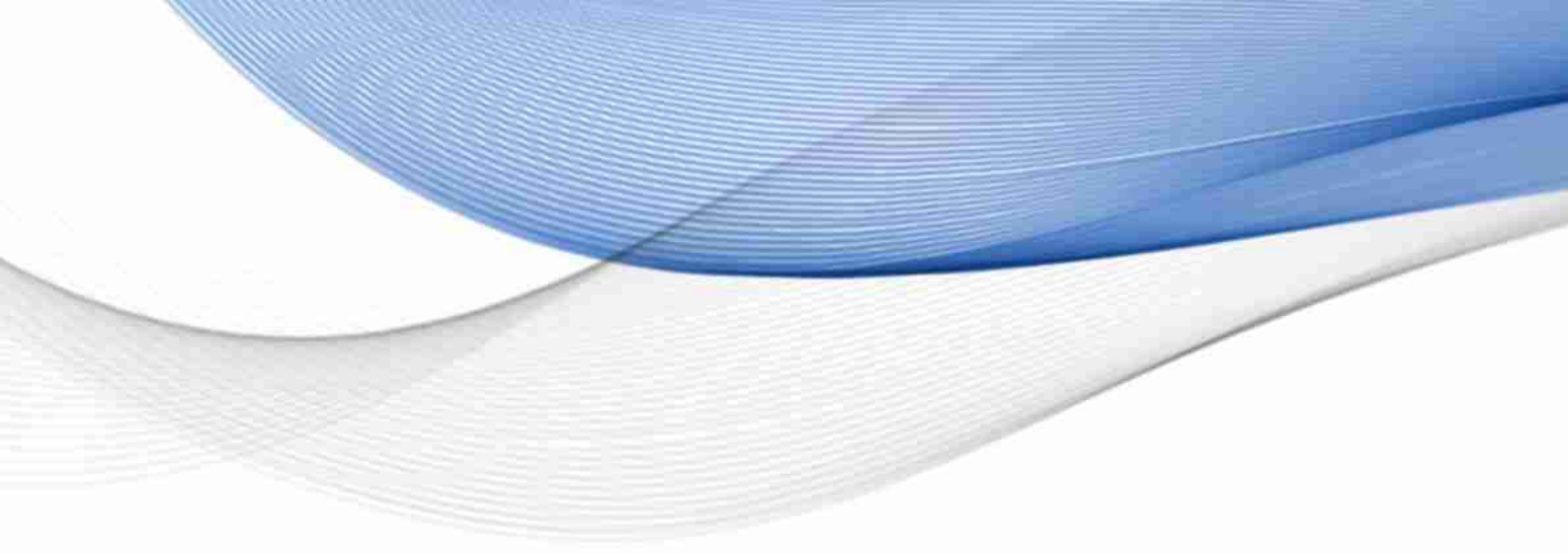




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Bristol-Myers Squibb. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Metody	12
2.1 Strategia i technika analityczna.....	12
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Horyzont czasowy	14
2.4 Populacja	14
2.5 Model.....	15
2.6 Komparator.....	17
2.7 Parametry kliniczne.....	17
2.7.1 Podejście do modelowania krzywych przeżycia	17
2.7.2 Założenie o wyleczeniu	18
2.7.3 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu bez zdarzeń do progresji	18
2.7.4 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu bez zdarzeń do zgonu.....	22
2.7.5 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu progresji do zgonu	25
2.7.6 Ocena skuteczności periNivo+neoCT względem periPembro+neoCT w resekcyjnym NDRP.....	28
2.7.7 Zdarzenia niepożądane	30
2.8 Koszty	32
2.8.1 Koszty leków.....	32
2.8.2 Koszty Opdivo®	32
2.8.2.1 Koszty chemioterapii	36
2.8.2.2 Koszty Keytruda®.....	40
2.8.3 Koszty podania	42
2.8.3.1 Koszty podania immunoterapii z chemioterapią neoadjuwantową	42
2.8.3.2 Koszty podania chemioterapii neoadjuwantowej	43
2.8.4 Koszty operacji.....	43
2.8.5 Koszty monitorowania leczenia	44
2.8.5.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL	44
2.8.5.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią neoadjuwantową	44
2.8.5.3 Monitorowanie po progresji	45
2.8.5.4 Zużycie zasobów	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47

