i wnioski końcowe	85
8	Aneks	89
8.1	Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna – porównanie dodatkowe	89
8.1.1	Zakres analizy minimalizacji kosztów - minimalne wymagania	89
8.1.2	Założenia i parametry modelu	90
8.1.3	Wyniki zdrowotne	94
8.1.4	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	95
	8.2 Model typu semi-Markow	98
8.2.1	Parametry AIC i BIC	99
8.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP	101
8.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności u chorych z DRP	108
8.5	Tablice życia	113
8.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	116
9	Spis rysunków	120
10	Spis tabel	121
11	Piśmiennictwo	125

Wykaz skrótów i akronimów

AIC	kryterium Informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATE	atezolizumab
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
DUR	durwalumab
EC	skojarzenie etopozydu z karboplatyną
EP	skojarzenie etopozydu z platyną (cisplatyną/karboplatyną)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</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-utilities ratio</i>)
ITT	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Kaplan-Meier
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	po progresji (ang. <i>progressed disease</i>)
PF	bez progresji (ang. <i>progressive free</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison</i>)
PPS	przeżycie po progresji (ang. <i>post-progression survival</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to discontinuation</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) przyjęto etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatiną lub cisplatiną) jako komparator główny oraz atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną jako komparator dodatkowy.

Strategia analityczna

W związku z korzyściami klinicznymi wykazanymi w Analizie klinicznej, dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatiną lub karboplatiną) z samą chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatiną lub karboplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca i adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej.

Dodatkowo przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla porównania durwalumabu z atezolizumabem (oba leki w skojarzeniu z chemioterapią) w związku z wynikami porównania pośredniego wskazującymi na ich zbliżoną skuteczność (patrz Analiza kliniczna).

Struktura i parametry analizy

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania CASPIAN. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

Mediana obserwacji w badaniu CASPIAN wyniosła 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020; Paz-Ares 2020). W związku z przyjętym horyzontem czasowym wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Wykorzystano w tym celu model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej (w modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2019 rok; GUS tablice).

Analizę przeprowadzono wykorzystując 3-stanowy (stany: bez progresji, po progresji, zgon) model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą, jako powszechnie wykorzystywanego w modelowaniu onkologicznym (w analizie wrażliwości wykorzystano kohortowy 3-stanowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami: bez progresji, po progresji i zgon).

Do wykonania przeprowadzonej dodatkowo analizy minimalizacji kosztów wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w analizie kosztów-użyteczności, przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną. Różnice między tymi terapiami w analizie minimalizacji kosztów dotyczą zatem jedynie kosztów. Wyniki tej dodatkowej analizy dostępne są w aneksie.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do przerwania leczenia, przeżycie po progresji choroby, czas do progresji),

użyteczności (w zależności od czasu do zgonu lub w zależności od stanu zdrowia) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) oraz charakterystykę chorych (wiek, odsetek mężczyzn, powierzchnia ciała, klirens kreatyniny) z badania CASPIAN (dla populacji ITT).

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (tożsamą z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta) i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne; AOTMiT 2016). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (20-letnim).

Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (średni wiek chorych wchodzących do modelu wyniósł [REDACTED] w oparciu o badanie CASPIAN).

Koszty leków przypisano w oparciu o średnie ceny efektywne z komunikatu DGL (a w przypadku ich braku - dotyczy atezolizumabu – w oparciu o ceny oficjalne z obowiązującego Obwieszczenie Ministra Zdrowia w innym refundowanym wskazaniu). Pozostałe koszty przypisano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ i Statystyki JGP) oraz publikacje (Ługowska 2012, Dylewska 2016 i Nivolumab 107/2016). W modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2019 rok (GUS tablice).

[REDACTED]

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP i EP oraz długość tych terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (a dawkowanie ATE+EC przyjęto w oparciu o badanie IMpower133). Zarówno badanie CASPIAN, jak i IMpower133 dotyczą pierwszej linii leczenia chorych z rozległą postacią drobnokomórkowego raka płuca. Terapie kolejnych linii (najczęstsze) i ich odsetek oraz odsetek chorych leczonych radioterapią oszacowano w oparciu o badanie CASPIAN. Schematy dawkowania w kolejnych liniach ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem (dotyczy jedynie analizy kosztów-użyteczności). Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 155 514 PLN/QALY.

Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 1992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, 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”. Terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczniczej (immunoterapii) w analizowanym wskazaniu.

Należy podkreślić, iż durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności w analizowanym wskazaniu i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (patrz Analiza kliniczna). Durwalumab zatem stanowiłby terapię celowaną stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji, możliwą do zastosowania zarówno z karbo- jak i cisplatyną.

Ze względu na wysoką skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek refundowanej celowanej alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuca.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP, ang. *extensive disease/ extensive stage small cell lung cancer*, ED-SCLC/ES-SCLC), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (\pm atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Tym samym durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatiną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną w DRP w stadium rozległym;
- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona:

- durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna,
- durwalumab + etopozyd + platyna,
- etopozyd + platyna,

zatem badanie nie było dedykowane osobnym ramionom karboplatyny i cisplatyny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatynę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatiną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatyną (wyniki istotne statystycznie w obu grupach; Goldman 2021). Ponadto należy pamiętać, że założenie w odniesieniu do liczebności próby potrzebnej do udowodnienia hipotezy badawczej spełnione jest dla populacji ITT a nie jej podgrup.

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym, zakładając ich podobną skuteczność, a przedstawione porównania odnoszą się do całej populacji (ITT) jako populacji najliczniejszej i przez to z najbardziej wiarygodnymi wynikami klinicznymi. Podejście to odpowiada praktyce klinicznej, w której to lekarz decyduje o wyborze rodzaju platyny w oparciu o przeciwwskazania medyczne (PTOK 2019).

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i ze względu na spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatiną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w rozdz. 3.4.9). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) przyjęto zatem etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatiną lub cisplatiną; sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) oraz dodatkowo atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (Analiza problemu decyzyjnego).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej (Analiza kliniczna), durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zaznaczyć, że durwalumab może być stosowany w przypadku zastosowania karboplatyny jak i cisplatiną (preferowanej wg wytycznych PTOK wobec karboplatyny), podczas gdy atezolizumab jest wskazany do stosowania jedynie po karboplatinie.

W związku z powyższym dla porównania durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (analiza główna) a dla porównania durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna analizę minimalizacji kosztów (analiza dodatkowa – opis i wyniki przedstawiono w aneksie).

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym
interwencja (I)	durwalumab w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną)
komparator (C)	komparator główny (analiza kosztów-użyteczności): <ul style="list-style-type: none"> etopozyd + platyna (karboplatiną lub cisplatiną) komparator dodatkowy (analiza minimalizacji kosztów, opis i wyniki przedstawiono w aneksie): <ul style="list-style-type: none"> atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną
perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta)
horyzont czasowy	20 lat (dożywotni)
parametry	skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego CASPIAN użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badania klinicznego CASPIAN koszty:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania CASPIAN i dane literaturowe
wyniki (0)	<p>analiza kosztów-użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) • inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, PLN/LYG) <p>analiza minimalizacji-kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania durwalumabu ze środków publicznych w leczeniu skojarzonym z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, w ramach programu lekowego.

Durwalumab jest obecnie refundowany (od stycznia 2021 r.) w grupie limitowej 1218.0, Durwalumab, w związku z czym spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na **kwalifikację do istniejącej grupy limitowej** (Ustawa refundacyjna).

Durwalumab w ramach grupy limitowej 1218.0 refundowany jest w programie lekowym B.6, tj. w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (w programie tym refundowany jest również atezolizumab). Na chwilę obecną brak jest programu leczenia drobnokomórkowego raka płuca.

W grupie limitowej 1218.0 znajdują się obecnie 2 preparaty durwalumabu: Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) oraz Imfinzi 120 mg (50 mg/ml, 2,4 ml; EAN 05000456031486). Niniejszy wniosek dotyczy jedynie opakowania Imfinzi 500 mg (50 mg/ml, 10 ml; EAN 05000456031493) ze względu na ustalone stałe dawkowanie, tj. 3 fiołki 500 mg na jedno podanie (1500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie [21 dni] przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii; Imfinzi ChPL)

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują zatem rozszerzenie wskazań dla preparatu durwalumabu 500 mg w ramach istniejącej grupy limitowej w katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto).

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).

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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3 Metody

3.1 Technika analityczna

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej (patrz [redacted] Imfinzi® (durwalumab) w leczeniu chorych z uogólnionym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021), durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki przeprowadzonego dodatkowo porównania pośredniego durwalumabu z atezolizumabem wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji.

W związku z powyższym dla porównania DUR+chemioterapia vs chemioterapia przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności a dla DUR+chemioterapia vs ATE+chemioterapia analizę minimalizacji kosztów.

Durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności i dodatkowo kosztów-efektywności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR) oraz dodatkowo w postaci kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER).

Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatiną (porównanie dodatkowe)

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci różnicy kosztów stosowania porównywanych terapii.

Zakres analizy minimalizacji kosztów pod kątem minimalnych wymagań, opis oraz wyniki przedstawiono w aneksie (patrz 8.1).

3.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.”

W związku z pomijalnymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorców w trakcie terapii drobnokomórkowego raka płuc, w szczególności braku współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i

pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika (wszystkie koszty procedur medycznych oraz koszty generowane zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ).

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych. Mediana wieku chorych w badaniu randomizowanym III fazy CASPIAN porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatiną) z etopozydem i platyną wynosiła 63 lata (Paz-Ares 2019). Co więcej, zgodnie z danymi epidemiologicznymi Krajowego Rejestru Nowotworów, około 50% zachorowań na nowotwory złośliwe płuca u obu płci [populacja szersza niż wnioskowana] przypada na populację osób po 65 roku życia, KRN), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

3.3 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 z drzewotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy (20 lat; chorzy wchodzą do modelu w wieku ████████ – patrz rozdz. 3.4.3) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu DRP. W horyzoncie tym, przy założeniach z analizy podstawowej, odsetek żyjących pacjentów w ramieniu durwalumabu oraz w ramieniu samej chemioterapii wynosi 1%, co potwierdza, że 20-letni horyzont czasowy stanowi wystarczające przybliżenie horyzontu dożywotniego. Ze względu na fakt, iż badaniem wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne.

20-letni horyzont czasowy przyjęto również w przypadku atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym i został on zaaprobowany przez AOTMiT (Zlecenie nr 31/2020). Ponadto również w przypadku innych ocen (przez zagraniczne agencje oceny technologii medycznych) dla atezolizumabu w DRP przyjęto 20-letni horyzont czasowy (NICE ATE, SMC ATE, NCPE ATE).

W ramach analizy wrażliwości badano jaki wpływ na wyniki ma skrócenie i wydłużenie horyzontu czasowego analizy o 10 lat (założenie arbitralne), czyli tak jak w przypadku już ocenionego wniosku dla atezolizumabu (Zlecenie nr 31/2020).

3.4 Analiza kosztów użyteczności: durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna

W związku z korzyściami klinicznymi wykazanymi w Analizie klinicznej, dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatyną lub karboplatiną) z samą chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatyną lub

karboplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model ekonomiczny.

3.4.1 Opis modelu

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Pierwotnie model został wykonany przez firmę Amaris, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

W modelu wykorzystano wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego fazy III CASPIAN. Badanie CASPIAN to randomizowane, otwarte¹, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) lub durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem, etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną; ramię to nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy) z etopozydem i platyną (cisplatyną lub karboplatyną) w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. 75% chorych w badaniu CASPIAN otrzymywało karboplatynę jako pochodną platyny (data odcięcia 27.01.2020; Goldman 2021).²

W badaniu CASPIAN we wszystkich 3 grupach na chemioterapię składał się:

- etopozyd w dawce 80-100 mg/m² w dniach 1., 2., 3. każdego 21-dniowego cyklu z platyną zgodnie z wyborem badacza:
 - albo karboplatyna w dawce odpowiadającej docelowej wartości AUC (pole powierzchni pod krzywą, ang. *area under the curve*) 5-6 mg/ml/min,
 - albo cisplatyna 75-80 mg/m² podawane w 1. dniu cyklu.

Pacjenci w grupach immunoterapii dostawali maksymalnie 4 cykle EP + DUR w dawce 1500 mg ± TRE w dawce 75 mg co 3 tyg. a następnie durwalumab w monoterapii w dawce 1500 mg co 4 tyg. (jako leczenie podtrzymujące). Pacjenci w grupie samej chemioterapii mogli otrzymać dodatkowe dwa cykle platyny i etopozydu (łącznie do sześciu cykli) oraz profilaktyczne napromienianie czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*, PCI) po chemioterapii według uznania badacza. [REDACTED]

[REDACTED] Pacjenci kontynuowali leczenie aż do progresji choroby wg oceny badacza, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania CASPIAN było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS, zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny). Do drugorzędowych punktów końcowych badania CASPIAN należy m.in. przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progressive free survival*, PFS, zdefiniowane jako czas od

¹ ale zaślepienie pierwotnie w stosunku do sponsora badania; w czasie planowanej okresowej analizy całkowitego przeżycia niezależny komitet monitorujący dane zalecił, aby odśledzić sponsorowi grupy DUR+EP i EP, ponieważ porównanie to osiągnęło wstępnie określony próg istotności statystycznej.

² Ponadto, z 531 leczonych pacjentów, 17, którzy początkowo otrzymali cisplatynę zmienili leczenie na karboplatynę (8 w grupie DUR+EP i 9 w grupie EP), podczas gdy żaden z chorych, który rozpoczął leczenie na karboplatynie nie zmienił leczenia na cisplatynę (Imfinzi EMA Report).

randomizacji do daty obiektywnej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku braku progresji) oraz jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL). Jakość życia pacjentów w badaniu CASPIAN oceniono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (ang. *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*, EORTC), w tym z modułem dla raka płuca QLQ-LC13.

W badaniu CASPIAN, aby kontrolować błąd typu I na poziomie 5% (dwustronny), zastosowano hierarchiczną procedurę wielokrotnego testowania ze strategią gatekeeping dla pierwszorzędowego PK, tj. OS, i głównego drugorzędowego PK - PFS. Do OS dla DUR+EP vs EP przypisano $\alpha=4\%$, a dla DUR+TRE+EP vs EP $\alpha=1\%$. Przeżycie wolne od progresji zostało uwzględnione w hierarchii testowania poniżej OS. Przeżycie wolne od progresji choroby należało formalnie zbadać w ramach procedury wielokrotnego testowania tylko wtedy, gdy obie podstawowe analizy przeżycia całkowitego osiągnęłyby poziom istotności statystycznej. W związku z brakiem istotnych statystycznie wyników OS dla DUR+TRE+EP vs EP w analizie okresowej oraz brakiem istotności porównania OS w ramionach DUR+TRE+EP i EP w analizie końcowej (wynik na granicy istotności statystycznej) PFS nie został formalnie przetestowany pod kątem istotności statystycznej – nie należy rozpatrywać PFS w kwestii istotności. Ponadto należy zauważyć, że w ramieniu kontrolnym dozwolone było: więcej cykli chemioterapii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi) i PCI. Badanie CASPIAN nie było skonstruowane po to, żeby wykazać różnice w PFS (pierwszorzędowym punktem końcowym było OS nie PFS), tylko odzwierciedlało możliwe najdokładniej wytyczne kliniczne (patrz Analiza kliniczna).

Mediana obserwacji w badaniu CASPIAN wyniosła 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020; Goldman 2021). W związku z przyjętym horyzontem czasowym (patrz rozdz. 3.3) wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej.

Adaptacja modelu do polskich warunków polegała na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

Wykorzystany w niniejszej analizie model umożliwia oszacowanie, czy terapia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią jest kosztowo-efektywna w stosunku do samej chemioterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

W modelu pokazane są średnie wyniki na pacjenta.

3.4.2 Struktura modelu

W analizie zastosowano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM/PartSA), inaczej pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC). Składa się on z 3-stanów zdrowia:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS),
- przeżycia po progresji choroby (ang. *post-progression survival*, PPS),
- zgonu.

Podejście AUC jest powszechnie wykorzystywane w modelowaniu onkologicznym (prawie wszystkie analizy ekonomiczne dla leków stosowanych w leczeniu raka płuca w ostatnich 3 latach oparte były na modelu typu PSM; AOTMiT BIP), ponieważ opiera się na głównych wynikach badań klinicznych (OS i PFS) i odzwierciedla wspólny opis progresji choroby w onkologii. Model przeżycia podzielonego zastosowano również w analizie ekonomicznej dla atezolizumabu a AOTMiT nie złożył zastrzeżeń od zastosowanej techniki (Zlecenie nr 31/2020). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano model typu semi-Markowa jako drugi możliwy typ modelu ekonomicznego (krótki opis tego typu modelu patrz rozdz. 8.1.2; poniżej przedstawiono opis modelu typu PSM).

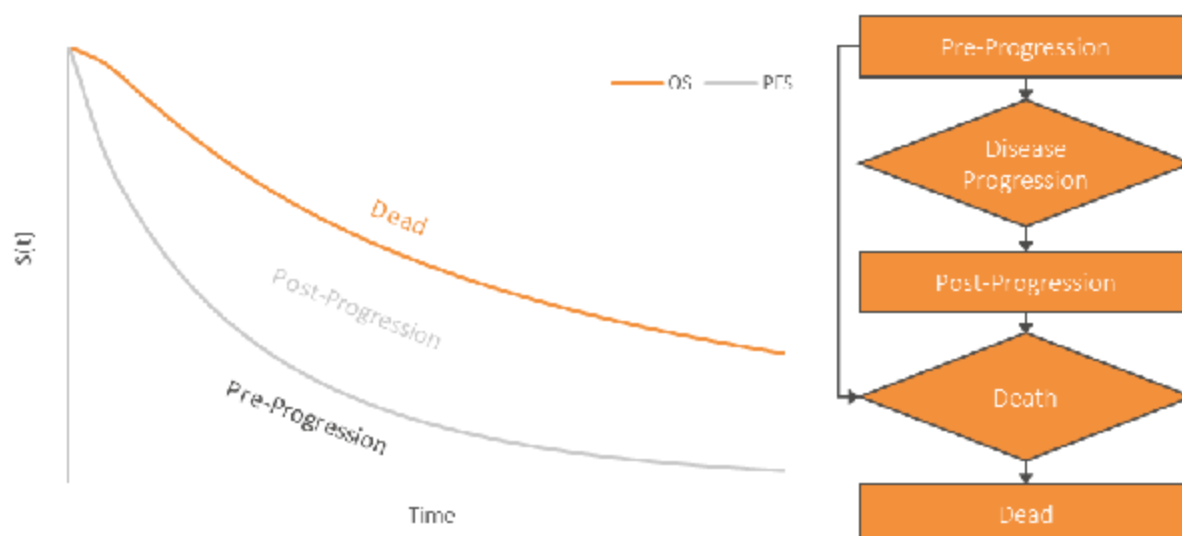
Model PSM uwzględnia wyniki badania CASPIAN dotyczące przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD), zdarzeń niepożądanych i jakości życia.

Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie PFS. Ze stanu PFS mogą przejść do stanu PPS lub do stanu zgon. Chorzy ze stanu PPS mogą przejść do stanu zgon. Stan zgon jest stanem pochłaniającym. Pacjenci nie mogą wrócić do stanu PFS po progresji.

W podejściu przeżycia podzielonego nie są modelowane prawdopodobieństwa przejść indywidualnie dla każdego chorego. Do wyliczenia odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia stosowane są krzywe OS i PFS. W modelu szacowany jest odsetek kohorty w każdym stanie na podstawie parametrycznych lub nieparametrycznych krzywych przeżycia, z oddzielnymi funkcjami przeżycia dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Strukturę modelu przedstawiono na poniższej rycinie.

Ze względu na różne dawkowanie w początkowym i późniejszym etapie leczenia (co 3 lub 4 tygodnie itd.) dla bardziej dokładnego odzwierciedlenia kosztów i efektów **długość cyklu** ustalono na jeden tydzień. Zastosowano korektę połowy cyklu.

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



3.4.3 Populacja docelowa

Docelową populację stanowią dorośli chorzy z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca wcześniej nieleczonym.

Modelowa populacja opiera się na populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) w badaniu CASPIAN, tj. dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) z udokumentowanym histologicznie lub cytologicznie ES-SCLC z powodu licznych guzków w płucach, które są zbyt rozległe lub o objętości guza / węzłów zbyt dużej, aby uwzględnić ją w tolerowanym planie napromieniania (tj. uznanych za odpowiednich do chemioterapii platyną). Oczekuje się, że populacja ta będzie reprezentatywna dla populacji w praktyce klinicznej.