.....	49
2.8.6 Koszty kolejnych linii leczenia	50
2.8.6.1 Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu	51
2.8.6.1.1 Koszty chemioterapii	51
2.8.6.1.2 Koszty radioterapii	52
2.8.6.1.3 Koszty operacji	53
2.8.6.1.4 Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu	53
2.8.6.2 Koszt leczenia w stanach przerzutów odległych	53
2.8.6.2.1 Pierwsza linia leczenia przerzutów odległych	53
2.8.6.2.2 Druga linia leczenia przerzutów odległych	58
2.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	61
2.8.8 Koszty opieki terminalnej	62
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	63
2.9.1 Użyteczności stanów zdrowia	63
2.9.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku	65
2.9.3 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych	65
2.10 Zestawienie parametrów modelu	66
2.11 Analiza progowa	68
2.12 Analiza wrażliwości	68
2.13 Analiza probabilistyczna	70
2.14 Dyskontowanie	71
2.15 Walidacja	71
2.15.1 Walidacja wewnętrzna	71
2.15.2 Walidacja konwergencji	71
2.15.3 Walidacja zewnętrzna	72
3 Wyniki	73
3.1 Scenariusz podstawowy	73
3.1.1 Porównanie z periPembro+neoCT	73
3.1.2 Porównanie z neoCT	76
3.2 Analiza wrażliwości	79
3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	79
3.2.1.1 Porównanie z periPembro+neoCT	79
3.2.1.2 Porównanie z neoCT	83
3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	87
3.2.2.1 Porównanie z periPembro+neoCT	87
3.2.2.2 Porównanie z neoCT	90
4 Ograniczenia	95
5 Dyskusja	96
6 Wnioski	100

7	Aneks	101
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	101
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	106
7.3	Tablice trwania życia	109
7.4	Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ	110
7.5	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	113
	Spis rycin	116
	Spis tabel	117
	Bibliografia	121

Wykaz skrótów i akronimów

1L DM	Leczenie przerzutów odległych w pierwszej linii
2L DM	Leczenie przerzutów odległych w drugiej linii
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (ang. <i>Akaike information criteria</i>)
AK	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIA	Analiza wpływu na budżet
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
EF	Stan wolny od zdarzeń (ang. <i>Event-free</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IO	Leczenie immunoonkologiczne
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LR	Leczenie nawrotu miejscowego
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MPR	Główna odpowiedź patologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
neoCT	Chemioterapia neoadjuwantowa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
Non-IO	Leczenie nieimmunoonkologiczne
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCR	Całkowita odpowiedź patologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive disease</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i>)
periNivo+neoCT	Niwolumab okołooperacyjny + neoadjuwantowa chemioterapia
periPembro+neoCT	Pembrolizumab okołooperacyjny + neoadjuwantowa chemioterapia
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy

QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
ROS1	Protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1 (ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analiza jest ocena efektywności kosztowej refundacji niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie jako monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periNivo+neoCT), u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego, terapię periNivo+neoCT porównano z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (periPembro+neoCT) oraz chemioterapią neoadjuwantową (neoCT) jako komparator dodatkowy.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich kohortowy model Markova dostarczony przez Wnioskodawcę. Efektywność kosztową periNivo+neoCT porównano z efektywnością kosztową periPembro+neoCT i neoCT.

Analizę przeprowadzono dla 35-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywnym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów, wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji (średnia masa ciała, średni wiek, proporcja mężczyzn) uzyskano z badania CheckMate 77T tj. randomizowanego, kontrolowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy, w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie – po resekcji – terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIVO+neoCT), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (neoCT). Badanie CheckMate-77T było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EFS). W celu estymacji przejścia ze stanu progresji do zgonu wykorzystano dodatkowo dane z badania CheckMate-816. Ekstrapolacji dokonano z zastosowaniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. W analizie wykorzystano również dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4., które występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion w badaniach CheckMate-77T (periNIVO+neoCT) i KEYNOTE-671 (periPembro+neoCT). Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2023 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie okołoperacyjne niwolumabem miało być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty leczenia w kolejnych liniach oraz koszty zużycia zasobów oszacowano biorąc pod uwagę [REDACTED]

Wykonano przegląd użyteczności. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia tj. dotyczących dorosłych chorych z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników badania CheckMate 77T, w którym oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem przy użyciu kwestionariusza

EQ-5D-3L. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do przypisania wartości użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu Markowa.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Wykonano przegląd analiz ekonomicznych oraz walidację zastosowanego modelu.