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona:

- durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna,
- durwalumab + etopozyd + platyna,
- etopozyd + platyna,

zatem badanie nie było dedykowane osobnym ramionom karboplatyny i cisplatiny. Ponadto pozwalano pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatinę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatiną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatiną (wyniki istotne statystycznie w obu grupach; Goldman 2021). Ponadto należy pamiętać, że założenie w odniesieniu do liczebności próby potrzebnej do udowodnienia hipotezy badawczej spełnione jest dla populacji ITT a nie jej podgrup.

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatiny pod względem klinicznym, zakładając ich podobną skuteczność, a przedstawione porównania odnoszą się do całej populacji (ITT) jako populacji najliczniejszej i przez to z najbardziej wiarygodnymi wynikami klinicznymi. Podejście to odpowiada praktyce klinicznej, w której to lekarz decyduje o wyborze rodzaju platyny w oparciu o przeciwwskazania medyczne (PTOK 2019).

Ponadto, w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zbadano wpływ odmiennych kosztów karboplatyny i cisplatiny na wyniki analizy.

Tab. 4. Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek, lata	■	Badanie CASPIAN (CASPIAN CSR)
Odsetek mężczyzn, %	69,6	Badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019)
Powierzchnia ciała, m ²	■	Obliczone w oparciu o wzrost i masę ciała z badania CASPIAN ³ , przy zastosowaniu wzoru Dubois
Klirens kreatyniny, mL/min	■	CASPIAN CSR

3.4.4 Skuteczność

Analizę końcową przeżycia całkowitego w badaniu CASPIAN zaplanowano na moment wystąpienia ok. 425 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP oraz grupach DUR+TRE+EP i EP (dojrzałość danych 80%). Do daty odcięcia analizy końcowej (27.01.2020) raportowano 441 zgonów łącznie w grupach DUR+EP i EP (210 [48% w grupie DUR+EP i 231 [52%] w grupie EP; **dojrzałość danych 82,1%**). Czas trwania badania wyniósł 36 miesięcy. W związku z tym w modelu użyto pełnych krzywych parametrycznych OS, PFS, PPS, TTP, TTD w horyzoncie dożywoźnym, zgodnie z wymaganiami NICE i ICER (ICER 2018, NICE 2017a, Latimer 2013).

OS i PFS użyto w podejściu podzielonego ryzyka (AUC; analiza podstawowa), podczas gdy PFS, TTP i PPS – w podejściu semi-Markowa (scenariusz deterministycznej analizy wrażliwości; opis wyboru rozkładów do semi-Markowa patrz rozdz. 8.1.2).

W modelu wprowadzono funkcjonalność, uwzględnioną w niniejszej analizie, zapobiegającą spadkowi współczynników umieralności występujących w modelu poniżej współczynników umieralności populacji ogólnej skorygowanej o wiek. W przeciwnym razie krzywe przeżywalności mogą spowodować nierealistycznie dużą przeżywalność do czasu, gdy przeciętny pacjent będzie miał około 100 lat.

Dane z badania CASPIAN zostały modelowane przy użyciu modeli parametrycznych dopasowanych do danych Kaplana Meiera (KM). Metody opisane w *NICE Decision Support Unit (DSU)* zostały użyte do wykonania parametrycznego modelowania przeżycia (Latimer 2013). Dopasowania parametryczne wybrano zgodnie z wytycznymi NICE DSU (Latimer 2013) w oparciu o dopasowanie wizualne i statystyczne (parametr AIC/BIC, test reszt Schoenfelda, Grambsch i Themeau), a także walidację długofalowych oszacowań przeżycia przy użyciu danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWE; patrz rozdz. 3.4.4, 3.6) lub o konsultację z ekspertami³ dla oryginalnej wersji modelu.

Bardziej szczegółowo: jeśli założenia dotyczące proporcjonalnego hazardu są spełnione, stosuje się zależne parametryczne modele przeżycia (jeden model z leczeniem jako jedynym predyktorem), np. uogólniony gamma, logarytmiczno-normalny, log-logisticzny, Weibulla i Gompertza. Jeśli ryzyka nie są proporcjonalne, rozważano niezależne modele klasyczne, np.

³ Walidacja długofalowych efektów modelowania miała miejsce poprzez m.in. konsultację autorów modelu globalnego z ekspertami zewnętrznymi, jakkolwiek Wnioskodawca nie dysponuje danymi ekspertów zewnętrznych ani nie ma dostępu do wyników konsultacji. Jakkolwiek ponieważ takie konsultacje były tylko jednym z etapów walidacji wyników modelowania, nie stanowi to ograniczenia analizy.

uogólniony gamma, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, Weibulla i Gompertza, a także bardziej elastyczne modele sześciennie splajnow (funkcje sklejane).

Kryteria wyboru modelu:

- wiarygodność kliniczna prognoz długofalowych (na podstawie danych średnio- i długoterminowych we wskazaniu będącym przedmiotem zainteresowania oraz, jeśli to możliwe, na podstawie rzeczywistych danych i konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu);
- wizualne dopasowanie;
- dopasowanie statystyczne, zgodnie z kryterium informacyjnym Akaikego (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) i Bayesowskim kryterium informacyjnym Schwartz'a (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC).

We wszystkich przypadkach **wybrano niezależne modele** (tj. dopasowywane oddzielnie do obu ramion) z powodu braku spełnienia założenia proporcjonalności ryzyka (krzywe logarytmiczne skumulowanego ryzyka dla porównywanych ramion przecinały się – w przypadku OS w ciągu pierwszych 6 mies. a w przypadku PFS wielokrotnie w ciągu pierwszych 7 miesięcy, patrz [REDACTED] i [REDACTED]). Ponadto, jak stwierdzono w TSD14 (Latimer 2017), kiedy dostępne są dane indywidualne pacjentów, opieranie się na założeniu proporcjonalnego ryzyka jest zbędne. Ponieważ obecnie nie ma przesłanek, że założenie o proporcjonalnym ryzyku będzie spełnione w dłuższym okresie, nie ma powodu, aby zakładać, że oba ramiona mają podobne krzywe.

Należy zauważyć, że, pomimo iż dopasowanie oddzielnych modeli parametrycznych do poszczególnych ramion terapeutycznych jest uzasadnione, to już dopasowanie różnych typów modeli parametrycznych (na przykład Weibulla dla jednej grupy terapeutycznej i logarytmiczno-normalnego dla drugiej) do różnych ramion terapeutycznych wymagałoby istotnego uzasadnienia, ponieważ różne modele pozwalają na bardzo różne rozkłady kształtów. **Zgodnie z wytycznymi NICE DSU dotyczącymi analizy przeżycia (NICE 2013) najrozsądniejsze jest dopasowanie oddzielnych modeli parametrycznych tego samego typu, pozwalając na dwuwymiarowy wpływ na parametry kształtu i skali w przypadku rozkładu parametrycznego.**

Słabe dopasowanie standardowych modeli parametrycznych do danych z badania OS wykazano wcześniej w badaniu IMpower133 dla atezolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu postaci rozległej DRP. W związku z tym NICE zażądał bardziej elastycznych modeli alternatywnych do oszacowania OS. Stwierdzono, że modele splajnow mogą być najlepszą metodą modelowania długofalowego OS dla ATE w pierwszej linii leczenia postaci rozległej DRP (NICE ATE). Podobnie w przypadku badania CASPIAN dla DUR standardowe modele parametryczne (jak Weibull, Gompertz itd.) wykazały słabe dopasowanie. Aby lepiej dopasować krzywe do danych z badania CASPIAN, zastosowano zatem bardziej elastyczne modele dopasowania – splajnow z równomiernie rozmieszczonymi węzłami.

3.4.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą OS Kaplana-Meiera.



Źródło: dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

W poniższych tabelach zebrano AIC i BIC dla różnych krzywych dopasowanych do danych OS z badania CASPIAN. Na poniższych wykresach przedstawiono ryzyko zgonu w czasie oraz ekstrapolowane krzywe w porównaniu do danych Kaplana Meiera z badania CASPIAN.

Dla populacji ITT w oparciu o kryteria AIC i BIC:

- Rozkład sklepany szans 1-węzłowy to rozkład, który wydaje się najbardziej odpowiedni do modelowania OS, biorąc pod uwagę wyniki dla grupy durwalumabu. Analiza 5-letnich odsetków przeżycia sugeruje, że można również wziąć pod uwagę rozkład sklepany szans 3-węzłowy;
- Rozkład sklepany ryzyka 2-węzłowy jest rozkładem, który wydaje się najbardziej odpowiedni do modelowania OS dla ramienia EP. Analiza 5-letnich odsetków przeżycia sugeruje, że można również rozważyć rozkład sklepany szans 3-węzłowy.

Analizowano również szereg innych kryteriów, aby wybrać najlepszy model przeżycia dla OS:

- dokładność dopasowania (ang. *goodness of fit*) do raportowanych w badaniu CASPIAN odsetków OS po 24 mies. od randomizacji (22,2% w ramieniu DUR+EP i 14,4% w ramieniu EP; Imfinzi EMA Report);
- rosnące ryzyko zgonu w krótkim okresie, a następnie zmniejszające się ryzyko w perspektywie długoterminowej (zgodnie z oczekiwaniami klinicznymi);
- wiarygodna klinicznie długofalowa ekstrapolacja dla ramienia DUR+EP, szacowane 5-letnie przeżycia;
- czy ekstrapolacja OS jest klinicznie wiarygodna w porównaniu z ekstrapolacją danych PFS.

Biorąc pod uwagę powyższe i konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu, założono, że **rozkład sklejany szans 3-węzłowy** wydaje się najbardziej odpowiedni dla ramienia durwalumab + EP i ramienia EP. Wskaźnik przeżycia 5-letniego uznano za wiarygodny dla obu ramion (porównywano z wynikami badania Sallam 2018 przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej).

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu oraz z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion (tj. w obu ramionach przyjęto rozkład odpowiednio sklejany szans 1-węzłowy oraz sklejany ryzyka 3-węzłowy).

Tab. 5. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych OS z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM – populacja ITT.

Rozkład	AIC - DUR+EP	BIC - DUR+EP	AIC - EP	BIC - EP
Wykładniczy	na	na	na	na
Weibulla	na	na	na	na
Gompertza	na	na	na	na
log-normalny	na	na	na	na
log-logistyczny	na	na	na	na
uogólniony gamma	na	na	na	na
sklejany ryzyka (1-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany ryzyka (2-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany ryzyka (3-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany szans (1-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany szans (2-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany szans (3-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany normalny (1-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany normalny (2-węzłowy)	na	na	na	na
sklejany normalny (3-węzłowy)	na	na	na	na

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*).

Na poniższych wykresach zaprezentowano najlepiej dopasowane rozkłady elastyczne.



[Redacted text]

[Redacted content]

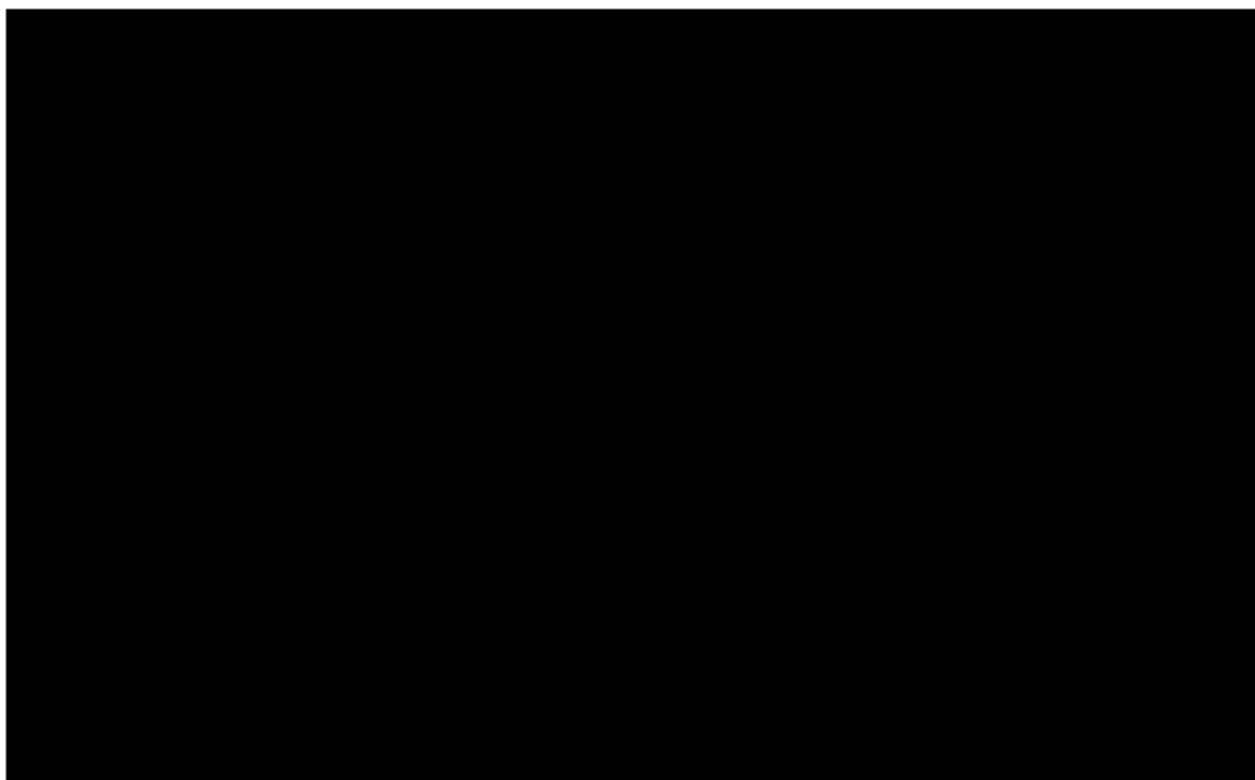
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

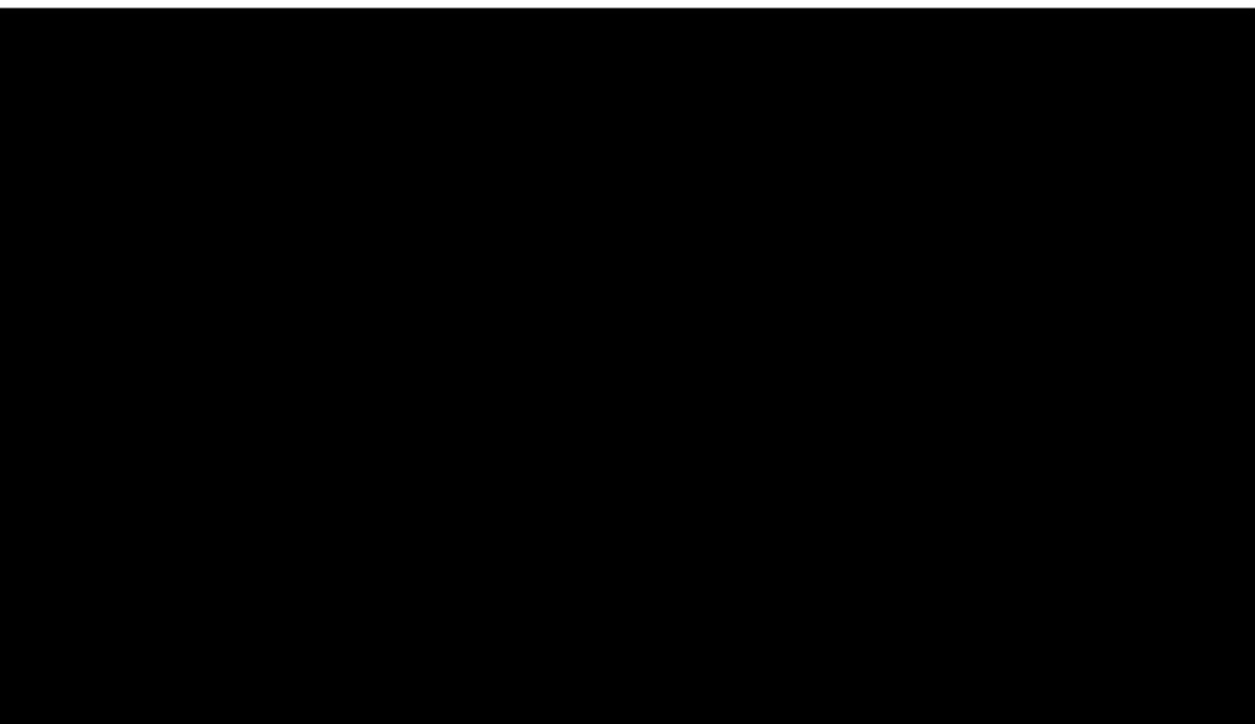
[Redacted text]



3.4.4.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywą PFS Kaplana-Meiera.

[Redacted text]



Źródło: dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

W poniższej tabeli zebrano AIC i BIC dla różnych krzywych dopasowanych do danych PFS z badania CASPIAN.

W oparciu o kryteria AIC i BIC:

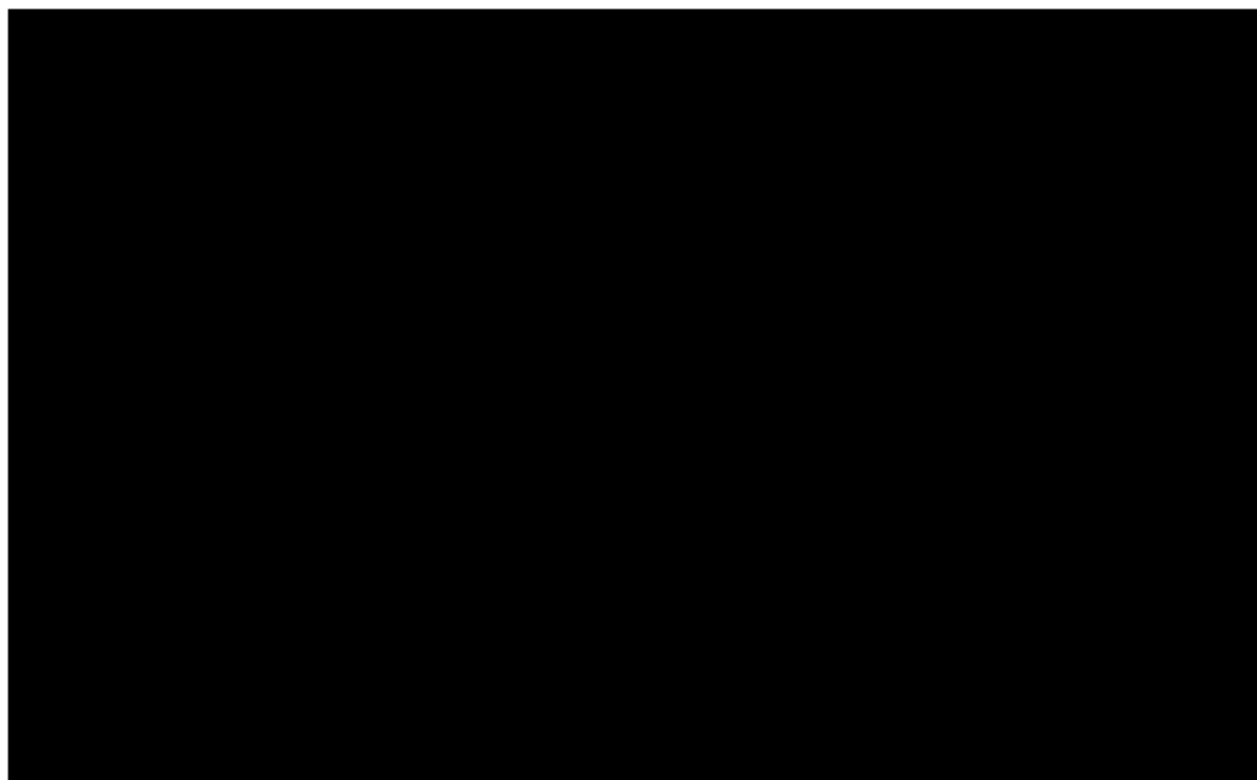
- Rozkłady sklejanya szans 2-węzłowy, ryzyka 2-węzłowy i ryzyka 3-węzłowy to rozkłady, które wydają się najbardziej odpowiedni do modelowania PFS, biorąc pod uwagę wyniki dla grupy durwalumabu. Analiza 5-letnich odsetków przeżycia sugeruje, że najlepiej rozważać rozkład sklejanya ryzyka 3-węzłowy;
- Rozkład sklejanya ryzyka 3-węzłowy jest rozkładem, który wydaje się najbardziej odpowiedni do modelowania PFS dla ramienia EP, co potwierdza analiza 5-letnich odsetków przeżycia.

Biorąc pod uwagę krzywe (inspekcję wizualną w porównaniu do danych z badania CASPIAN) i konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu oraz dopasowanie statystyczne, założono, że **rozkład sklejanya ryzyka 3-węzłowy** wydaje się najbardziej odpowiedni dla ramienia durwalumab + EP i ramienia EP.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion (pierwszy został użyty w analizie podstawowej) oraz z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu (i jednocześnie trzeci najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion; tj. w obu ramionach przyjęto rozkład odpowiednio sklejanya ryzyka 2-węzłowy i sklejanya szans 2-węzłowy).

Tab. 6. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM – populacja ITT.

Rozkład	AIC - DUR+EP	BIC - DUR+EP	AIC - EP	BIC - EP
Wykładniczy				
Weibulla				
Gompertza				
log-normalny				
log-logistyczny				
uogólniony gamma				
sklejanya ryzyka (1-węzłowy)				
sklejanya ryzyka (2-węzłowy)				
sklejanya ryzyka (3-węzłowy)				
sklejanya szans (1-węzłowy)				
sklejanya szans (2-węzłowy)				
sklejanya szans (3-węzłowy)				
sklejanya normalny (1-węzłowy)				
sklejanya normalny (2-węzłowy)				
sklejanya normalny (3-węzłowy)				



SoC - leczenie standardowe (ang. *standard of care*).

3.4.4.3 Czas do przerwania leczenia (TTD)

Czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) służy do określania kosztów nabycia i podania leków.

Ekstrapolacja długofalowa TTD dotyczy jedynie ramienia durwolumabu (czas trwania leczenia EP [ramię komparatora] jest bardzo krótki) w związku z czym dopasowanie do ramienia DUR ma większe znaczenie. Zastosowano korektę rozkładów tak, aby nie przekraczały ani PFS, ani OS, w związku z tym, że leczenie w programie lekowym i wg ChPL trwa do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, podobnie jak w badaniu CASPIAN i dlatego też w żadnym punkcie czasowym krzywa TTD nie może przekraczać krzywej PFS ani OS.

W oparciu o kryteria AIC i BIC jako najbardziej właściwy do modelowania TTD uznano rozkład **sklejany ryzyka 2-węzłowy** (najlepiej dopasowany pod względem kryteriów statystycznych dla ramienia DUR). Rozkład **sklejany ryzyka 2-węzłowy** został przyjęty w ramieniu DUR+EP oraz EP w analizie podstawowej.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano rozkład z pierwszym najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion oraz z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla etopozydu (tj. w obu ramionach przyjęto rozkład odpowiednio **sklejany ryzyka 3-węzłowy** i **sklejany szans 2-węzłowy**).

Tab. 7. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych TTD z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM - populacja ITT.

Rozkład	AIC - DUR+EP	BIC - DUR+EP	AIC - DUR+EP	BIC - DUR+EP
Wykładniczy	██████	██████	██████	██████
Weibulla	██████	██████	██████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	██████
log-normalny	██████	██████	██████	██████
log-logistyczny	██████	██████	██████	██████
uogólniony gamma	██████	██████	██████	██████
sklejany ryzyka (1-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany ryzyka (2-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany ryzyka (3-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany szans (1-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany szans (2-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany szans (3-węzłowy)	██████	██████	██████	██████
sklejany normalny (1-węzłowy)	██	██	██	██
sklejany normalny (2-węzłowy)	██	██	██	██
sklejany normalny (3-węzłowy)	██	██	██	██

3.4.4.4 Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano rozkłady przyjęte w analizie.

Tab. 8. Rozkłady przyjęte w analizie podstawowej (model typu PSM)* - podsumowanie.**

Rozkład	Analiza podstawowa
OS	sklejany szans (3-węzłowy)
PFS	sklejany ryzyka (3-węzłowy)
TTD	sklejany ryzyka (2-węzłowy)

* rozkłady przyjęte w analizie wrażliwości (model typu semi-Markow) patrz rozdz. 8.1.2, ponadto w ramach PSM analizowano alternatywne rozkłady: w przypadku OS sklejany ryzyka (3-węzłowy) i sklejany szans (1-węzłowy), w przypadku PFS sklejany ryzyka 2-węzłowy i sklejany szans 2-węzłowy), a w przypadku TTD sklejany ryzyka 3-węzłowy i sklejany szans 2-węzłowy; ** dotyczą zarówno ramienia interwencji, jak i komparatora.

3.4.5 Umieralność w populacji ogólnej

Umieralność dla populacji ogólnej pochodzi z tablic trwania życia na 2019 rok dla populacji polskiej wydanych przez Główny Urząd Statystyczny (patrz rozdz. 8.5; GUS tablice). Korekta stosowana jest po 3 latach od rozpoczęcia modelu w związku z tym, że czas trwania badania CASPIAN wyniósł 36 miesięcy (patrz rozdz. 3.4.4). Ponieważ punktem końcowym raportowanym w badaniu było przeżycie całkowite czyli zgon z jakiegokolwiek przyczyny zasadne jest uwzględnienie umieralności ogólnej dopiero po okresie zakończenia obserwacji, dla którego są dane z badania. Parametr ten ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

3.4.6 Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa był podobny w obu grupach, z podobną częstością występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4., zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (patrz Analiza kliniczna).

Zdarzenia niepożądane są uwzględnione w modelu jako jednorazowe zdarzenie w pierwszym cyklu. Biorąc pod uwagę wcześniejsze trendy w modelowaniu zdarzeń niepożądanych w onkologii, w analizie uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-Related Adverse Events*, TRAE) stopnia 3. lub 4., występujące w ramieniu DUR+EP lub EP u ponad 2% chorych w badaniu CASPIAN. Uważa się, że mają one znaczący wpływ zarówno na koszty leczenia, jak i na jakość życia pacjenta.

Odsetki pacjentów, u których raportowano ZN uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (dotyczą populacji ITT badania CASPIAN).

Tab. 9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględnione w modelu (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR).*

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3./4.	DUR+EP	EP
Niedokrwistość	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■
Leukopenia	■	■
Zwiększona aktywność lipazy	■	■
Nudności/wymioty	■	■
Neutropenia	■	■
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■
Zmniejszona liczba płytek krwi	■	■
Trombocytopenia	■	■
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	■

* stopnia 3./4. występujące w ramieniu DUR+EP lub EP u ponad 2% chorych w badaniu CASPIAN.

3.4.7 Użyteczności zdrowia

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca – strategia wyszukiwania, kryteria włączenia i wykluczenia, schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań, spis badań włączonych i wykluczonych oraz opisanie wyników włączonych badań znajduje się w rozdz. 8.4.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności u chorych z DRP zidentyfikowane 3 prace spełniające kryteria włączenia do przeglądu (wyniki patrz rozdz. 8.4). Odnalezione analizy nie były ograniczone do oceny użyteczności w rozległej postaci wcześniej nieleczonych DRP, stąd uznano wartości tam występujące za mniej wiarygodne i mniej odpowiadające rozpatrywanemu problemowi niż przyjęte w niniejszej analizie użyteczności uzyskano bezpośrednio w oparciu o badanie CASPIAN.

Jakość życia określona została w modelu przy użyciu wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych na podstawie badania CASPIAN, a więc w oparciu o najbardziej odpowiednie i wiarygodne dane dla analizowanego wskazania. W badaniu CASPIAN zebrano dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza EQ-5D w wersji EQ-5D-5L.

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania klinicznego CASPIAN z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-3L (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Jako że brytyjskie taryfy dotyczą wersji 3L kwestionariusza EQ-5D (wersja zalecana wg NICE) a dane z badania CASPIAN wersji 5L, dane z badania CASPIAN były najpierw zmapowane z EQ-5D-5L do EQ-5D-3L (w celu zachowania spójności i zgodności między dwoma skalami). Zgodnie z zaleceniami NICE konwersję na dane EQ-5D-3L przeprowadza się przy uwzględnieniu metody mapowania van Houta (metoda przejścia, ang. *crosswalk*; EUROQOL; NICE 2018; van Hout 2012). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano użyteczności otrzymane przy użyciu zestawu wartości NICE (Devlin 2018) bez mapowania ich z EQ-5D-5L do EQ-5D-3L.

Brak jest odpowiednich danych z uwzględnieniem taryf polskich. Należy także zauważyć, że Wytyczne AOTMiT 2016 wskazują, że jedynie „**W rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego** dotyczących pomiarów jakości życia

metodami pośrednimi, warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. *value set*).” Zatem zgodnie z wytycznymi AOTMiT zastosowanie polskich taryf nie jest obowiązkowe, a jedynie warte rozważenia. Dodatkowo, ze względu na niedostępność do danych indywidualnych dotyczących pomiarów jakości życia z badania CASPIAN adaptacja do polskich taryf nie była możliwa do przeprowadzenia. Jakkolwiek nie jest spodziewany znaczący wpływ zmiany taryf na wyniki modelu a odmienne wartości użyteczności stanowiły przedmiot analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.7.1).

Opracowano i przetestowano różne modele efektów mieszanych, w których szacowane są użyteczności skorygowane o współzmiennie (jak leczenie, progresję, status odpowiedzi, czas do zgonu, status leczenia, czas oceny, występowanie zdarzeń niepożądanych) i powtarzające się pomiary. Wcześniejsze badania podkreśliły korzyści płynące ze stosowania modeli hierarchicznych w przypadku powtarzających się obserwacji od poszczególnych pacjentów. (Gelman 2012).

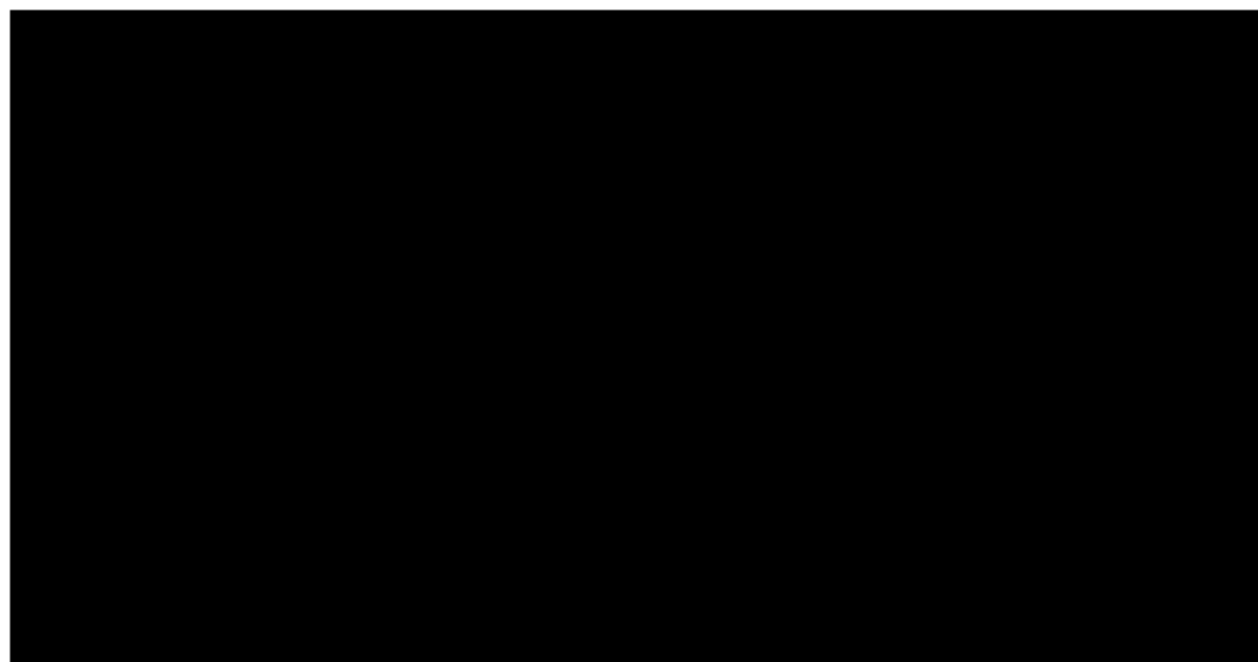
W efekcie tych analiz w modelu uwzględniono dwa różne podejścia do szacowania użyteczności:

- podejście czasu do zgonu z wykorzystaniem kategorii czasowych z analizy użyteczności;
- użyteczność według stanu zdrowia (PFS, PPS i zgon).

Podejście czasu do zgonu było poprzednio stosowane w ostatnich zgłoszeniach HTA do NICE w onkologii, a zwłaszcza w raku płuc (NICE TA584). [REDACTED]

[REDACTED] Podejście to zostało skrytykowane przez NICE w odniesieniu do wniosku dla ATE w rozległym DRP, ponieważ nie opublikowano żadnych wytycznych NICE DSU uwzględniających takie podejście (Latimer 2013). Jednakże badanie IMpower133 dla ATE przestało gromadzić dane dotyczące jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) po progresji, podczas gdy w badaniu CASPIAN kontynuowano zbieranie części danych QoL po progresji. [REDACTED]

[REDACTED] Z tych powodów w przypadku analizy podstawowej uwzględniono podejście czasu do zgonu (patrz rozdz. 3.4.7.1) a w analizie wrażliwości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (patrz rozdz. 3.4.7.2).



Źródło: dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

Dodatkowo w modelu uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem pacjenta (tj. przemnożenie bazowej wartości użyteczności przez odpowiednie dla aktualnego wieku kohorty mnożniki ustalone w oparciu o publikację Golicki 2017, patrz tabela poniżej).

Tab. 10. Użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2017).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
55-64 lata	0,851	0,861
65-74 lata	0,837	0,793
75+	0,740	0,715

3.4.7.1 Użyteczności w zależności od czasu do zgonu

Podejście przyjęcia użyteczności w zależności od czasu do zgonu, uwzględnione w analizie podstawowej, polega na pomiarze różnicy użyteczności jako funkcji czasu do zgonu. Wartości użyteczności otrzymane w tym podejściu dla EQ-5D-5L UK, EQ-5D-3L UK (uzyskane metodą przejścia; patrz rozdz. 3.4.7) w populacji ITT zebrano w poniższej tabeli.

W przypadku podejścia opartego na czasie do zgonu punkty czasowe wybrano na podstawie AIC. Najwięcej punktów czasowych prowadzących do najlepszego AIC dotyczyło rozważania innej użyteczności przez <30 dni przed zgonem, od 30 do 59 dni przed zgonem i ponad 60 dni przed zgonem. Jednakże, ponieważ model wykorzystuje cykle tygodniowe, punkty czasowe <28 dni przed zgonem, między 28 a 62 dniami przed zgonem i więcej niż 63 dni przed zgonem odpowiadają w przybliżeniu punktom czasowym opisanym powyżej (NICE TA584, NICE TA638).

3.4.8 Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych

Kategorie kosztów w modelu obejmowały: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

W analizie uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na wiek chorych (patrz rozdz. 3.4.3), a tym samym spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane z badania CASPIAN, dane literaturowe (w tym z dostępnych zleceń w DRP i NDRP opublikowanych na stronie AOTMiT; AOTMiT BIP) oraz koszty jednostkowe. Szczegółowy opis parametrów kosztowych zamieszczono poniżej.

W związku z pomijalnymi kosztami ponoszonymi przez świadczeniobiorców w trakcie terapii drobnokomórkowego raka płuca, w szczególności braku współpłacenia pacjentów za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). W analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020).

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP i EP oraz długość tych terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN. Terapie kolejnych linii (najczęstsze) i ich odsetek oraz odsetek chorych leczonych radioterapią oszacowano w oparciu o badanie CASPIAN. Schematy dawkowania w kolejnych liniach ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych (rozliczanie leków refundowanych w programie lekowym lub w ramach chemioterapii odbywa się za rzeczywiste zużyte wielkości w Polsce):
 - durwalumabu - [REDACTED]
 - koszty leków wchodzących w skład chemioterapii (stosowanej przed progresją oraz w ramach kolejnych linii leczenia) oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL);
 - koszty atezolizumabu - Obwieszczenie MZ (brak jest danych sprzedażowych dla ATE stosowanego w DRP, patrz rozdz. 8.1.2);
- koszty procedur medycznych i leczenia zdarzeń niepożądanych:
 - programy lekowe (hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu, diagnostyka w programie) – Zarządzenie 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;

- o chemioterapia (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, okresowa ocena skuteczności chemioterapii) – Zarządzenie Nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- o ambulatoryjna opieka specjalistyczna (wizyty specjalistyczne) – Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia;
- o leczenie szpitalne – wyceny hospitalizacji w ramach grup JGP (Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia) ważone liczbą hospitalizacji w roku 2019 (Statystyki JGP) lub publikacja Ługowska 2012 (wartość skorygowana o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2020; GUS Zdrowie);
- o radioterapia – w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna `2016” (Dylewska 2016; skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020; GUS Zdrowie);
- koszty opieki końca życia:
 - o w oparciu o opinie ekspertów w analizie dla niwolumabu (Niwolumab 107/2016; skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020; GUS Zdrowie).

Do wyliczeń przyjęto, tak jak w modelu, że rok ma 365,25 dni.

3.4.8.1 Koszty podania

Wszystkie leki uwzględnione w niniejszej analizie mają dożylną drogę podania:

- Durwalumab podawany jest w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę (Imfinzi ChPL).
- Karboplatyna podawana jest w infuzji dożylniej przez 15 - 60 minut (Carbomedac ChPL).
- Cisplatyna podawana jest we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin (Cisplatinum Accord ChPL).
- Etopozyd podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej, zwykle przez okres 30 do 60 minut (Etopozyd Accord ChPL).
- Topotekan podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym (Topotecanum Accord ChPL).

Założono, że wszystkie te leki będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej - onkologicznej lub w ramach programu lekowego (patrz tabela poniżej), analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie 31/2020). Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu.

Tab. 15. Koszty podania terapii.

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
Durwalumab, etopozyd, platyna w ramach ramienia DUR+EP	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (29/2021/DGL)
Etopozyd, platyna w ramach ramienia EP oraz etopozyd, platyna i topotekan w ramach kolejnych linii leczenia po progresji	389,92	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (28/2021/DGL)

3.4.8.2 Koszty terapii przed progresją

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP i EP przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019) - patrz tabela poniżej. Długość terapii przyjęto zgodnie z TTD z badania CASPIAN (patrz rozdz. 3.4.4.3).

Tab. 16. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).*

Terapie	DUR+EP	EP	Liczba dni podań w cyklu	Długość cyklu
Durwalumab faza indukcji (w skojarzeniu z chemioterapią jak niżej), mg/d – 4 pierwsze cykle	1500	na	1	3-tyg.
Etopozyd, mg/m ² /d	90**	90**	3	3-tyg.
Karboplatyna, AUC/d	5,5**	5,5**	1	3-tyg.
Cisplatyna, mg/m ² /d	77,5**	77,5**	1	3-tyg.
Durwalumab leczenie podtrzymujące (w monoterapii), mg/d – po 4 cyklach	1500	na	1	4-tyg.

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); *

** przyjęto średnią z zakresu dawkowania tych leków w badaniu CASPIAN.

Koszty durwalumabu oszacowano na podstawie ceny podanej przez Wnioskodawcę (patrz rozdz. 2). Koszty leków wchodzących w skład chemioterapii oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL) - patrz tabela poniżej.

Tab. 17. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).

Terapie	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Źródło
Etopozyd	0,17	Komunikaty DGL
Karboplatyna	0,22	Komunikaty DGL
Cisplatyna	0,52	Komunikaty DGL

Koszty 1 cyklu terapii stosowanych przed progresją przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 16 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.4.3 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.4.8.1 zebrano w poniższej tabeli. Koszt w populacji ITT uwzględnia, że 201/268 chorych w ramieniu DUR i 201/269 chorych w ramieniu chemioterapii było leczonych karboplatiną a pozostali cisplatiną (Paz-Ares 2019, Goldman 2021). W ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano wpływ na wyniki przyjęcia leczenia wszystkich chorych karboplatiną albo cisplatiną.

Tab. 18. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.*

Parametr	Koszty, PLN
DUR+EP, cykle 1-4, podanie leków	1 460,16
DUR+EP, cykle 1-4, nabycie leków:	
██████████	██████████
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatiną	74,03
Łącznie, populacja ITT	██████████
Łącznie, chorzy leczeni karboplatiną (DSA)	██████████
Łącznie, chorzy leczeni cisplatiną (DSA)	██████████
DUR, cykle 5+, podanie leków	486,72
DUR, cykle 5+, nabycie leków:	
██████████	██████████
Łącznie, niezależnie od populacji	██████████
EP, podanie leków	1 169,76
EP, nabycie leków:	
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatiną	74,03
Łącznie, populacja ITT	210,98
Łącznie, chorzy leczeni karboplatiną (DSA)	228,98
Łącznie, chorzy leczeni cisplatiną (DSA)	156,99

* przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 16 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.4.3 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.4.8.1.