Wyniki

Porównanie z periPembro+neoCT

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNivo+neoCT) u pacjentów z NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną. Wyniki analizy wrażliwości wskazują [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie z neoCT

Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNivo+neoCT) u pacjentów z NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Zastosowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w II-III B stopniu zaawansowania klinicznego, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza, wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Rak płuca charakteryzuje się złym rokowaniem, wysokim ryzykiem nawrotów oraz znaczną śmiertelnością, co podkreśla znaczenie skutecznego leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, niwolumab może stanowić skuteczną i uzasadnioną kosztowo alternatywę w pierwszej linii leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji aktywujących, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza. Poniższa tabela (Tab. 1) zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK. Szczegółowe informacje dotyczące niwolumabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Szczegółowy opis wnioskowanego wskazania oraz wnioskowane warunki finansowania zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (pembrolizumab okołooperacyjny) oraz chemioterapii neoadjuwantowej jako komparator dodatkowy przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem kohortowego modelu Markova dostarczonego przez Wnioskodawcę. Prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów zdrowia (stan bez zdarzeń (EF), progresja choroby (PD), zgon) zostały określone na podstawie wyników badania CheckMate 77T. W celu estymacji przejścia ze stanu PD do zgonu wykorzystano dodatkowo dane z badania CheckMate-816. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, monitorowania leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty operacji, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii.

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo®) skojarzony w chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, stosowany zgodnie z ChPL.

Komparator	• Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe • Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na związkach platyny (komparator dodatkowy)
Wyniki	• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) • Koszt leczenia • Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICER)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię neoadjuwantową w ramach leczenia przedoperacyjnego zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy CheckMate 77T. Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II-III B stopniu zaawansowania klinicznego, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza (CheckMate 77T, AK 2025).

Ze względu na brak bezpośrednich danych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu obejmującego niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, z terapią opartą na pembrolizumabie w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie w fazie neoadjuwantowej i kontynuacją w monoterapii, porównanie przeprowadzono na podstawie

W zakresie oceny bezpieczeństwa zastosowano porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody Buchera.

W badaniu CheckMate 77T pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Progresja obejmowała m.in. progresję wykluczającą operację, rezygnację z operacji z powodu nieoperacyjności oraz nawrót lub progresję po zabiegu lub bez niego. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) - brak żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i węzłach chłonnych po resekcji, dużą odpowiedź patomorfologiczną (MPR) - $\leq 10\%$ żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i węzłach - oceniane przez niezależny, zaślepiony przegląd patomorfologiczny (BIPR), przeżycie całkowite (OS) oraz bezpieczeństwo leczenia. W badaniu KEYNOTE-671 pierwszorzędowe punkty końcowe również obejmowały EFS (czas od randomizacji do pierwszej progresji miejscowej wykluczającej operację, progresji wg RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny) oraz OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: MPR i pCR (zgodnie z podobnymi definicjami jak w CheckMate 77T), jakość życia oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że leczenie okołooperacyjne niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie (periNIVO+neoCT) u pacjentów z operacyjnym NDRP i ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wiąże się z istotną poprawą przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). Leczenie periNIVO+neoCT redukowało ryzyko zgonu o 39%, a ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu o 47%. Dodatkowo odnotowano wyższy odsetek całkowitej (pCR) i dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) w porównaniu do neoCT. Chociaż terapia z niwolumabem wiązała się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, szczególnie o nasileniu ≥ 3 . stopnia, ich profil był zgodny z oczekiwaniami i możliwy do kontrolowania w kontekście intensyfikacji leczenia okołooperacyjnego.

Porównanie pośrednie w zakresie bezpieczeństwa wykazało, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - w tym zdarzeń 3.-5. stopnia nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów - nie różniła się istotnie pomiędzy periNIVO+neoCT a periPEMBRO+neoCT.

W kontekście porównania periNIVO+neoCT z periPEMBRO+neoCT są to dwie konkurencyjne terapie immunologiczne o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, ale potencjalnie: różnej cenie, różnym schemacie podania (czas trwania leczenia, liczba podań), różnicach kosztowych m.in. w zakresie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych lub kosztów leczenia po progresji.

Projekcja przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w 35-letnim horyzoncie przyjętym w analizie ekonomicznej wiąże się z istotnym poziomem niepewności, ponieważ dane z badań w analizie klinicznej obejmowały krótszy okres obserwacji. W celu oszacowania wyników długoterminowych zastosowano ekstrapolację przy użyciu odpowiednich krzywych parametrycznych. Należy jednak podkreślić, że mimo iż

wyniki ekstrapolacji w długim horyzoncie czasowym są obarczone niepewnością. W analizie modelowej przewaga jednej terapii nad drugą może się ujawnić w odległej perspektywie (nawet jeśli jest niewielka), co przy 35-letnim horyzoncie może przełożyć się na różnice w liczbie uzyskanych QALY.

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia (ang. *life year*, LY) oraz zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR). Analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania periNIVO+neoCT z periPEMBRO+neoCT pozwala w tym kontekście zidentyfikować terapię bardziej efektywną kosztowo (ang. *cost-effective*), nawet jeśli skuteczność kliniczna jest podobna.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o objęcie refundacją planowano przeprowadzić analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). W toku analizy kosztowej nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy, utożsamiany z dożywotnim (*lifetime horizon*). Model umożliwia również rozpatrywanie krótszych okresów – np. 1 roku, 5, 15 lub 20 lat.

Zastosowanie horyzontu dożywotniego uzasadnione jest dwoma głównymi czynnikami. Po pierwsze, zakłada się, że strategia okołooperacyjna z niwolumabem i chemioterapią neoadjuwantową (periNivo+neoCT) wydłuża życie pacjentów. Po drugie, pacjenci ci będą wymagać dalszej opieki w czasie – w tym monitorowania stanu zdrowia oraz leczenia w przypadku progresji choroby. Horyzont dożywotni pozwala zatem na pełne uwzględnienie zarówno kosztów, jak i korzyści związanych z tą strategią terapeutyczną w leczeniu resekcyjnego NDRP.

W modelu przyjęto, że horyzont dożywotni kończy się w momencie, gdy przy życiu pozostaje mniej niż 1% pacjentów. Próg ten został osiągnięty po około 35,23 roku trwania symulacji. W analizie podstawowej horyzont czasowy został więc zaokrąglony w dół do pełnych 35 lat.

Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 21 dni (tj. 3 tygodnie) oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią pacjenci z nowo rozpoznanym, histopatologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II (guz ≥ 4 cm), IIIA lub IIIB (z zajęciem węzłów N2), zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji AJCC. U wszystkich pacjentów nowotwór był uznany za resekcyjny, a poziom ekspresji PD-L1 wynosił $\geq 1\%$, co odpowiada subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$ analizowanej w badaniu CheckMate-77T.

Z racji tego, że ekspresja PD-L1 ($\geq 1\%$ lub $<1\%$) była jednym z wcześniej określonych kryteriów stratyfikacji w badaniu, cechy demograficzne i kliniczne pacjentów z podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ były zasadniczo zbliżone do populacji ogólnej ITT (*intention-to-treat*). Szczegółowe dane dotyczące cech wyjściowych tej podgrupy przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T.

Analizowana cecha	PeriNivo+neoCT (N=128)	NeoCT (N=128)	Razem (N=256)
Wiek, średnia	64,3	65,0	64,7
Wiek ≥ 65 , n (%)	53,1%	57,0%	55,1%
Płeć męska, n (%)	75,8%	73,4%	74,6%
Region geograficzny, n (%)			
Ameryka Północna	10,2%	10,2%	10,2%
Europa	53,1%	50,0%	51,6%
Azja	30,5%	25,0%	27,7%
Reszta świata	6,2%	14,8%	10,5%
Stan sprawności wg ECOG			
0	59,4%	59,4%	59,4%
1	40,6%	40,6%	40,6%
Stadium choroby w momencie włączenia do badania, n(%)			