3.4.8.3 Koszty monitorowania

W analizie uwzględniono odmienne raportowanie dla chorych leczonych w ramach programu lekowego i poza nim oraz dla chorych nieleczonych.

Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia durwalamabu koszty monitorowania przed progresją oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w dostępnych na moment składania wniosku programach lekowych leczenia NDRP (założenie), tj. w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 29/2021/DGL – patrz tabela

poniżej. Nie ma produktu rozliczeniowego dedykowanemu DRP, dlatego założono, że w przypadku objęcia refundacją koszty monitorowania DRP będą analogiczne jak NDRP.

Tab. 19. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem.

Zarządzenie	Nazwa	Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na tydzień, PLN
29/2021 /DGL	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26

Standardowe monitorowanie w trakcie leczenia poza programem lekowym

Koszty monitorowania w trakcie leczenia poza programem lekowym, tj. samą chemioterapią w pierwszej linii leczenia (komparator) albo w ramach kolejnych linii leczenia (EP lub topotekan, patrz rozdz. 3.4.8.4), przyjęto, że odpowiadają okresowej ocenie skuteczności chemioterapii, jak w zleceniu 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie nr 31/2020, Zarządzenie nr 180/2019/DGL) - patrz tabela poniżej.

Tab. 20. Koszt monitorowania w trakcie leczenia chemioterapią (poza programem lekowym).

Zarządzenie	Nazwa	Koszt miesięczny*, PLN	Koszt na tydzień, PLN
180/2019/DGL	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	62,19

* „świadczenie może być rozliczane: a) raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub b) raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego” (Zarządzenie nr 180/2019).

Standardowe monitorowanie u chorych nieleczonych

U chorych nieleczonych (tj. tych, którzy przegrali leczenie) przyjęto, że koszt miesięczny monitorowania będzie równy kosztowi jednej wizyty odpowiadającej świadczeniu „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (podobnie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP; Zarządzenie nr 25/2020/DSOZ) – patrz tabela poniżej.

Tab. 21. Koszt monitorowania u chorych, którzy przegrali leczenie.

Zarządzenie	Nazwa	Koszt miesięczny na pacjenta*, PLN	Koszt na tydzień, PLN
25/2020/DSOZ	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	17,25

* założono 1 wizytę na miesiąc.

3.4.8.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia

Farmakoterapia

W ramach leczenia aktywnego po progresji choroby uwzględniono najczęstsze terapie stosowane w badaniu CASPIAN w kolejnych liniach leczenia, tj. topotekan w monoterapii (stosowany jako leczenie kolejnej linii również w opublikowanych analizach ekonomicznych dla DUR w I linii leczenia postaci rozległej DRP, tj. Zhang 2020 i Tong 2021, patrz Tab. 66 w rozdz. 8.3) oraz skojarzenie etopozyd z platyną (w celu oszacowania kosztów rozbito tę terapię na terapie etopozyd + karboplatyna i etopozyd + cisplatyna; CASPIAN IPD), co jest zgodne z zaleceniami polskimi (PTOK 2019, Krawczyk 2021, Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca, Polska Grupa Raka Płuca).

Długość terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN w podziale na drugą linię oraz trzecią i kolejne linie leczenia (CASPIAN IPD).⁵ Koszt całkowity terapii aktywnych stosowanych po progresji naliczany jest w modelu jako koszt jednorazowy.

Tab. 22. Farmakoterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.

Terapie	DUR+EP	EP	Źródło
Terapie aktywne stosowane po progresji, odsetek chorych			
Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia*, %			
Topotekan			
Etopozyd + karboplatyna			
Etopozyd + cisplatyna			
Długość terapii w 2./3. linii, miesiące			
Chemioterapia jednolekowa			
Chemioterapia wielolekowa			
Długość terapii w kolejnych liniach łącznie, tygodnie			
Topotekan			Oszacowano w oparciu o powyższe dane
Etopozyd + karboplatyna			
Etopozyd + cisplatyna			

* wybrano najczęstsze terapie stosowane w badaniu CASPIAN, pozostałe pominięto a udziały wybranych przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%.

Schematy dawkowania ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

Tab. 23. Schematy podawania terapii aktywnych po progresji.

Terapie	Dawkowanie	Źródło
Topotekan	1,5 mg/m ² dożylnie – dzień 1.-5., co 21 dni	PTOK 2019
Etopozyd + karboplatyna	jak w pierwszej linii leczenia	PTOK 2019
Etopozyd + cisplatyna	jak w pierwszej linii leczenia	PTOK 2019

Koszty leków wchodzących w skład chemioterapii oszacowano w oparciu o ceny efektywne z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r., przyjmując najbardziej aktualny koszt (Komunikaty DGL) - patrz tabela poniżej.

Tab. 24. Koszty je dnostkowe leków.

Terapie	Koszt je dnostkowy, PLN/mg	Źródło
Topotekan	66,23	Komunikaty DGL
Etopozyd	0,17	Komunikaty DGL
Karboplatyna	0,22	Komunikaty DGL
Cisplatyna	0,52	Komunikaty DGL

Koszty 1 cyklu terapii stosowanych po progresji przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 23 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.4.3 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.4.8.1 zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 25. Koszty 1 cyklu terapii aktywnej po progresji, PLN.*

Terapie	Koszty 1 cyklu*			Koszt całej terapii**	
	Nabycie leków	Podanie	Łącznie	DUR+EP	EP
Topotekan	364,25	779,84	1 144,09	4 484	3 952
Etopozyd + karboplatyna	228,98 (etopozyd 82,96 + karboplatyna 146,01)	1 169,76	1 398,74	5 915	5 430
Etopozyd + cisplatyna	156,99 (etopozyd 82,96 + cisplatyna 74,03)	1 169,76	1 326,75	6 014	5 431
Łącznie***				5 238	4 768

* przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 23 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.4.3 i kosztów jednostkowych podania jak w rozdz. 3.4.8.1; ** przy uwzględnieniu długości terapii jak w Tab. 22; *** przy uwzględnieniu odsetków poszczególnych terapii jak w Tab. 22.

3.4.8.5 Koszty PCI

Średni koszt kursu profilaktycznego napromieniania czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*, PCI) na pacjenta został przypisany do odsetka pacjentów, którzy go otrzymali w momencie przerwania terapii początkowej w modelu (koszt jednorazowy).

W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1.

Zastosowanie PCI tylko w grupie kontrolnej w badaniu CASPIAN nie wpłynęło ani na częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN, OS, PFS czy bezpieczeństwo (patrz rozdz. 5; Paz-Ares 2019 LBA89, Chen 2020 plakat). Jednakże stosowanie PCI jest związane oczywiście z dodatkowymi kosztami, stąd, w związku z tym, że zgodnie z ChPL Imfinzi procedura ta możliwa jest do wykonania w czasie prowadzenia terapii durwalumabem (Imfinzi ChPL), w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie udział PCI w ramieniu DUR taki jak w ramieniu EP z badania CASPIAN. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano pominięcie kosztu PCI w ramieniu DUR - patrz tabela poniżej.

Koszt PCI przyjęto w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016” (Dylewska 2016) jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (Zlecenie 31/2020). Zgodnie ze wspomnianym raportem w ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie radioterapii w 2015 roku sprawozdano i rozliczono w Polsce świadczenia dla 11 870 pacjentów z nowotworem płuca o wartości 123,3 mln zł. Średni koszt radioterapii oszacowano zatem na 10 387,12 PLN. Koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020. Ostatecznie koszt radioterapii oszacowano na 11 503,46 PLN.

Tab. 29. Koszt PCI.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
PCI	11 503,46*	Zlecenie nr 31/2020, Dylewska 2016

* średni koszt radioterapii, tj. 10 387,12 PLN, skorygowany o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2015-2020 (110,7%).

3.4.8.6 Koszty opieki końca życia

Opieka końca życia została uwzględniona w modelu jako jednorazowy koszt naliczany w momencie wystąpienia zgonu, aby uwzględnić dodatkowe koszty związane z intensywną opieką w miesiącach poprzedzających zgon.

Koszt opieki końca życia oszacowano jak w zleceniu 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP, zleceniu 16/2018 dla atezolizumabu w leczeniu NDRP i zleceniu 107/2016 dla niwolumabu (Zlecenie nr 31/2020, Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016) – patrz tabela poniżej. Jest ona taki sam niezależnie od analizowanego ramienia.

Koszt opieki końca życia wyznaczony w oparciu o opinie ekspertów w analizie dla niwolumabu wyniósł 6 398,28 zł na jednego pacjenta. Koszt ten skorygowano o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020 (GUS Zdrowie). Ostatecznie koszt opieki końca życia jednego pacjenta oszacowano na 7 085,93 PLN.

Tab. 30. Koszt opieki końca życia.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
Opieka końca życia	7 085,93*	Zlecenie nr 31/2020, Atezolizumab 16/2018, Niwolumab 107/2016, GUS Zdrowie

* 6 398,28 PLN skorygowane o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2016-2020 (110,7%; Niwolumab 107/2016, GUS Zdrowie). Przyjęto koszt wyznaczony z perspektywy NFZ – koszt z perspektywy łącznej NFZ+pacjenta był wyższy jedynie o około 70 PLN (6 471,01 PLN vs 6 398,28 PLN), zatem rozróżnienie dwóch perspektyw miałoby pomijalny wpływ na koszt (Niwolumab 107/2016, Zlecenie nr 31/2020).

3.4.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stanowią jednorazowe naliczenie w pierwszym cyklu w modelu uwzględniając sposób raportowania i częstość ich występowania z badania CASPIAN z rozdz. 3.4.6. Do zdarzeń niepożądanych (ZN) uwzględnionych w modelu (patrz rozdz. 3.4.6) przypisano koszty leczenia na podstawie:

- publikacji Ługowska 2012 - wartość dla neutropenii oraz nudności/wymiotów skorygowana o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie” w latach 2013-2020 (Ługowska 2012, GUS Zdrowie); założono, że wartość dla gorączki neutropenicznej odpowiada wartości dla neutropenii;
- wyceny świadczenia specjalistycznego 2 go typu z katalogu AOS dla parametrów laboratoryjnych (Zarządzenie 25/2020/DSOZ);
- wyceny hospitalizacji odpowiednich grup JGP ważonej liczbą hospitalizacji w roku 2019 (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP) dla pozostałych zdarzeń (patrz tabela poniżej).

Tab. 31. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3/4	Koszt ZN, PLN	Źródło
Niedokrwistość	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)
Gorączka neutropeniczna	6 339,20	Jak neutropenia (założenie)
Leukopenia	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) stopnia 3/4	Koszt ZN, PLN	Źródło
Zwiększona aktywność lipazy	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Nudności/wymioty	3 292,22	Ługowska 2012 + inflacja*
Neutropenia	6 643,48	Ługowska 2012 + inflacja*
Zmniejszona liczba neutrofilii	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Zmniejszona liczb płytek krwi	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)
Trombocytopenia	1 306,21	wycena hospitalizacji dla grup S05-S07 ważona liczbą hospitalizacji (Zarządzenie 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP)
Zmniejszona liczba białych krwinek	75,00	W12 Świadczenie specjalistyczne 2 go typu z katalogu AOS (Zarządzenie 25/2020/DSOZ)

ZN - zdarzenie niepożądane; * skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”.

3.4.9 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 32. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Model	Model PSM	Jako powszechnie wykorzystywany w modelowaniu onkologicznym, w tym w analizie ekonomicznej dla atezolizumabu w DRP (AOT/WIT BIP, Zlecenie nr 31/2020; rozdz. 3.4.2)
Perspektywa	NFZ	Wytyczne AOT/WIT i Rozporządzenie MZ (rozdz. 3.2); w analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020)
Horyzont czasowy	20 lat	Horyzont dożywności dla populacji początkowej w wieku 62,4 lat (rozdz. 3.3) zgodny z ocenami dla ATE (polską i zagranicznymi; Zlecenie nr 31/2020, NICE ATE, SMC ATE, NCPE ATE)
Charakterystyka populacji (wiek, odsetek mężczyzn, powierzchnia ciała)	Badanie CASPIAN	Charakterystyka w docelowej populacji (rozdz. 3.4.3)
Skuteczność - przyjęte rozkłady	Patrz Tab. 8	W oparciu o dopasowanie wizualne i statystyczne, wiarygodność kliniczną prognoz długofalowych oraz o konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu (rozdz. 3.4.4)
Umieralność ogólna	Na podstawie polskich tablic trwania życia	Korekta stosowana jest po 3 latach od rozpoczęcia modelu w celu skorygowania przeżywa w związku z tym, że czas trwania badania CASPIAN wyniósł 36 miesięcy (rozdz. 3.4.5)
Prawdopodobieństwo ZN	Badanie CASPIAN	Zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu CASPIAN (rozdz. 3.4.6)
Użyteczność	Badanie CASPIAN (UK EQ-5D-3L, podejście czasu do zgonu)	Podejście pozwalające na oszacowanie wpływu durwolumabu na użyteczności prosto z badania CASPIAN (rozdz. 3.4.7)
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi	W oparciu o dane literaturowe	Wystąpienie zdarzeń niepożądanych wpływa na obniżenie jakości życia chorego (rozdz. 3.4.7.3)

Parametr	Wartość	Uzasadnienie - rozdz.
Spadek użyteczności związany z wiekiem	Tak wg użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2017)	Uwzględniono standardowy wpływ wieku na obniżenie jakości życia (rozdz. 3.4.7)
Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych	dane z badania CASPIAN oraz polskie dane literaturowe	Adaptacja do warunków polskich (rozdz. 3.4.8)
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT i Rozporządzenie MZ (rozdz. 3.5)

3.5 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „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 2021).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (AOTMiT 2016).

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

3.6 Walidacja modelu

Powiązania między arkuszami wejściowymi i obliczeniowymi oraz między arkuszami obliczeniowymi a ostatecznymi dla modelu globalnego wynikami zostały pozytywnie zweryfikowane przez twórców modelu globalnego.

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację przystosowanego do polskich warunków modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

Dane dotyczące skuteczności z badania CASPIAN były ekstrapolowane w długim okresie przy wykorzystaniu parametrycznych modeli przeżycia zwalidowanych względem odpowiedniej literatury i o konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu (patrz rozdz. 3.4.4).

Poniżej przedstawiono wyniki porównania danych RWE z badania Sallam 2018 z uzyskanymi w wyniku modelowania tych danych w niniejszym modelu. Jak zaprezentowano w poniższej tabeli, wartości są zbliżone z wynikami modelowanymi uzyskanymi przez autorów niniejszej analizy, co oznacza, że model dobrze modeluje dane w czasie.

Wariant	OS	PFS	OS	PFS
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				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
81				
82				
83				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				

W celu porównania wyników dla OS i PFS modelowanych w oparciu o badanie CASPIAN (w populacji ITT) z wynikami dotyczącymi rzeczywistych warunków klinicznych (Sallam 2018, tabela powyżej) wyniki OS i PFS z modelu przedstawiono w poniższej tabeli. **Wyniki dla ramienia EP z modelu (modelowane w oparciu o dane z badania CASPIAN) są zbliżone do wyników RWE z Sallam 2018 dla EP odnośnie do przeżycia całkowitego.**

Jeżeli chodzi o przeżycie wolne od progresji choroby w grupie EP to należy podkreślić, iż różnice pomiędzy danymi przedstawionymi w Sallam 2018 a danymi wynikającymi z modelowania opartego o dane z badania CASPIAN mogą wynikać z różnic w doborze populacji (

Wariant	OS	PFS	OS	PFS
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				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
81				
82				
83				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				

W celu wykonania **walidacji zewnętrznej** modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia durwolumabu w leczeniu chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia z przeglądu (patrz 8.3). **W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 prace spełniające zdefiniowane kryteria – Zhang 2020 i Tong 2021.** Obydwa badania

dotyczą oceny opłacalności leczenia DUR+EP vs EP w pierwszej linii postaci rozległej DRP a ich podsumowanie przedstawiono w Tab. 66 w rozdz. 8.3.

W badaniu Zhang 2020 zastosowano model PSM tak jak w analizie podstawowej w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. Skuteczność oparto na krzywych KM dla OS i PFS pochodzących z badania CASPIAN, które zostały sczytane z wykresów dostępnych w publikacji Paz-Ares 2019 za pomocą programu <http://www.getdata-graph-digitizer.com/download.php>.

Z kolei **w badaniu Tong 2021** zastosowano model Markowa a nie PSM, w dodatku ze skutecznością w oparciu o publikację Paz-Ares 2019 z uwzględnieniem prawdopodobieństw przejścia między stanami w oparciu o równania z badania Ding 2017.

Dane na temat skuteczności użyte w badaniach Zhang 2020 i Tong 2021 są zatem nie tylko mniej dokładne niż w niniejszej analizie opartej na danych pozyskanych bezpośrednio z badania CASPIAN, ale i dotyczą wcześniejszej daty odcięcia danych, stąd niemożliwe byłoby porównanie wyników tych modeli nawet przy próbie dobrania parametrów w niniejszej analizie jak najbardziej podobnych do tych przedstawionych w tych analizach.

Ponadto użyteczności nie zostały oparte na badaniu CASPIAN. Różnice pomiędzy niniejszą analizą a analizami Zhang 2020 i Tong 2021 dotyczą też innych parametrów i założeń, m.in. długości cyklu czy horyzontu czasowego (w badaniu Tong 2021 nie podano konkretnej wartości), dyskontowania czy kosztu terapii, stąd oczywiście wyniki modeli różnią się między sobą. Wszystkie wyniki są powyżej przyjętych progów opłacalności terapii.

3.7 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 2021).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby:

- poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 3.7.1) oraz
- poprzez probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 3.7.2).

3.7.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów, długości horyzontu czasowego). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, tj. w kolumnie „Wartość parametru po zmianie - SA”, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 35. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (DUR+EP vs EP).

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
SA 1	Dyskontowanie wg wytycznych AOTMiT: 3,5% efekty, 5% koszty	Brak dyskontowania wg wytycznych AOTMiT 0% efekty, 0% koszty	3.5
SA 2	Horyzont czasowy: dożywni - 20 lat (horyzont 20-letni przyjęto w analizie dla ATE; Zlecenie nr 31/2020)	Skrócenie o 10 lat (jak w Zleceniu nr 31/2020)	3.3
SA 3		Wydłużenie o 10 lat (jak w Zleceniu nr 31/2020)	
SA 4	Skuteczność - model typu PSM jako najpowszechniej stosowany (rozkłady jak w Tab. 8)	Skuteczność - model typu semi-Markowa (rozkłady jak w Tab. 64) - drugi typ modelu stosowany w tego typu analizach	3.4.2, 3.4.4.4, 0
SA 5			3.4.8.4, 3.4.8.5
SA 6	Przeżycie całkowite - rozkład sklepany szans 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o wiarygodność kliniczną - analizę 5-letnich odsetków przeżyć oraz porównanie z PFS, dokładność dopasowania, przewidywania kliniczne, kryteria statystyczne i dopasowanie wizualne)	sklepany szans 1-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu	3.4.4.1
SA 7		sklepany ryzyka 3-węzłowy* jako rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	
SA 8	Przeżycie wolne od progresji choroby - rozkład sklepany ryzyka 3-węzłowy* (wybrany w oparciu o inspekcję wizualną w porównaniu do danych z badania CASPIAN) i konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu oraz dopasowanie statystyczne)	sklepany ryzyka 2-węzłowy* - rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	3.4.4.2
SA 9		sklepany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla durwalumabu (i jednocześnie trzeci najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)	
SA 10	Czas do przerwania leczenia - rozkład sklepany ryzyka 2-węzłowy* (najlepiej dopasowany pod względem kryteriów statystycznych dla ramienia DUR i	sklepany ryzyka 3-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym łącznie dla obu ramion	3.4.4.3
SA 11		sklepany szans 2-węzłowy* - rozkład z najlepszym dopasowaniem statystycznym dla etopozydu	

Scenariusz	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Opis w rozdziale
	jednocześnie drugi najlepiej dopasowany statystycznie łącznie dla obu ramion)		
SA 12	Użyteczności z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-3L (wersja zalecana wg NICE) i mapowaniu danych z badania CASPIAN z EQ-5D-5L do EQ-5D-3L (w celu zachowania spójności i zgodności między dwoma skalami)	Użyteczności z uwzględnieniem taryf dla Wielkiej Brytanii dla EQ-5D-5L (tj. bez mapowania jako podejście alternatywne)	3.4.7
SA 13	Użyteczności - podejście czasu do zgonu (potencjalnie konserwatywne i bardziej wiarygodne w oparciu o konsultację z ekspertami dla oryginalnej wersji modelu, jak w NICE TA584)	Użyteczności - podejście zróżnicowane ze względu na stan zdrowia (progresja/bez progresji) jak i na leczenie (jako alternatywne, powszechne podejście)	3.4.7, 3.4.7.1, 3.4.7.2
SA 14	Koszty podania terapii I linii zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8	Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.4.8.2
SA 15		Koszty podania terapii I linii z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 16	Koszty monitorowania zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8	Koszty monitorowania z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.4.8.3
SA 17		Koszty monitorowania z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 18	Koszty jednorazowe zgodnie z oszacowaniami w rozdz. 3.4.8	Koszty jednorazowe z analizy podstawowej powiększone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	3.4.8.4, 3.4.8.5, 3.4.8.6, 3.4.8.7
SA 19		Koszty jednorazowe z analizy podstawowej pomniejszone o 20% (założenie arbitralne pokrywające niepewność oszacowań)	
SA 20	Udział karboplatyny i cisplatyny w kosztach wg badania klinicznego CASPIAN (75%:25%)	100% udziału karboplatyny (założenie arbitralne - wartość skrajna)	3.4.8.2
SA 21		0% udziału karboplatyny (założenie arbitralne - wartość skrajna)	

* dla obu ramion.

3.7.2 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 (2000 iteracji).

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

Jeśli dla któregoś z parametrów dostępna była jedynie wartość średnia zastosowano odchylenie 10% (założenie arbitralne), aby uwzględnić niepewność dotyczącą tych parametrów.

Wyniki analizy 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 durwalumab jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Kluczowe parametry uwzględnione w PSA obejmują dane kliniczne, koszty i użyteczności. Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wartości i rozkłady przyjęte dla wszystkich parametrów znajdują się w zakładce *data_parameters* w modelu ekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości dotyczy jedynie analizy kosztów-użyteczności, tj. porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią.

Tab. 36. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.

Parametr	Rozkład
Charakterystyka początkowa populacji (wiek, masa ciała, wzrost, powierzchnia ciała)	Normalny
Charakterystyka początkowa populacji (odsetek mężczyzn)	Beta
Parametry ekstrapolacji przeżywa	Wielowymiarowy rozkład normalny
Odsetki zdarzeń niepożądanych	Beta
Utraty użyteczności	Normalny
Koszty	Gamma
Zużycie zasobów	Normalny
Odsetki pacjentów leczone różnymi terapiami	Beta
Czas trwania leczenia kolejnych linii	Gamma

3.8 Analiza progowa


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

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną durwalumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **155 514 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2020). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

4 Wyniki analizy kosztów-użyteczności: durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna



W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 3.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 3.8 

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 durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (cisplatyną/karboplatiną) w porównaniu z etopozydem i platyną (cisplatyną/karboplatiną).

4.1.1 Analiza podstawowa

W poniższej tabeli zebrano wyniki kliniczne dla DUR+EP vs EP.

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

W poniższej tabeli zebrano wyniki kosztowe dla DUR+EP vs EP.

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

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

--	--	--	--	--	--

W poniższej tabeli zebrano wyniki inkrementalne dla DUR+EP vs EP.

--	--	--	--	--	--

4.1.2 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. 3.7.1.

[Redacted text block]

Tab. 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z RSS: durwalumab + etopozyd + platyna (cisplatyna lub karboplatyna) vs etopozyd + platyna (cisplatyna lub karboplatyna).

Wariant	Durwalumab + Etopozyd + Platyna			Etopozyd + Platyna			Współczynniki					
	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	Wiek	Wzrost	Waga	
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												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

	Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnkomórkowym rakiem płuca			Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnkomórkowym rakiem płuca			Imfinzi® (durvalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnkomórkowym rakiem płuca					

4.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[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]

4.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania durwalumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria kosztu	DUR+EP	EP	DUR+EP vs EP
Nabycie leków w I linii leczenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
w tym koszt nabycia durwalumabu	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Podanie leków w I linii leczenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Nabycie i podanie leków w ramach kolejnych linii leczenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Radioterapia, w tym PCI	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Monitorowanie w trakcie leczenia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Monitorowanie u chorych nieleczonych	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Opieka końca życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zdarzenia niepożądane	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Łączne	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W poniższej tabeli zebrano wyniki inkrementalne dla DUR+EP vs EP.

Zastosowanie DUR+EP w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2.2 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. 3.7.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

	Imfinzi® (durvalumab)			Placembo			Wynik					
	Leczenie			Leczenie			Wynik					
	Leczenie			Leczenie			Wynik					

4.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowania durwalumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 155 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted table content]

5 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 r. u chorych na drobnokomórkowego raka płuca należy zastosować schemat chemioterapii złożony z cisplatyny i etopozydu a w przypadku współistnienia zaburzeń czynności nerek (przeciwwskazanie do schematu cisplatyny i etopozydu) wymieniany jest również schemat karboplatyna + etopozyd (± atezolizumab). Pozostałe schematy są mniej skuteczne i rzadko stosowane lub stosowane w szczególnych okolicznościach i nie stanowią w związku z tym przedmiotu analizy (PTOK 2019). Tym samym durwalumab jest pierwszą i jedyną terapią celowaną w leczeniu postaci rozległej DRP, która jest możliwa do zastosowania zgodnie z wytycznymi klinicznymi zarówno z cisplatyną jak i karboplatiną.

Obecnie schematy etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną uznawane są za podobnie skuteczne (AK Tecentriq). W ramach wniosku refundacyjnego z 2019 r. dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym odnaleziono (wyszukiwanie badań miało miejsce 26 września 2019 r.):

- 2 badania pierwotne RCT (badanie HECOG – publikacje Skarlos 1994 i Kosmidis 1994 oraz badanie JCOG 9702 – publikacja Okamoto 2007) bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną stosowania etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną w DRP w stadium rozległym;
- 1 badanie bez randomizacji (Karam 2015) odnoszące się do porównania terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna na podstawie danych pochodzących z rejestru chorych;
- 1 opracowanie wtórne Rossi 2012 (przegląd systematyczny i metaanaliza w oparciu o dane indywidualne pacjentów z badań klinicznych) mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów opartych na terapii etopozyd + karboplatyna vs etopozyd + cisplatyna w I linii leczenia DRP w stadium rozległym.

Stwierdzono, że dostępne badania pierwotne i wtórne porównujące etopozyd w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną wskazują na brak różnic w skuteczności tych schematów (AWA Tecentriq, AK Tecentriq). Zgodnie z najnowszym przeglądem systematycznym z 2020 r. również nie wykazano różnic w skuteczności etopozydu w skojarzeniu z karboplatiną z etopozydem w skojarzeniu z cisplatyną (Chen 2020b).

W badaniu CASPIAN, w oparciu o wyniki którego zatwierdzono durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatyną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (ES-SCLC), analizowano 3 ramiona: durwalumab + tremelimumab + etopozyd + platyna, durwalumab + etopozyd + platyna oraz etopozyd + platyna, czyli bez różnicowania karboplatyny i cisplatyny. Ponadto pozwalano

pacjentom na zmianę leczenia z karboplatyny na cisplatynę według uznania badacza (Goldman 2021). Ocenę przeżycia całkowitego poza analizą w populacji całkowitej badania przeprowadzono również w predefiniowanych podgrupach m.in. ze względu na planowaną platynę (Paz-Ares 2019). Zgodnie z wynikami analizy końcowej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w przypadku stosowania durwalumabu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii zostały wykazane zarówno w podgrupie chorych z planowanym leczeniem karboplatyną oraz w podgrupie chorych z planowanym leczeniem cisplatyną (wyniki istotne statystycznie; Goldman 2021).

W związku z powyższym w analizie nie różnicowano karboplatyny i cisplatyny pod względem klinicznym i wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono dla populacji ITT jako populacji najliczniejszej i przez to z najbardziej wiarygodnymi wynikami klinicznymi. Podejście to odpowiada praktyce klinicznej, w której to lekarz decyduje o wyborze rodzaju platyny w oparciu o przeciwwskazania medyczne (PTOK 2019). Ponadto należy pamiętać, że założenie w odniesieniu do liczebności próby potrzebnej do udowodnienia hipotezy badawczej spełnione jest dla populacji ITT a nie jej podgrup.

W czerwcu 2020 r. miała miejsce ocena AOTMiT odnośnie do wprowadzenia refundacji atezolizumabu w pierwszym rzucie leczenia rozległego DRP w ramach programu lekowego. Stanowisko Rady Przejrzystości w tej kwestii było pozytywne (choć zgłoszono uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka [uwagi zaczerpnięte]). Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ATE jedynie w przypadku spełnienia określonych warunków (zaczerpnięte). Spodziewane jest zatem, że atezolizumab, po spełnieniu odpowiednich warunków, może być refundowany w ramach programu lekowego. Potwierdza to odpowiedź MZ na interpelację, zgodnie z którą atezolizumab powinien zostać objęty refundacją od 1 lipca 2021 r. (MZ odpowiedź).

Dlatego więc, mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

Należy jednakże zauważyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK schematem z wyboru w leczeniu DRP jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie zaburzeń czynności nerek – wówczas cisplatynę można zastąpić karboplatyną (PTOK 2019). Ponadto stosowanie cisplatyny jest tańsze od stosowania karboplatyny (patrz koszty 1 cyklu terapii w rozdz. 3.4.9). Stosowanie karboplatyny w Polsce jest zatem ograniczone, dlatego udostępnienie chorym durwalumabu stosowanego zarówno z karbo- jak i cisplatyną jest pożądane.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatyną lub cisplatyną) przyjęto zatem:

- **etopozyd w skojarzeniu z platyną (karboplatyną lub cisplatyną; sytuacja aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego) oraz**
- **dotatkowo atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną (wyniki dostępne w aneksie, patrz rozdz. 8.1).**

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej (Analiza kliniczna), durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do etopozydu i platyny, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. Dodatkowo należy zaznaczyć, że durwalumab może być stosowany w przypadku zastosowania karboplatyny jak i cisplatyny (preferowanej wg wytycznych PTOK wobec karboplatyny), podczas gdy atezolizumab jest wskazany do stosowania jedynie po karboplatinie.

W związku z powyższym dla porównania durwalumab + etopozyd + platyna vs etopozyd + platyna przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (analiza główna) a dla durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna analizę minimalizacji kosztów (analiza dodatkowa, opisana w aneksie; zakres analizy minimalizacji kosztów wraz z jej ograniczeniami przedstawiono w rozdz. 8.1.1).

Rak płuca jest **najczęściej diagnozowanym** nowotworem złośliwym oraz **najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworów złośliwych** w Polsce. Rak płuca powoduje **największą utratę lat życia skorygowanych niesprawnością** spośród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce (MPZ 2020). Rak płuca jest drugim po raku piersi nowotworem złośliwym generującym **najwyższe koszty absencji chorobowej w Polsce** - ok. 104 mln PLN w 2015 r. (ZUS, GUS, Infarma 2014). Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 14,4% (Didkowska 2019, KRN 2019).

Drobnokomórkowy rak płuca to jeden z dwóch podstawowych typów raka płuca, stanowiący ok. 15-20% wszystkich raków płuca (Szczeklik 2016, KRN 2019, RDTL Tecentriq).

Drobnokomórkowy rak płuca różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych - charakteryzuje się m.in. (PTOK 2019, AOTMiT 93/2020):

- wysokim wskaźnikiem proliferacji,
- krótkim czasem podwojenia masy guza (podwojenie masy guza w DRP zajmuje 54-132 dni i jest dwukrotnie szybsze niż w przypadku wszystkich innych nowotworów płuc rozpatrywanych łącznie; Wang 200, Arai 1994),
- wysoką skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów (wczesnie powstają przerzuty odległe, większość pacjentów z DRP ma w momencie rozpoznania przerzuty krwiotropowe a dwie trzecie w momencie diagnozy ma chorobę, która nie ogranicza się do klatki piersiowej; NCCN 2021, Seute 2004),
- chemiowrażliwością
- i względną promieniowrażliwością.

Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na dwa typy raka płuca: DRP i NDRP (Raport DRP 2020).

Ze względu na niespecyficzne objawy, szybką proliferację i przerzutowanie większość przypadków DRP jest diagnozowana w stadium rozległym (42-67%; ACS, Xie 2015, Shi 2015, Lee 2009, Gaspar 2012, Skarlos 1994, Govindan 2006). U większości chorych DRP jest wykrywany w stadium zaawansowanym (Krawczyk 2021). Częstość DRP w stopniach I-III i IV wg klasyfikacji TNM wynosi w chwili rozpoznania nowotworu odpowiednio ok. 20% i 80%, podczas gdy częstość NDRP w stopniach I-II, III i IB w momencie stawiania diagnozy wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Raport DRP 2020). **Tylko u jednej trzeciej pacjentów z DRP rozpoznaje się chorobę zlokalizowaną, której celem leczenia jest wyleczenie** (ESMO 2013).

W związku z powyższym rokowanie w DRP jest ogólnie gorsze niż w NDRP. W DRP, oprócz zasięgu nowotworu, niekorzystne znaczenie rokownicze ma wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), która jest związana z masą nowotworu (PTOK 2019). Średnie 5-letnie przeżycia (wg danych dla USA za 2016 rok) wynosi jedynie 6,7% (5,0% u mężczyzn i 8,4% u kobiet) w DRP, podczas gdy w NDRP jest około 4-krotnie wyższe – wynosi 26,3% (21,8% u mężczyzn i 31,2% u kobiet; SEER 2016). Ponadto w przypadku przerzutów odległych zmniejsza się do 3% (Cancer.Net). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 6-9 miesięcy (Krawczyk 2021).

Pacjenci z rozległą postacią DRP bez leczenia przeżywają średnio 3-6 miesięcy, a zastosowanie chemioterapii opartej na platynie wydłuża ten okres do ok. 10 miesięcy. Rok przeżywa zaledwie ok. 20-40%. Wskaźniki przeżyć 3-letnich w DRP w stadium ograniczonym i rozległym wynoszą odpowiednio 15-25% i $\leq 2\%$ (Raport DRP 2020).

Ponadto drobnokomórkowy rak płuca związany jest z niższą jakością życia i wyższym wskaźnikiem chorób współistniejących od niedrobnokomórkowego raka płuca (Vedadi 2020).

Chorzy z DRP w porównaniu z NDRP wykazują znacznie mniejszy poziom akceptacji choroby i doświadczają większego bólu (Raport DRP 2020).

Leczenie postaci rozległej DRP ma na ogół charakter paliatywny i skupia się na zmniejszeniu rozmiaru guza, złagodzeniu objawów i wydłużeniu czasu przeżycia, **które to cele są realizowane w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią.**

Optymalizacja terapii pierwszej linii w celu włączenia najskuteczniejszej opcji ma kluczowe znaczenie, ponieważ szybki postęp choroby i ograniczone możliwości leczenia są przyczyną tego, że tylko 30-50% pacjentów otrzymuje leczenie drugiej linii (Froeschl 2008, Aktas 2016) i mniej niż 20% pacjentów otrzymuje leczenie trzeciej linii (Aktas 2016, de Jong 2006). Jeżeli nie uzyskamy odpowiedzi na I linię, to szansa na powodzenie leczenia jest znikoma.

W przeciwieństwie do niedrobnokomórkowego raka płuca, **od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP** (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 2002). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immunoonkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN

2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd **niezaspokojona jest potrzeba kliniczna** w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ). Wprowadzenie skuteczniejszego od obecnie stosowanej chemioterapii, nowoczesnego leczenia w DRP pozwoliłoby także na zbliżenie poziomu opieki nad chorymi z tym typem nowotworu do pacjentów z NDRP (Raport DRP 2020).

W oparciu o wyniki badania CASPIAN Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*U.S. Food and Drug Administration, FDA*) oraz Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) zatwierdziły durwalumab w połączeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (FDA Imfinzi, EMA Imfinzi).

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania CASPIAN. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

Mediana obserwacji w badaniu CASPIAN wyniosła 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020; Paz-Ares 2020). W związku z przyjętym horyzontem czasowym wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Wykorzystano w tym celu model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej (w modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2019 rok; GUS tablice).

Analizę przeprowadzono wykorzystując 3-stanowy (bez progresji, po progresji, zgon) model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą jako powszechnie wykorzystywanego w modelowaniu onkologicznym (w analizie wrażliwości wykorzystano kohortowy 3-stanowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami bez progresji, po progresji i zgon).

Do wykonania przeprowadzonej dodatkowo analizy minimalizacji kosztów wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w analizie kosztów-użyteczności, przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną. Różnice między tymi terapiami w analizie minimalizacji kosztów dotyczą zatem jedynie kosztów.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do przerwania leczenia, przeżycie po progresji choroby, czas do progresji), bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia), użyteczności (w zależności od czasu do zgonu lub w zależności od stanu zdrowia) i charakterystyki (wiek, odsetek mężczyzn, powierzchnia ciała, klirens kreatyniny)

leczenia chorych z rozległą postacią drobnokomórkowego raka płuca. Terapie kolejnych linii (najczęstsze) i ich odsetek oraz odsetek chorych leczonych radioterapią oszacowano w oparciu o badanie CASPIAN. Schematy dawkowania w kolejnych liniach ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1.

Należy jednak zauważyć, że pomimo dopuszczenia PCI tylko w grupie kontrolnej częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN była podobna w obu ramionach (durwalumab + chemioterapia 11,6% vs chemioterapia 11,5%; Paz-Ares 2019 LBA89). Ponadto przeżycie całkowite (ryzyko zgonu) i przeżycie wolne od progresji (ryzyko progresji lub zgonu) uległy poprawie po zastosowaniu durwalumabu + EP w pierwszej linii w porównaniu z EP niezależnie od tego, czy pacjenci mieli przerzuty do mózgu w charakterystyce początkowej czy też nie, co jest spójne z wynikami analiz ITT. Również wyniki dotyczące bezpieczeństwa w tych podgrupach były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa każdej składowej substancji czynnej i wynikami analiz ITT. U wszystkich pacjentów w ramieniu EP, niezależnie od obecności przerzutów do mózgu czy też nie, odsetek osób, u których wystąpiły nowe przerzuty do mózgu przy pierwszej progresji choroby, był podobny, niezależnie od tego, czy byli poddani PCI (Chen 2020 plakat). Jednakże stosowanie PCI jest związane oczywiście z dodatkowymi kosztami, stąd, w związku z tym, że zgodnie z ChPL Imfinzi procedura ta możliwa jest do wykonania w czasie prowadzenia terapii durwalumabem (Imfinzi ChPL), w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie udział PCI w ramieniu DUR taki jak w ramieniu EP z badania CASPIAN. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano pominięcie kosztu PCI w ramieniu DUR (pomijalny wpływ na wyniki analizy).

W celu oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono deterministyczną (dotyczy analizy kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów) i probabilistyczną analizę wrażliwości (dotyczy analizy kosztów-użyteczności).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP nie odnaleziono prac spełniających zdefiniowane kryteria. Z kolei w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności u chorych z DRP zidentyfikowane 3 prace spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Odnalezione analizy nie były ograniczone do oceny użyteczności w rozległej postaci wcześniej nieleczonego DRP, stąd uznano wartości tam występujące za mniej wiarygodne i mniej odpowiadające rozpatrywanemu problemowi niż przyjęte w niniejszej analizie użyteczności uzyskane bezpośrednio w oparciu o badanie CASPIAN.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Wyniki końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania durwalumabu (Imfinzi®, DUR) w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatiną w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Za komparatory dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną (karboplatiną lub cisplatiną) przyjęto zatem karboplatinę i cisplatinę w skojarzeniu z etopozydem (komparator główny) oraz atezolizumab w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną jako komparator dodatkowy (patrz Analiza problemu decyzyjnego).

W związku z korzyściami klinicznymi wykazanymi w Analizie klinicznej, dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatiną lub karboplatiną) z samą chemioterapią (etopozydem i pochodną platyny - cisplatiną lub karboplatiną) w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca i adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej.

Dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną przeprowadzono z kolei analizę minimalizacji kosztów w związku z wynikami porównania pośredniego wskazującymi na zbliżoną skuteczność durwalumabu i atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (patrz Analiza kliniczna). Do wykonania analizy minimalizacji kosztów wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w analizie kosztów-użyteczności, przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania CASPIAN. Populacja chorych w badaniu jest spójna z wnioskowaną i opisaną kryteriami włączenia do programu lekowego.