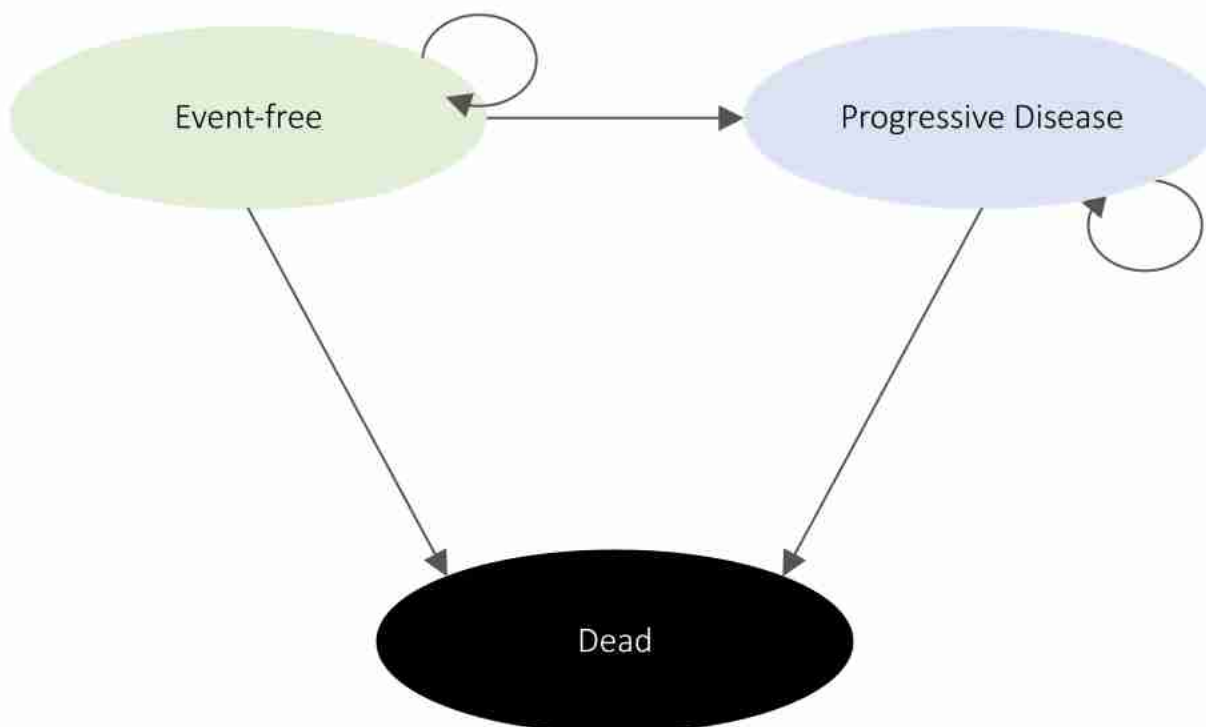
IIA	6,2%	10,2%	8,2%
IIB	31,2%	25,0%	28,1%
IIIA	44,5%	44,5%	44,5%
IIIB	17,2%	18,8%	18,0%
IIIC	0,8%	0%	0,4%
IV	0%	1,6%	0,8%
Histologia, n (%)			
Nieplaskonabłonkowy	61,7%	61,7%	61,7%
Plaskonabłonkowy	38,3%	38,3%	38,3%
Historia palenia papierosów, n (%)			
Były lub obecny palacz	95,3%	85,9%	90,6%
Nigdy niepalący	4,7%	14,1%	9,4%

2.5 Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano trzystanowy, kohortowy model Markova. Schemat modelu przedstawiono na Ryc. 1.

Model uwzględnia trzy stany zdrowia: brak progresji choroby (EF), progresję choroby (PD) oraz zgon. Wszyscy pacjenci wchodzi do modelu w stanie EF. Pacjenci w stanie EF mogą albo doświadczyć progresji choroby i przejść do stanu PD, albo umrzeć i przejść bezpośrednio do stanu zgonu. Pacjenci, którzy znajdują się w stanie PD, pozostają w nim do momentu zgonu.

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.