Mediana obserwacji w badaniu CASPIAN wyniosła 25,1 mies. (data odcięcia 27.01.2020; Paz-Ares 2020). W związku z przyjętym horyzontem czasowym wyniki badania ekstrapolowano poza horyzont czasowy badania klinicznego z zastosowaniem technik modelowania.

Wykorzystano w tym celu model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące oszacowania kosztów terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), monitorowania chorych, radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia oraz dane na temat umieralności ogólnej (w modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2019 rok; GUS tablice).

Analizę przeprowadzono wykorzystując 3-stanowy (bez progresji, po progresji, zgon) model przeżycia podzielonego (PSM), inaczej pola powierzchni pod krzywą jako powszechnie wykorzystywanego w modelowaniu onkologicznym (w analizie wrażliwości wykorzystano

kohortowy 3-stanowy model semi-Markowa z uwzględnieniem przejść pomiędzy stanami bez progresji, po progresji i zgon).

Do wykonania analizy minimalizacji kosztów wykorzystano ten sam model ekonomiczny co w analizie kosztów-użyteczności, przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwolumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną. Różnice między tymi terapiami w analizie minimalizacji kosztów dotyczą zatem jedynie kosztów.

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do przerwania leczenia, przeżycie po progresji choroby, czas do progresji), bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia), użyteczności (w zależności od czasu do zgonu lub w zależności od stanu zdrowia) i charakterystyki (wiek, odsetek mężczyzn, powierzchnia ciała, klirens kreatyniny) z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym CASPIAN (populacja ITT).

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (tożsamy z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta) i dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne; AOTMiT 2016). Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywočním (20-letnim).

Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na wiek chorych (średni wiek chorych wchodzących do modelu wyniósł [REDACTED] w oparciu o badanie CASPIAN).

Koszty leków przypisano w oparciu o średnie ceny efektywne z komunikatu DGL (a w przypadku ich braku - dotyczy atezolizumabu - w oparciu o ceny oficjalne z obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia). Pozostałe koszty przypisano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ i Statystyki JGP) oraz publikacje (Ługowska 2012, Dylewska 2016 i Niwolumab 107/2016). W modelu uwzględniono polskie tabele trwania życia na 2019 rok (GUS tablice).

[REDACTED]

Dawkowanie leków stosowanych przed progresją w ramieniu DUR+EP i EP oraz długość tych terapii przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (a dawkowanie ATE+EC przyjęto w oparciu o badanie IMpower133). Zarówno badanie CASPIAN, jak i IMpower133 dotyczą pierwszej linii leczenia chorych z rozległą postacią drobnokomórkowego raka płuca. Terapie kolejnych linii (najczęstsze) i ich odsetek oraz odsetek chorych leczonych radioterapią oszacowano w oparciu o badanie CASPIAN. Schematy dawkowania w kolejnych liniach ustalono na podstawie polskich zaleceń dotyczących leczenia raka płuca (PTOK 2019).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy

jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem (dotyczy jedynie analizy kosztów-użyteczności). Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 155 514 PLN/QALY.



Od kilkudziesięciu lat brak było postępu w leczeniu DRP (Saltos 2020, Pierret 2020). Standardem leczenia DRP w 1 linii w zasadzie na całym świecie były platyny w połączeniu z etopozydem (od 1985 r.; Demedts 2010, Farago 2018, Fukuoka 1991, Roth 2992). Ostatnio zarejestrowane w leczeniu DRP przez Europejską Agencję Leków zostały innowacyjne terapie immuno-onkologiczne – atezolizumab i durwalumab (brak jest rejestracji pembrolizumabu, niwolumabu i ipilimumabu), które w połączeniu z chemioterapią stały się leczeniem pierwszego rzutu (schematy karboplatyna/cisplatyna + etopozyd nie są już schematami preferowanymi; EMA, NCCN 2021). Obecnie w wielu krajach Unii Europejskiej standardem leczenia I linii u chorych z rozpoznaniem rozległej postaci DRP jest zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciw ligandowi programowanej śmierci typu 1 – atezolizumabu lub durwalumabu – w połączeniu ze związkami platyny i etopozydem (Krawczyk 2021). Leki te nie są obecnie refundowane w leczeniu DRP w Polsce, stąd niezaspokojona jest potrzeba kliniczna w tym obszarze terapeutycznym, co powoduje trudności w leczeniu DRP (Obwieszczenie MZ; patrz Analiza problemu decyzyjnego).

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym zwiększającej długość życia w pełnym zdrowiu w docelowej populacji chorych, 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”. Terapia durwalumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i lekarzy, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej refundowanej nowoczesnej opcji leczniczej (immunoterapii) w analizowanym wskazaniu.

Należy podkreślić, iż durwalumab jest terapią o wysokiej skuteczności w analizowanym wskazaniu i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (patrz Analiza kliniczna). Durwalumab zatem stanowiłby nowoczesną terapię celowaną stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wnioskowanej populacji, możliwą do zastosowania zarówno z karbo- jak i cisplatyną.

Ze względu na wysoką skuteczność oraz wobec braku jakiegokolwiek refundowanej nowoczesnej alternatywy terapeutycznej, durwalumab ma szansę stać się nowym standardem leczenia w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuca.

8 Aneks

8.1 Durwalumab + etopozyd + platyna vs atezolizumab + etopozyd + karboplatyna – porównanie dodatkowe

Mimo że atezolizumab nie jest obecnie refundowany w DRP, to jako jedyna prócz durwalumabu zarejestrowana w DRP terapia celowana w I linii i spodziewane objęcie refundacją atezolizumabu w linii leczenia rozległego DRP w przyszłości, przedstawiono dodatkowo takie porównanie durwalumabu z atezolizumabem.

8.1.1 Zakres analizy minimalizacji kosztów - minimalne wymagania

Na podstawie przeprowadzonej Analizy klinicznej wyniki przeprowadzonego dodatkowo porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie dla porównania DUR+EP vs ATE+EC nie przeprowadzono analiz (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu dla porównania DUR+EP vs ATE+EC nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj. (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości

wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (55 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z 55 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w 55 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa; Rozporządzenie MZ 2021).

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) dla porównania DUR+EP vs ATE+EC nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

8.1.2 Założenia i parametry modelu

Na podstawie przeprowadzonej Analizy klinicznej wyniki przeprowadzonego dodatkowo porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w porównaniu do atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną we wnioskowanej populacji. W związku z powyższym dla porównania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną z atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. Do wykonania tej analizy wykorzystano model ekonomiczny opisany w rozdz. 3.4, przyjmując skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną. Różnice między tymi terapiami dotyczą zatem jedynie kosztów - patrz poniżej.

Tab. 48. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu dla porównania DUR+EP vs ATE+EC*.

Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Typ analizy	Minimalizacji kosztów	Na podstawie przeprowadzonej Analizy klinicznej wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność terapii
Perspektywa	NFZ	Wytyczne AOT/NT i Rozporządzenie MZ (rozdz. 3.2); w analizie pominięto perspektywę wspólną NFZ i pacjenta, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego, analogicznie jak w zleceniu nr 31/2020 dla atezolizumabu w leczeniu DRP (brak uwag ze strony analityków; Zlecenie 31/2020)
Horyzont czasowy	Dożywotnie (20 lat)	W celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w naturalnym przebiegu DRP
Dyskontowanie	5% i 3,5%	Wytyczne AOT/NT (AOT/NT 2016)
Skuteczność i bezpieczeństwo (oraz czas do przerwania leczenia) ATE+EC	Jak dla DUR+EP z badania CASPIAN (patrz opis modelu ekonomicznego w rozdz. 3.4)	W związku z wynikami Analizy klinicznej i przyjętym typem analizy

* poza danymi kosztowymi opisanymi poniżej.

Koszty podania leków

Początkowa dawka atezolizumabu musi być podana przez 60 minut w infuzji dożylniej - jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut (Tecentriq ChPL). Zatem atezolizumab + chemioterapia będzie podawany tak samo jak durwalumab + chemioterapia (patrz rozdz. 3.4.8.1) podczas hospitalizacji jednodniowej w ramach programu lekowego.

Tab. 49. Koszty podania terapii.

Terapia	Koszt jednostkowy, PLN	Procedura (Zarządzenie)
Durwalumab, etopozyd, platyna w ramach ramienia DUR+EP oraz atezolizumab, etopozyd, karboplatyna w ramach ramienia ATE+EC*	486,72	hospitalizacja jednodniowa związana z wykonaniem programu (29/2021/DGL)

* należy zauważyć, że durwalumab w fazie późniejszej, tj. podtrzymującej podawany jest z mniejszą częstotliwością niż atezolizumab (4 tyg. vs 3 tyg.) zgodnie z ChPL.

Koszty terapii przed progresją

Dawkowanie ATE+EC przyjęto w oparciu o badanie IMpower133 (Horn 2018). Koszt ATE przyjęto z listy leków refundowanych (brak jest danych sprzedażowych ATE w DRP; Obwieszczenie MZ). Opis dawkowania i kosztów DUR + chemioterapii patrz rozdz. 3.4.8.2.

Tab. 50. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).[^]

Terapie	DUR+EP**	ATE+EC***	Liczba dni podań w cyklu	Długość cyklu
IO faza indukcji (w skojarzeniu z chemioterapią jak niżej), mg/d – 4 pierwsze cykle	1500	1200	1	3-tyg.
Etopozyd, mg/m ² /d	90*	100	3	3-tyg.
Karboplatyna, AUC/d	5,5*	5	1	3-tyg.
Cisplatyna, mg/m ² /d	77,5*	na	1	3-tyg.
IO leczenie podtrzymujące (w monoterapii), mg/d – po 4 cyklach	1500	1200	1	4-tyg. DUR, 3-tyg. ATE

[^] [redacted] a w ramieniu ATE+EC przyjęto z kolei: ATE 94,9%, karboplatyna 92,3%, etopozyd 89,4% (Liu 2021 - IMpower133); * przyjęto średnią z zakresu dawkowania tych leków w badaniu CASPIAN; ** dawkowanie przyjęto w oparciu o badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019); *** dawkowanie przyjęto w oparciu o badanie IMpower133 (Horn 2018).

Tab. 51. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).

Terapie	Koszt jednostkowy, PLN/mg	Źródło
██████████	██████████	██████████
Atezolizumab	16,97	Obwieszczenie MZ
Etopozyd	0,17	Komunikaty DGL
Karboplatyna	0,22	Komunikaty DGL
Cisplatyna	0,52	Komunikaty DGL

Tab. 52. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.*

Parametr	Koszty, PLN
DUR+EP, cykle 1-4, podanie leków	1 460,16
DUR+EP, cykle 1-4, nabycie leków:	
██████████	██████████
Etopozyd	82,96
Karboplatyna	146,01
Cisplatyna	74,03
łącznie	██████████
DUR+EP, cykle 5+, podanie leków	486,72
DUR+EP, cykle 5+, nabycie leków:	
██████████	██████████
██████████	██████████
ATE+EC, nabycie leków	1 169,76
ATE+EC, podanie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
Etopozyd	82,41
Karboplatyna	132,74
łącznie	19 535,56
ATE+EC, cykle 5+, podanie leków	486,72
ATE+EC, cykle 5+, nabycie leków:	
Atezolizumab	19 320,41
łącznie	19 320,41

* przy uwzględnieniu dawkowania jak w Tab. 50 oraz powierzchni ciała jak w rozdz. 3.4.3 i kosztów jednostkowych podania jak w Tab. 49.

Koszty monitorowania

Monitorowanie w programie lekowym

Dla ramienia durwalumabu i atezolizumabu koszty monitorowania przed progresją oszacowano na poziomie diagnostyki klinicznej w dostępnych na moment składania wniosku programach lekowych leczenia NDRP (założenie), tj. w programie lekowym B.6. „Leczenie

niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, zgodnie z Zarządzeniem NFZ nr 29/2021/DGL – patrz tabela poniżej.

Tab. 53. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem i atezolizumabem.

Zarządzenie	Nazwa	Ryczałt roczny na pacjenta, PLN	Koszt na tydzień, PLN
29/2021/DGL	Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca	3 927,00	75,26

Standardowe monitorowanie w trakcie leczenia poza programem lekowym (tj. w ramach kolejnych linii leczenia) oraz **standardowe monitorowanie u chorych nieleczonych** (tj. tych, którzy przerwali leczenie) przyjęto jak w analizie kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 3.4.8.3).

Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia dla DUR+EP i ATE+EC przyjęto jak dla DUR+EP w analizie kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 3.4.8.4).

Koszty PCI

W momencie rozpoczęcia badania CASPIAN nie było danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PCI jednocześnie z immunologiczną blokadą punktów kontrolnych ukierunkowaną na szlak PD-1 i PD-L1. [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie PCI tylko w grupie kontrolnej w badaniu CASPIAN nie wpłynęło ani na częstość nowych przerzutów do mózgu / OUN, OS, PFS czy bezpieczeństwo (patrz rozdz. 5; Paz-Ares 2019 LBA89, Chen 2020 plakat). Jednakże stosowanie PCI jest związane oczywiście z dodatkowymi kosztami, stąd, w związku z tym, że zgodnie z ChPL Imfinzi procedura ta możliwa jest do wykonania w czasie prowadzenia terapii durwalumabem (Imfinzi ChPL), w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie udział PCI w ramieniu DUR taki jak w ramieniu EP z badania CASPIAN. Ponadto w ramach deterministycznej analizy wrażliwości analizowano pominięcie kosztu PCI w ramieniu DUR.

W badaniu IMpower133 stosowanie profilaktycznego napromieniania mózgu według lokalnej praktyki dozwolone było w fazie podtrzymującej w obu ramionach – 22 (11%) pacjentów w każdej grupie otrzymało profilaktyczne napromienianie czaszki (Liu 2021) - patrz tabela poniżej.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Koszt jednostkowy PCI przyjęto jak w analizie kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 3.4.8.5).

Koszt opieki końca życia przyjęto jak w analizie kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 3.4.8.6).

Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jak w analizie kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 3.4.8.7).

8.1.3 Wyniki zdrowotne

W myśl 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), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach przeprowadzonej dodatkowo analizy minimalizacji kosztów jedyną rozpatrywaną terapię opcjonalną stanowi ATE+EC, w związku z czym przeprowadzono kalkulację urzędowej ceny zbytu durwalumabu, przy której koszt stosowania durwalumabu (w skojarzeniu z chemioterapią przez pierwsze 4 cykle a następnie w monoterapii) nie jest wyższy niż koszt atezolizumabu (w skojarzeniu z chemioterapią przez pierwsze 4 cykle a następnie w monoterapii) – ceny progowej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny progowej.

Ze względu na brak możliwości wykazania zdecydowanej przewagi którejkolwiek z analizowanych technologii lekowych, tj. DUR+EP i ATE+EC, nad inną, w obliczeniach ilorazu kosztu i efektu założono taki sam efekt zdrowotny dla każdego z leków, oszacowany w ramach modelu ekonomicznego opisanego w rozdz. 3.4. Użyteczności dla atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną takie same jak dla durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platiną.

Tab. 55. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.

Wyniki zdrowotne	Źródło
■	■

* przy parametrach jak w analizie podstawowej (patrz rozdz. 3.7.1).

8.1.4 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W związku z tym, że porównanie DUR+EP vs ATE+EC jest porównaniem dodatkowym, nie przeprowadzono analizy wrażliwości wyników.

[Redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

W poniższej tabeli zebrano wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów stosowania durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną i atezolizumabu w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.1.4.2 Analiza bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

[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 text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.2 Model typu semi-Markow

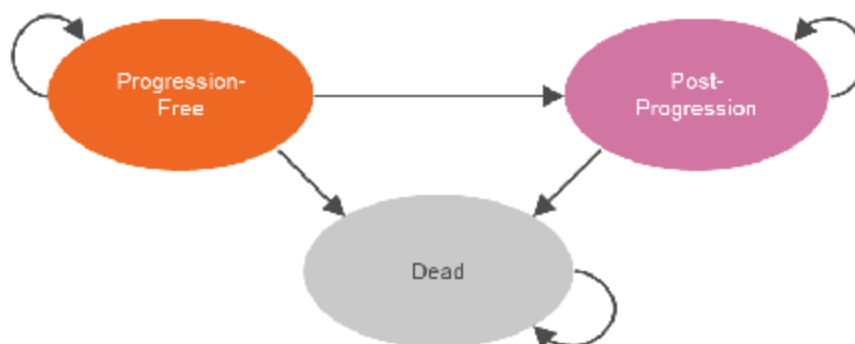
Strukturę modelu Markowa przedstawiono na poniższej rycinie. Składa się on z 3 stanów zdrowia: przed progresją, po progresji i zgon. W modelu typu semi-Markow nie są wykorzystywane bezpośrednie wyniki dla OS z badania klinicznego. W celu uzyskania prawdopodobieństw przejścia pomiędzy 3 stanami w modelu wykorzystuje następujące wyniki z badania klinicznego:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; stosowany jest w modelu semi-Markowa w połączeniu z czasem przeżycia bez progresji, aby odróżnić pacjentów bez progresji, u których nastąpiła progresja od tych, którzy umarli);
- przeżycie po progresji choroby (PPS).

Prawdopodobieństwo zgonów przed progresją w modelu semi-Markowa obliczono na podstawie różnicy między krzywą przeżycia wolnego od progresji a krzywą czasu do progresji.

W poniższej tabeli zebrano rozkłady wybrane w oparciu o kryteria AIC i BIC (patrz rozdz. 8.2.1) i dopasowanie wizualne jako najbardziej właściwe do modelowania skuteczności w modelu typu semi-Markow.

Ryc. 16. Struktura modelu podzielonego przeżycia.



Tab. 64. Rozkłady wybrane w oparciu o kryteria AIC i BIC i dopasowanie wizualne jako najbardziej właściwe do modelowania skuteczności w modelu typu semi-Markow.

Parametr	Rozkład w ramieniu DUR+EP oraz w ramieniu DUR
OS	sklejany szans (1-węzłowy)
PFS	sklejany ryzyka (3-węzłowy)
TTP	sklejany ryzyka (3-węzłowy)
PPS	sklejany ryzyka (2-węzłowy)
TTD	sklejany ryzyka (3-węzłowy)

8.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z chemioterapią (etopozydem i platyną – karbo- lub cisplatyną) oraz atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną.

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

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani do jednostki chorobowej ze względu na małą liczbę zapytań. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 10.02.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 10.02.2021 r. zidentyfikowano 4 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 17 (QUOROM, PRISMA).

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane analizy ekonomiczne oceniające opłacalność leczenia durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w leczeniu dorosłych chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, w porównaniu z chemioterapią (etopozydem i platyną – karbo- lub cisplatyną; wyszukiwano szeroko, tj. bez ograniczenia do pierwszej linii leczenia i postaci rozległej) oraz atezolizumabem w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną, w języku angielskim lub polskim.

Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w postaci doniesień konferencyjnych, brak przedstawienia wyników liczbowych lub zaczerpnięte wyniki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 prace spełniające zdefiniowane kryteria – Zhang 2020 i Tong 2021. Obydwa badania dotyczą oceny opłacalności leczenia DUR+EP vs EP w pierwszej linii postaci rozległej DRP a ich podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

W badaniu Zhang 2020 zastosowano model PSM tak jak w analizie podstawowej w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. Skuteczność oparto na krzywych KM dla OS i PFS pochodzących z badania CASPIAN, które zostały sczytane z wykresów dostępnych w publikacji Paz-Ares 2019 za pomocą programu <http://www.getdata-graph-digitizer.com/download.php>.

Z kolei w badaniu Tong 2021 zastosowano model Markowa a nie PSM, w dodatku ze skutecznością w oparciu o publikację Paz-Ares 2019 z uwzględnieniem prawdopodobieństw przejścia między stanami w oparciu o równania z badania Ding 2017.

Dane na temat skuteczności użyte w badaniach Zhang 2020 i Tong 2021 są zatem nie tylko mniej dokładne niż w niniejszej analizie opartej na danych uzyskanych bezpośrednio z badania CASPIAN, ale i dotyczą wcześniejszej daty odcięcia danych, stąd niemożliwe byłoby porównanie wyników tych modeli nawet przy próbie dobrania parametrów w niniejszej analizie jak najbardziej podobnych do tych przedstawionych w tych analizach.

Ponadto użyteczności nie zostały oparte na badaniu CASPIAN. Różnice pomiędzy niniejszą analizą a analizami Zhang 2020 i Tong 2021 dotyczą też innych parametrów i założeń, m.in. długości cyklu czy horyzontu czasowego (w badaniu Tong 2021 nie podano konkretnej wartości), dyskontowania czy kosztu terapii, stąd oczywiście wyniki modeli różnią się między sobą. Wszystkie jednak są powyżej przyjętych progów opłacalności terapii.

Tab. 66. Badania dotyczące opłacalności leczenia DUR+EP vs EP w pierwszej linii postaci rozległej DRP.

Badanie	Niniejsza analiza	Zhang 2020	Tong 2021
Kraj	Polska	USA	Chiny
Typ modelu	PSM	PSM	Markow
Stany w modelu	3 (PFS, PPS, zgon)	3 (PFS, PD, zgon)	3 (PFS, PD, zgon)
Długość cyklu	1 tydzień	3 tyg.	1 miesiąc
Horyzont czasowy	20 lat (SA 10 lat i 30 lat)	10 lat	Dożywotni (brak danych)
Koszty	Bezpośrednie: koszty terapii (nabycie i podanie leków w pierwszej linii leczenia i w kolejnych liniach), koszty monitorowania chorych, koszty radioterapii,	Bezpośrednie (zakupu leków, w tych w kolejnych liniach, podania, monitorowania, zdarzeń niepożądanych)	Bezpośrednie: zakupu leków, w tych w kolejnych liniach, podania, monitorowania,

Badanie	Niniejsza analiza	Zhang 2020	Tong 2021
	koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej		zdarzeń niepożądanych
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	3% na koszty i wyniki zdrowotne	3% na koszty i wyniki zdrowotne
Skuteczność	Ekstrapolacja krzywych KM w oparciu o dane indywidualne z badania CASPIAN z daty odcięcia analizy końcowej. Poza standardowymi modelami rozpatrywano również bardziej elastyczne modele, które wybrano do analizy w oparciu o różne kryteria (statystyczne, wizualne, wiarygodność kliniczną).	Krzywe KM dla OS i PFS pochodzą z badania CASPIAN - zostały sczytane z wykresów dostępnych w publikacji Paz-Ares 2019 za pomocą programu http://www.getdata-graph-digitizer.com/download.php . Zrekonstruowano indywidualne dane pacjentów z każdej krzywej K - M i zastosowano analizę przeżycia w celu dopasowania danych zgodnie z metodą Hoyle 2011. Długofalową funkcję przeżycia uzyskano z dopasowania i ekstrapolacji krzywej K-M. Rozważane rozkłady obejmowały wykładniczy, Weibulla, log-normalny, gamma i log-logistyczny. Wybór spośród tych rozkładów przeprowadzono w oparciu o kryteria AIC i BIC - wybrano rozkład Weibulla dla OS i PFS.	Z badania CASPIAN (Paz-Ares 2019) z uwzględnieniem prawdopodobieństw przejścia między stanami w oparciu o równania z badania Ding 2017.
Użyteczności	W oparciu o podejście czasu do zgonu, z badania CASPIAN. Utrata użyteczności dla ZN z literatury.	Z literatury (Nafees 2017, Zhou 2019, Borget 2012): PFS 0,673, PD 0,473, zgon 0 Utrata użyteczności dla ZN: -0,46 dla neutropenii i -0,073 dla niedokrwistości	Z literatury (Zhou 2019) PFS 0,673, PD 0,473, zgon 0
Bezpieczeństwo	Badanie CASPIAN (data odcięcia 27.01.202, CASPIAN CSR)	Badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019)	Badanie CASPIAN (Paz-Ares 2019)

Badanie	Niniejsza analiza	Zhang 2020	Tong 2021
Leki i dawkowanie leków	DUR 1500 mg co 3 tyg. a po 4 cyklach 1500 mg co 4 tyg. ETO 90 mg/m ² CIS (25% zgodnie z badaniem CASPIAN) 77,5 mg/m ² CAR (75% zgodnie z badaniem CASPIAN) AUC 5,5 mg/ml/min W kolejnych liniach EP (dawkowanie jak wyżej), topotekan 1,5 mg/m ² , radioterapia	DUR 1500 mg co 3 tyg. a po 4 cyklach 1500 mg co 4 tyg. ETO 90 mg/m ² CIS (25% zgodnie z badaniem CASPIAN) 80 mg/m ² CAR (75% zgodnie z badaniem CASPIAN) AUC 5 mg/ml/min topotekan (lek stosowany po progresji wg wytycznych NCCN i badania JCOG0605 dotyczącego drugiej linii leczenia) 1,5 mg/m ² /d	DUR, ETO, CIS/CAR najprawdopodobniej jak w badaniu klinicznym CASPIAN (brak danych), topotekan brak danych odnośnie do dawkowania (stosowany w drugiej linii wg wytycznych NCCN)
Pozostałe parametry	[REDACTED]	W oparciu o badanie CASPIAN: 8% PCI w ramieniu EP wiek początkowy 62 lata W oparciu o literaturę: masa ciała 70 kg powierzchnia ciała 1,8 m ² klirens kreatyniny 70 ml / min	Brak danych
Koszty DUR	[REDACTED]	DUR lek 7,6179 USD/mg (29,33 PLN/mg)	DUR+EP leki+podanie, na miesiąc 5 062,887 USD (19 495,66 PLN)
Próg opłacalności	155 514 PLN/QALY	100 000 USD/QALY	28 527 USD/QALY
Wyniki dla DUR+EP vs EP: Δ QALY	[REDACTED]	0,220 78 198,75 USD (301 119,93 PLN**)	0,14 32 220 USD (124 069,55 PLN**)

Badanie	Niniejsza analiza	Zhang 2020	Tong 2021
Δ kosztów ICUR		355 448,86 USD/QALY (1 368 726,93 PLN ^{**})	230 142,90 USD/QALY (886 211,27 PLN ^{**})

PD - progresja choroby; ██████████ ^{**} zastosowano przelicznik 1 USD=3,8507 PLN wg NBP z 09.03.2021 (<https://www.nbp.pl/homen.aspx?f=/kursy/kursyen.htm>)

Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	242 454
#2	Cost allocation [mh]	2 008
#3	Cost-benefit analysis [mh]	83 339
#4	Cost control [mh]	33 438
#5	Cost savings [mh]	12 106
#6	Cost of illness [mh]	28 224
#7	Cost sharing [mh]	4 551
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>242 454</u>
#9	durvalumab [all]	697
#10	<u>#8 AND #9</u>	<u>6</u>

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	85 959
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	156 633
#3	'Cost of illness'/exp	19 563
#4	'Cost control'/exp	69 766
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 590
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>304129</u>
#7	('durvalumab'/exp OR durvalumab)	4 699
#8	<u>#6 AND #7</u>	<u>59</u>
#9	<u>#8 AND [embase]/lim</u>	<u>59</u>

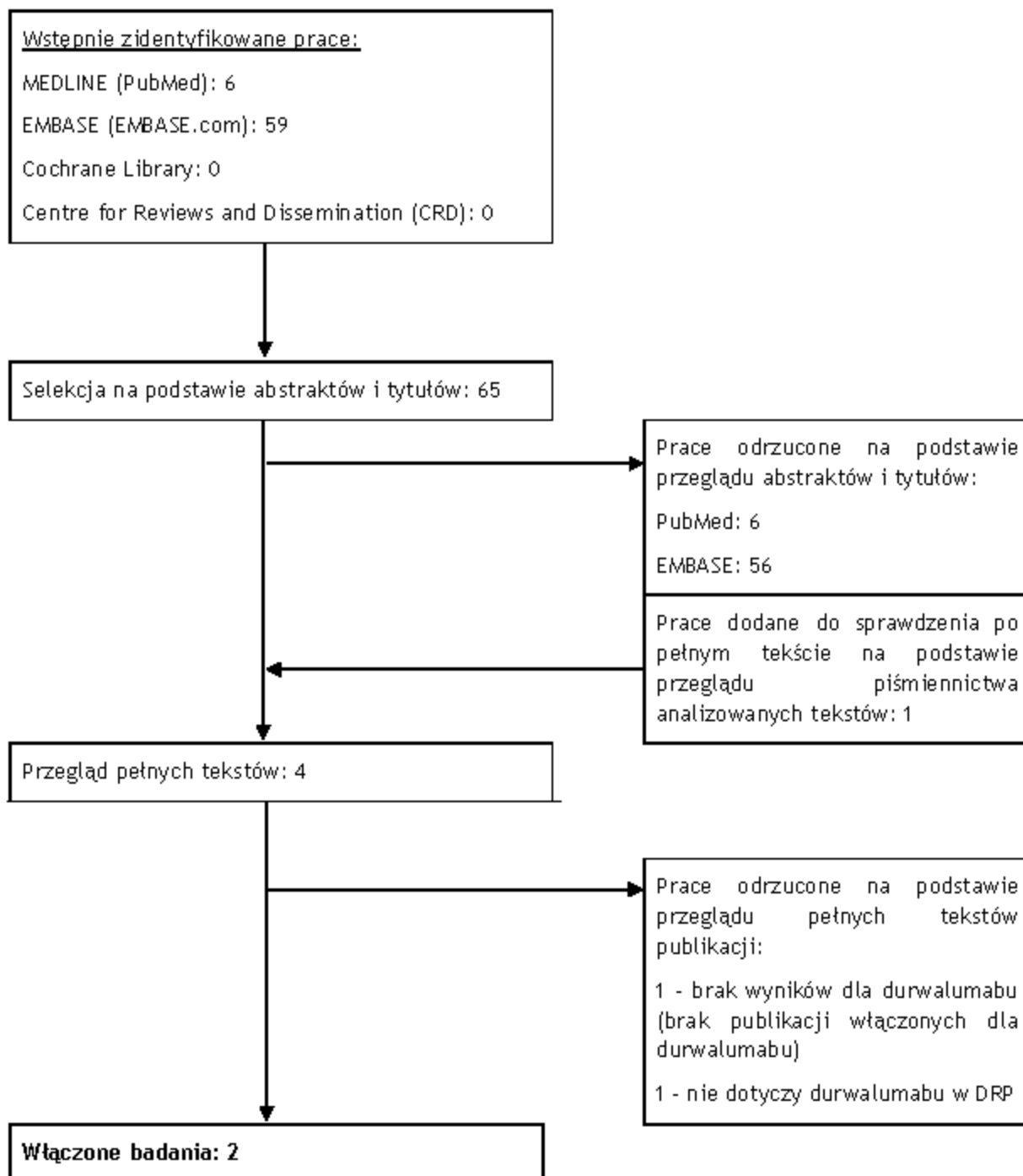
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	10 621
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7058
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	587
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	433
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	820
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	37
#7	<u>#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6</u>	<u>10621</u>
#8	durvalumab	613
#9	<u>#7 and #8</u>	<u>0</u>

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost*	24 376
#2	durvalumab	1
#7	<u>#1 and #6</u>	<u>0</u>

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 71. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Zhang 2020	Zhang L, Hang Y, Liu M, et al. First-Line Durvalumab Plus Platinum-Etoposide Versus Platinum-Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Front Oncol.</i> 2020 Dec 4;10:602185. doi: 10.3389/fonc.2020.602185. eCollection 2020.
2	Tong 2021	Tong YH, Ding H-Y, Xin W-X, et al. Cost-effectiveness analysis of durvalumab plus etoposide: platinum in the first-line therapy of extensive stage small-cell lung cancer from the Chinese payers' perspective. <i>Tumori.</i> 2021 Jan 29;300891620985309. doi: 10.1177/0300891620985309. Online ahead of print.

Tab. 72. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.

Nr	Publikacja	Przyczyna o drzucenia
1	Verma V, Sprave T, Haque W, Simone CB, Chang JY, Welsh JW, Thomas CR. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors 11 <i>Medical and Health Sciences</i> 1112 <i>Oncology and Carcinogenesis. Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2018 6:1.	Brak wyników dla durwalumabu (brak publikacji włączonych dla durwalumabu)
2	Kim H, Liew D, Goodall S. Cost-effectiveness and financial risks associated with immune checkpoint inhibitor therapy. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2020 86:9 (1703-1710).	Nie dotyczy durwalumabu w DRP

8.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności u chorych z DRP

Dnia 10.02.2021 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności u chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT; AOTMiT 2016).

Elektroniczny system bazy danych MEDLINE był przeszukiwany z datą odcięcia 10.02.2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w NDRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	EQ-5D OR EQ5D OR (EQ AND 5D) OR euroqol	12 175
#2	Small Cell Lung Cancer[all] OR SCLC[all]	98 179
#3	#1 AND #2	80

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły badania zawierające wartości typów użyteczności analizowanych w modelu (patrz rozdz. 3.4.7) w populacji chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (niezależnie od wcześniejszego leczenia bądź jego braku w związku z małą liczbą uzyskanych trafień), w języku polskim lub angielskim.

Kryterium wykluczenia stanowiły publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D oraz niespełnienie kryteriów włączenia czy specyficzne populacje chorych (np. chorzy z uciskiem rdzenia kręgowego spowodowanym DRP).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 10.02.2021 r. odnaleziono 3 prace spełniające kryteria włączenia do przeglądu - wyniki patrz tabela poniżej. Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 18 (QUOROM, PRISMA).

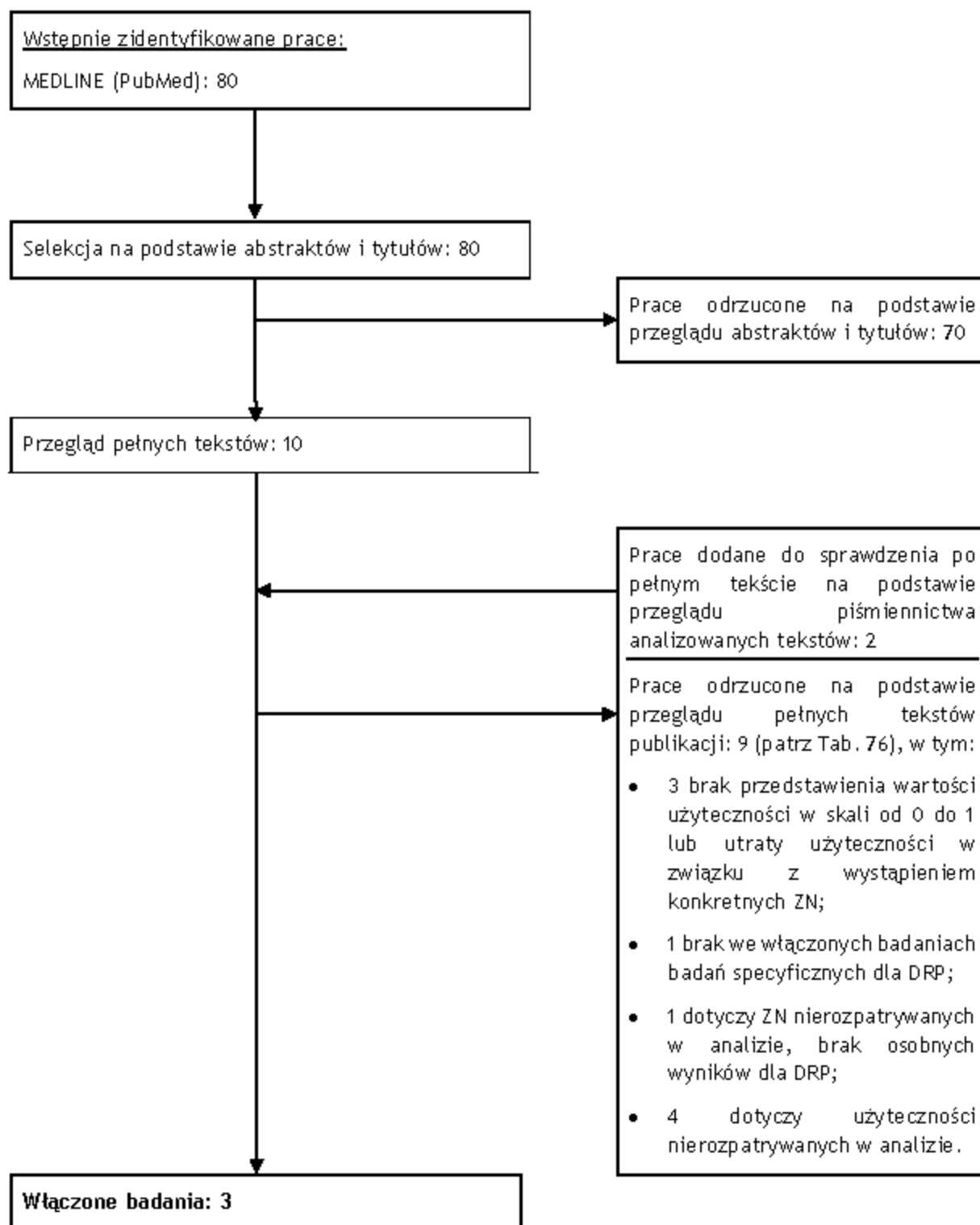
Tab. 74. Badania dotyczące użyteczności u chorych z DRP.

Badanie	Cel i lokalizacja	Populacja (N)	Sposób oceny	Wybrane wartości użyteczności w DRP
Labbé 2017	Ocena EQ-5D HUS w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z przerzutowym rakiem płuc, Kanada	475 pacjentów ambulatoryjnych z przerzutowym rakiem płuc, w tym 30 z DRP (z tego 6 wcześniej nieleczonych)	HUS na bazie EQ-5D-3L	Średnia (SE; N):* <ul style="list-style-type: none"> SD podczas optymalnego leczenia: 0,72 (0,04; 15) progresja: 0,52 (0,08; 13) SD nie w trakcie terapii: 0,69 (0,03; 13) przy diagnozie, przed rozpoczęciem leczenia systemowego: 0,53 (0,10; 3)

Badanie	Cel i lokalizacja	Populacja (N)	Sposób oceny	Wybrane wartości użyteczności w DRP
Vedadi 2020	Ocena wpływu objawów i chorób współistniejących na HUS i HRQoL w DRP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej	75 chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych z histologicznie potwierdzonym DRP, w tym 19 wcześniej nieleczonych (oraz 150 z NDRP dla porównania)	HUS na bazie EQ-5D-5L	Średnia (95%CI; N): <ul style="list-style-type: none"> SD, na leczeniu systemowym: 0,70 (0,63-0,78; 27) SD nie w trakcie leczenia systemowego 0,74 (0,68-0,79; 33) progresja: 0,60 (0,54-0,66; 25)
Yang 2013	Określenie liczby QALE i utraty QALE oraz wydatków na leczenie chorych z różnymi typami raka płuca w horyzoncie dożywotnim, Tajwan	Różne typy raka płuca (66 535 chorych w celu określenia funkcji przeżycia, 1314 kwestionariuszy dla QoL, 2456 chorych w celu oszacowania wydatków), w tym wydzielone wyniki dla DRP	EQ-5D	0,80** przez pierwsze 3 miesiące do zgonu (czyli zarówno dla okresu <30 dni czy 30-59 dni), nie można oszacować dla wartości ≥ 60 dni

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); EQ-5D - 5-wymiarowy kwestionariusz EuroQol (ang. EuroQol 5-dimension questionnaire); EQ-5D-3L - 3-poziomowy EQ-5D; EQ-5D-5L - 5-poziomowy EQ-5D; HRQoL - jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*); HUS - oceny użyteczności zdrowia (ang. *Health Utility Scores*); QALE - oczekiwana długość życia skorygowana o jakość (ang. *quality-adjusted life expectancy*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*); SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); * dostępne są również osobno wyniki dla UK i USA; ** wartość odczytana z wykresu przedstawiającego wartości użyteczności w zależności od oczekiwanego czasu przeżycia.

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w DRP (diagram QUOROM/PRISMA).



ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 75. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w DRP.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Labbé 2017	Labbé C, Leung Y, Lemes JGS, et al. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28.
2	Vedadi 2020	Vedadi A, Shakik S, Brown MC, et al. The impact of symptoms and comorbidity on health utility scores and health-related quality of life in small cell lung cancer using real world data. Qual Life Res. 2020 Aug 26. doi: 10.1007/s11136-020-02615-1.
3	Yang 2013	Yang SC, Lai WW, Su WC, et al. Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. BMC Cancer. 2013 Dec 5;13:579. doi: 10.1186/1471-2407-13-579.

Tab. 76. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w DRP.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Bennett BM, Wells JR, Panter C, et al. The Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. Front Pharmacol. 2017 Jun 15;8:339. doi: 10.3389/fphar.2017.00339. eCollection 2017.	Brak przedstawienia wartości użyteczności w skali od 0 do 1 lub utraty użyteczności w związku z wystąpieniem konkretnych ZN
2	Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. Pharmacoeconomics. 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x.	Brak we włączonych badaniach badań specyficznych dla DRP
3	Chen L, Antras L, Duh MS, et al. Symptom assessment in relapsed small cell lung cancer: cross-validation of the patient symptom assessment in lung cancer instrument. J Thorac Oncol. 2008 Oct;3(10):1137-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181861729.	Brak przedstawienia wartości użyteczności w skali od 0 do 1 lub utraty użyteczności w związku z wystąpieniem konkretnych ZN
4	Kunikane H, Yokota I, Katakami N, et al. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). Oncol Lett. 2019 Jan;17(1):1320-1326. doi: 10.3892/ol.2018.9680. Epub 2018 Nov 9.	Dotyczy ZN nierozpatrywanych w analizie, brak osobnych wyników dla DRP
5	O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed smallcell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2006;24:5441-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5821.	Dotyczy użyteczności nierozpatrywanych w analizie (zmiana użyteczności po 3 mies. względem wartości

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
		początkowych dla topotekanu i BSC)
6	Sekine I, Okamoto H, Horai T, et al. A randomized phase III study of single-agent amrubicin vs. carboplatin/etoposide in elderly patients with extensive-disease small-cell lung cancer. Clin. Lung Cancer 2014;15:96-102. doi: 10.1016/j.clcc.2013.11.006.	Dotyczy użyteczności nierozpatrywanych w analizie (użyteczność początkowa oraz po 3 tyg.; 3 mies.; 6 mies.; 12 mies. w ramieniu amrubicyny oraz karboplatyną + etopozydą)
7	Stull DE, Vernon MK, Legg JC, et al. Use of latent growth curve models for assessing the effects of darbepoetin alfa on hemoglobin and fatigue. Contemp Clin Trials. 2010 Mar;31(2):172-9. doi: 10.1016/j.cct.2009.12.006. Epub 2010 Jan 7.	Brak przedstawienia wartości użyteczności w skali od 0 do 1 lub utraty użyteczności w związku z wystąpieniem konkretnych ZN
8	Riemsma R, Simons JP, Bashir Z, Gooch CL, Kleijnen J. Systematic Review of topotecan (Hycamtin) in relapsed small cell lung cancer. BMC Cancer. 2010 Aug 17;10:436. doi: 10.1186/1471-2407-10-436.	Dotyczy użyteczności nierozpatrywanych w analizie (różnica w użyteczności dla topotekanu doustnego vs BSC)
9	Yang SC, Kuo CW, Lai WW, et al. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. J Thorac Oncol. 2019 Nov;14(11):1892-1900. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.007. Epub 2019 Jul 25.	Dotyczy użyteczności nierozpatrywanych w analizie (pojedyncza wartość użyteczności w SCLC bez odniesienia czy dotyczy chorych z progresją czy bez progresji)

8.5 Tablice życia

Tab. 77. Umieralność ogólna (GUS tablice).

Wiek	Praw do podobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Praw do podobieństwo zgonu (qx), kobiety
0	0,00391	0,00366
1	0,00027	0,00021
2	0,00018	0,00014
3	0,00012	0,00010
4	0,00010	0,00008
5	0,00009	0,00008
6	0,00009	0,00008

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety
7	0,00009	0,00009
8	0,00009	0,00009
9	0,00009	0,00009
10	0,00009	0,00009
11	0,00010	0,00009
12	0,00011	0,00009
13	0,00013	0,00011
14	0,00018	0,00013
15	0,00025	0,00015
16	0,00035	0,00018
17	0,00047	0,00021
18	0,00060	0,00023
19	0,00070	0,00024
20	0,00077	0,00023
21	0,00082	0,00023
22	0,00086	0,00023
23	0,00090	0,00023
24	0,00095	0,00024
25	0,00100	0,00025
26	0,00104	0,00025
27	0,00109	0,00026
28	0,00115	0,00028
29	0,00123	0,00030
30	0,00132	0,00032
31	0,00142	0,00035
32	0,00152	0,00038
33	0,00161	0,00041
34	0,00170	0,00045
35	0,00179	0,00050
36	0,00189	0,00055
37	0,00201	0,00060
38	0,00214	0,00066
39	0,00229	0,00073
40	0,00247	0,00080
41	0,00268	0,00089
42	0,00293	0,00100
43	0,00321	0,00113
44	0,00353	0,00127
45	0,00389	0,00144
46	0,00430	0,00161

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (qx), kobiety
47	0,00475	0,00180
48	0,00526	0,00200
49	0,00581	0,00220
50	0,00639	0,00241
51	0,00701	0,00264
52	0,00768	0,00288
53	0,00840	0,00317
54	0,00921	0,00350
55	0,01013	0,00389
56	0,01117	0,00434
57	0,01231	0,00485
58	0,01353	0,00543
59	0,01480	0,00606
60	0,01613	0,00672
61	0,01754	0,00739
62	0,01907	0,00808
63	0,02075	0,00880
64	0,02255	0,00958
65	0,02441	0,01044
66	0,02625	0,01137
67	0,02804	0,01239
68	0,02978	0,01349
69	0,03155	0,01469
70	0,03342	0,01603
71	0,03548	0,01752
72	0,03778	0,01921
73	0,04029	0,02105
74	0,04313	0,02312
75	0,04629	0,02537
76	0,04980	0,02776
77	0,05371	0,03037
78	0,05813	0,03338
79	0,06331	0,03710
80	0,06946	0,04186
81	0,07674	0,04794
82	0,08541	0,05564
83	0,09506	0,06463
84	0,10515	0,07441
85	0,11528	0,08453
86	0,12517	0,09471
87	0,13501	0,10497

Wiek	Praw do podobieństwo zgonu (qx), mężczyźni	Praw do podobieństwo zgonu (qx), kobiety
88	0,14521	0,11563
89	0,15624	0,12711
90	0,16838	0,13962
91	0,18217	0,15386
92	0,19681	0,16907
93	0,21230	0,18528
94	0,22864	0,20247
95	0,24582	0,22065
96	0,26384	0,23979
97	0,28267	0,25988
98	0,30229	0,28088
99	0,32267	0,30276
100	0,34377	0,32546
101	0,00391	0,00366

8.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ












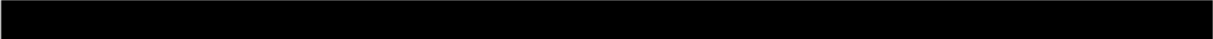
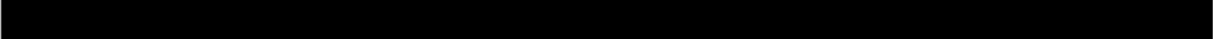
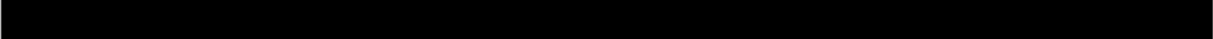
	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	4.1.1, 4.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	4.1.2, 4.1.3, 4.2.2, 4.2.3, 8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne 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?	8.3	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:	4.1, 4.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	4.1.1, 4.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	4.1.1, 4.2.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	4.1.1, 4.2.1	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.	4.1.1, 4.2.1	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,	4.1.4, 4.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	w podrozdziałach 3.4, 8.1.2, 3.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3.2, 3.3, w podrozdziałach 3.4, 8.1.2, 3.5, 3.7	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 wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
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:		
	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
	[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

	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 opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. powyżej	8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
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?	3.5, 3.7.1	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano brak 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?	8.4	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	3.7	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	3.7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	4.1.2, 4.1.3, 4.2.2, 4.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.2, 4.1, 4.2, 8.1.4.1, 8.1.4.2	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	perspektywę NFZ i pacjenta można uznać za tożsamą z perspektywą NFZ	
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	3.3, 4.1, 4.2, 8.1.4.1, 8.1.4.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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?	8.3, 8.4	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	11	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

9 Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu podzielonego przeżycia.	19
	23
	25
	26
	27
	27
	28
	28
	30
	31
	35
	64
	64
	72
	72
Ryc. 16. Struktura modelu podzielonego przeżycia.	98
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP (diagram QUOROM/PRISMA).....	107
Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w DRP (diagram QUOROM/PRISMA).....	111

10 Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	11
.....	14
.....	14
Tab. 4. Charakterystyka pacjentów.	21
Tab. 5. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych OS z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM – populacja ITT.....	24
Tab. 6. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych PFS z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM – populacja ITT.....	29
Tab. 7. AIC i BIC dla ekstrapolowanych krzywych TTD z badania CASPIAN (dane Wnioskodawcy) - model PSM - populacja ITT.	31
Tab. 8. Rozkłady przyjęte w analizie podstawowej (model typu PSM)* - podsumowanie.**	32
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględnione w modelu (data odcięcia 27.01.2020, CASPIAN CSR).*	33
Tab. 10. Użyteczności w populacji ogólnej (Golicki 2017).	35
.....	36
.....	36
.....	37
Tab. 14. Spadki użyteczności ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.	37
Tab. 15. Koszty podania terapii.	40
Tab. 16. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).*	40
Tab. 17. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).....	40
Tab. 18. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.*	41
Tab. 19. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem.	42
Tab. 20. Koszt monitorowania w trakcie leczenia chemioterapią (poza programem lekowym).	42
Tab. 21. Koszt monitorowania u chorych, którzy przegrali leczenie.	42
Tab. 22. Farmakoterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.	43
Tab. 23. Schematy podawania terapii aktywnych po progresji.	44
Tab. 24. Koszty jednostkowe leków.	44
Tab. 25. Koszty 1 cyklu terapii aktywnej po progresji, PLN.*	44
.....	45
Tab. 27. Koszt radioterapii.	45
.....	46
Tab. 29. Koszt PCI.....	46

Tab. 30. Koszt opieki końca życia.	47
Tab. 31. Koszty zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.....	47
Tab. 32. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu.....	48
.....	50
.....	50
Tab. 35. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości (DUR+EP vs EP).....	53
Tab. 36. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA.....	55
.....	58
.....	58
.....	59
Tab. 40. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z RSS: durwolumab + etopozyd + platyna (cisplatyna lub karboplatyna) vs etopozyd + platyna (cisplatyna lub karboplatyna).	61
.....	63
.....	65
.....	66
.....	67
.....	69
.....	71
.....	73
Tab. 48. Podsumowanie parametrów i założeń przyjętych w modelu dla porównania DUR+EP vs ATE+EC*.	90
Tab. 49. Koszty podania terapii.....	91
Tab. 50. Schematy podawania terapii przed progresją (interwencja i komparator).^	91

Tab. 51. Koszty jednostkowe leków (ceny hurtowe brutto).....	92
Tab. 52. Koszty 1 cyklu terapii przed progresją (interwencja i komparator), PLN.*	92
Tab. 53. Koszt monitorowania w trakcie leczenia durwalumabem i atezolizumabem.....	93
.....	93
Tab. 55. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.....	94
.....	95
.....	96
.....	96
.....	96
.....	97
.....	97
.....	97
.....	97
Tab. 64. Rozkłady wybrane w oparciu o kryteria AIC i BIC i dopasowanie wizualne jako najbardziej właściwe do modelowania skuteczności w modelu typu semi-Markow.	98
.....	99
Tab. 66. Badania dotyczące opłacalności leczenia DUR+EP vs EP w pierwszej linii postaci rozległej DRP.	102
Tab. 67. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.	105
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2021 r.....	105
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 10.02.2021 r.	106
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla durwalumabu w leczeniu DRP w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 10.02.2021 r.	106
Tab. 71. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.....	108
Tab. 72. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla durwalumabu.....	108

Tab. 73. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w NDRP w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2021 r.	109
Tab. 74. Badania dotyczące użyteczności u chorych z DRP.	109
Tab. 75. Spis badań włączonych do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w DRP.	112
Tab. 76. Spis badań wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w DRP.	112
Tab. 77. Umieralność ogólna (GUS tablice).	113

- Chen plakat 2020** Plakat konferencyjny: Chen Y, Paz-Ares L, et al. First Line Durvalumab Plus Platinum Etoposide in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (CASPIAN): Impact of Brain Metastases on Treatment Patterns and Outcomes. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29 31,2020:9068.
- Chen 2020b** Chen H, Horita N, Ito K, et al. Systematic review of first-line chemotherapy for chemo-naïve extensive-stage small-cell lung cancer: network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Oct 17;12:1758835920965841. doi: 10.1177/1758835920965841. eCollection 2020.
- Cisplatinum Accord ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cisplatinum Accord. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).
- de Naurois 2010** De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology.* 2010;21 (suppl_5):v252-v6.
- Devlin 2018** Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ.* 2018;27(1):7-22.
- Ding 2017** Ding H, Fang L, Xin W, et al. Cost-effectiveness analysis of fulvestrant versus anastrozole as first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Eur J Cancer Care.* Epub ahead of print 3 Jul 2017. DOI: 10.1111/ecc.12733.
- ylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak S, Falkiewicz B, Grylewicz J, Zawadzki R. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016. Warszawa, listopad 2016.
- EMA Imfinzi** European Medicines Agency. Imfinzi. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi> (dostęp 30.09.2020 r.).
- Etopozyd Accord ChPL** Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Etopozyd Accord. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (dostęp 01.11.2020 r.).
- EUROQOL** EuroQol. EQ-5D-5L | Valuation | Crosswalk Index Value Calculator. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation-standard-value-sets/crosswalk-index-value-calculator/> (dostęp 05.11.2020 r.).
- FDA Imfinzi** Food and Drug Administration. FDA approves durvalumab for extensive-stage small cell lung cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-extensive-stage-small-cell-lung-cancer> (dostęp 29.09.2020 r.).
- Gelman 2012** Gelman A, Hill J, Yajima M. Why we (usually) don't have to worry about multiple comparisons. *J Res Educ Eff.* 2012;5 (2):189-211.
- Goldman 2021 (CASPIAN)** Goldman JW, Dvorkin M, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4.
- Golicki 2017** Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. *Arch Med Sci.* 2017 Feb 1;13(1):191-200.

GUS	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Roczne wskaźniki makroekonomiczne. http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ (dostęp 28.09.2020 r.).
GUS tablice	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2019 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html (dostęp 16.03.2021 r.).
GUS Zdrowie	GUS, Dane wg stanu na 2020.11.05. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych: zdrowie, https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica (dostęp 16.03.2021 r.).
Hatfield 2016	Hatfield LA, Huskamp HA, Lamont EB. Survival and Toxicity After Cisplatin Plus Etoposide Versus Carboplatin Plus Etoposide for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer in Elderly Patients. <i>Journal of oncology practice</i> . 2016;12(7):666-73.
Horn 2018 (IMpower133)	Horn L, Mansfield AS, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;379(23):2220-9.
Hoyle 2011	Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. <i>BMC Med Res Methodol</i> (2011) 11:139. doi: 10.1186/1471-2288-11-139
ICER 2018	ICER. ICER's Reference Case for Economic Evaluations: Principles and Rationale. 2018.
Imfinzi ChPL	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Imfinzi. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 01.10.2020 r.).
Imfinzi EMA Report	European Medicines Agency. Imfinzi. Assessment report. 23 July 2020, EMA/CHMP/210563/2020.
Infarma 2014	Infarma. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje dla Polski. Warszawa, grudzień 2014.
Karam 2015	Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. <i>Am J Clin Oncol</i> 2015; 38(1):51-54.
Komunikaty DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ (dostęp 16.03.2021 r.).
Kosmidis 1994	Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilias G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. <i>Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials. Semin Oncol</i> 1994; 21(3 Suppl 6):23-30.
Krawczyk 2021	Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, i in. Immunoterapia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca – stanowisko ekspertów. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja</i> .
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). http://onkologia.org.pl/ (dostęp 25.09.2020 r.).

Latimer 2013	Latimer NR. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. 2013;33(6):743-54.
Liu 2021	Liu SV, Reck M, Mansfield AS, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). <i>J Clin Oncol</i> . 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055. Epub 2021 Jan 13.
Ługowska 2012	Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>JHPOR</i> 2012;2:41-7.
MPZ 2020	Mapy Potrzeb zdrowotnych 2020. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363 (dostęp 25.09.2020 r.).
MZ odpowiedź	Minister Zdrowia. PLR.050.110.2021.PB. Warszawa, 21 kwietnia 2021.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008; 6:84.
Nafees 2017	Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> (2017) 13:e195-195e203. doi: 10.1111/ajco.12477.
NCPE ATE	NCPE. Cost-effectiveness of atezolizumab (Tecentriq®) in combination with carboplatin and etoposide for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2020/09/Technical-Summary-Atezolizumab-ES-SCLC.HTA-ID-19030.pdf (dostęp 08.08.2021 r.).
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Position statement on use of the EQ-5D-5L valuation set (updated November 2018). https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/technology-appraisal-guidance/eq-5d-5l (dostęp 26.11.2020 r.).
NICE 2017a	NICE. Nivolumab for previously treated squamous non-small-cell lung cancer. 2017.
NICE 2013	NICE. NICE Guide to the methods of technology appraisal 2013. 2013.
NICE ATE	NICE. Single Technology Appraisal Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID1504] Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8776143902 , https://www.nice.org.uk/guidance/ta638/documents/committee-papers-2 (dostęp 08.08.2021 r.).
NICE TA 584	NICE. Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (TA584) 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/ta584/history (dostęp 26.11.2020 r.).
NICE TA 638	NICE. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer 2019, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10400 (dostęp 26.11.2020 r.).
Nivolumab 107/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie Nr 107/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4573-107-2016-zlc , dostęp: 18.05.2018 r.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

- żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (dostęp 22.02.2021 r.).
- Obwieszczenie Prezesa GUS 2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2016-2018-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,7.html> (dostęp 04.11.2020 r.)
- Okamoto 2007** Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007; 97(2):162-169.
- Paz-Ares 2019** Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4.
- Paz-Ares 2019 LBA89** Paz-Ares L, Goldman JW, et al. PD-L1 expression, patterns of progression and patient-reported outcomes (PROs) with durvalumab plus platinum-etoposide in ES-SCLC: Results from CASPIAN. *Annals of oncology* 2019;30:v928-9:LBA89.
- Paz-Ares 2020** Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase 3 CASPIAN study. *Annual Meeting*; May 29 31,2020:9002.
- Paz-Ares 2020 prezentacja** Prezentacja konferencyjna: Paz-Ares L, Dvorkin M, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: Updated results from the phase 3 CASPIAN study. *Annual Meeting*; May 29 31,2020:9002.
- Polska Grupa Raka Płuca** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K i in. Drobnokomórkowy rak płuca. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Grupy Raka Płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007;3(1):1-7.
- PRISMA** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 17.05.2019, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (dostęp 16.07.2019 r.).
- QUOROM** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- Rozporządzenie MZ 2021** 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. Dz.U.2021.74.
- Sallam 2018** Sallam M, Wong H, Escriu C. Treatment beyond four cycles of first line Platinum and Etoposide chemotherapy in real-life patients with stage IV Small Cell Lung Cancer: a retrospective study of the Merseyside and Cheshire Cancer network. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019;19.
- Schremser 2015** Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, Tufman AL, Huber RM, Stollenwerk B. Cost-effectiveness of an individualized first-line treatment strategy offering

	erlotinib based on EGFR mutation testing in advanced lung adenocarcinoma patients in Germany. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2015;33(11):1215-28.
Skarlos 1994	Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidis P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative On-cology Group study. <i>Ann Oncol</i> 1994; 5(7):601-607.
SMC ATE	SMC. Atezolizumab (Tecentriq). SMC2279. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5559/atezolizumab-tecentriq-es-sclc-final-october-2020-for-website.pdf (dostęp 08.08.2021 r.).
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ , dostęp: 05.11.2020 r.
Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca	Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca. Drobnokomórkowy rak płuca. Leczenie, https://www.rakpluca.szczecin.pl/DRP-leczenie.htm (dostęp 10.11.2020 r.).
Tecentriq ChPL	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Tecentriq. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imfizi-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 01.10.2020 r.).
Topotecanum Accord ChPL	Urząd do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Topotecanum Accord. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/?AspxAutoDetectCookieSupport=1 (dostęp 01.11.2020 r.).
Ustawa refundacyjna	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)
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF, Feng YS, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. <i>Value Health</i> . 2012; 15(5):708-15.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/ , dostęp: 16.03.2021 r.
Zhou 2019	Zhou K, Zhou J, Huang J, Zhang N, Bai L, Yang Y, et al. Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> (2019) 130:1-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.01.019.
Zlecenie 31/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna (dostęp 30.09.2020 r.).
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa w I-IV kw. 2014 r. z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS według jednostek chorobowych. http://www.psz.zus.pl/Default.aspx (dostęp 18.05.2018 r.).