Z każdym z trzech stanów zdrowia powiązано odpowiednie koszty. Wartości użyteczności przypisano w zależności od stanu choroby. Model umożliwia również modyfikację wartości użyteczności w zależności od stosowanego leczenia oraz ewentualnych zdarzeń niepożądanych (AEs), których pacjent mógł doświadczyć.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu zostały wybrane na podstawie punktów końcowych badania klinicznego CheckMate-77T oraz aktualnej wiedzy na temat przebiegu choroby. Stan EF (brak progresji choroby) został zdefiniowany zgodnie z kryteriami stosowanymi w badaniu CheckMate-77T, gdzie kluczowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS - *event-free survival*). W badaniu tym EFS liczono od momentu randomizacji, a nie od zabiegu chirurgicznego. Takie podejście pozwala na odwzorowanie sytuacji, w której u niektórych pacjentów, niewrażliwych na leczenie neoadjuwantowe, choroba może postępować jeszcze przed resekcją chirurgiczną. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia zostały oszacowane na podstawie wyników badania CheckMate-77T. Wyjątek stanowi przejście ze stanu PD (progresja choroby) do zgonu, dla którego zastosowano dane łączone z badań CheckMate-77T i CheckMate-816.

Pacjenci znajdujący się w stanie EF otrzymują leczenie początkowe z powodu resekcyjnego NDRP zgodnie z przypisanym leczeniem w modelu.

W przypadku wystąpienia progresji choroby wdrażane jest leczenie uzupełniające, mające na celu kontrolę pogarszającego się przebiegu choroby. W modelu uwzględniono możliwość zastosowania do trzech linii leczenia po progresji:

1. Leczenie progresji miejscowej/lokoregionalnej (LR),
2. Leczenie pierwszej linii (1L) w przypadku progresji do przerzutów odległych,
3. Leczenie drugiej linii (2L) w przypadku dalszej progresji choroby przerzutowej.

Cykl w modelu wynosi 21 dni (tj. 3 tygodnie), co odpowiada schematowi dawkowania stosowanemu w leczeniu niwolumabem, pembrolizumabem oraz chemioterapią w badaniach CheckMate-77T oraz KEYNOTE-671. Przyjęcie 3-tygodniowych cykli pozwala również na spójność z harmonogramem dawkowania wielu opcji terapeutycznych stosowanych po progresji choroby (m.in. docetaksel, pemetreksed, cisplatyna, karboplatyna, paklitaksel, atezolizumab, pembrolizumab).

Jedynym istotnym odstępstwem od tej zasady jest dawkowanie niwolumabu w leczeniu adjuwantowym. W przypadku strategii leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem niwolumabu (periNivo+neoCT), lek ten w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) podawany jest co 4 tygodnie. Aby to uwzględnić, koszty niwolumabu w leczeniu adjuwantowym (oraz koszty podania, tam gdzie to konieczne) są rozkładane w modelu tak, aby odpowiadały rzeczywistej częstości podań - czyli jedno podanie co cztery tygodnie. Przykładowo, jeśli leczenie adjuwantowe rozpoczyna się w cyklu 5, koszt niwolumabu jest uwzględniany w cyklach 5, 6 i 7, pomijany w cyklu 8, następnie znów uwzględniany w cyklach 9, 10 i 11, pomijany w cyklu 12 - i tak dalej.

Większość wyników modelu podlega korekcie połowy cyklu (*half-cycle correction*), która umożliwia równomierne rozłożenie kosztów, lat życia (LYs) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALYs) w obrębie każdego cyklu. Wyjątkiem są koszty nabycia i podania leków -

nie podlegają one korekcie połowy cyklu, ponieważ (z wyjątkiem niwolumabu w leczeniu adjuwantowym) leki są podawane na początku każdego cyklu modelu.

2.6 Komparator

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto pembrolizumab skojarzony z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (pembrolizumab okołooperacyjny) oraz chemioterapię neoadjuwantową jako komparator dodatkowy.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym oszacowano parametry związane z prawdopodobieństwem przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia uwzględnione w modelu oraz źródła danych wykorzystane do ich oszacowania w analizie podstawowej zostały zestawione w Tab. 3.

W kolejnych podrozdziałach opisano poszczególne podejścia do szacowania prawdopodobieństwa przejść dla wyszczególnionych stanów zdrowia w modelu Markova.

Śmiertelność ze względu na wiek liczono w oparciu o prawdopodobieństwo zgonu z opublikowanych przez GUS tablic trwania życia (GUS 2023; aneks 7.3) w stosunku do wejściowego wieku analizowanej kohorty pacjentów.

Tab. 3. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności.

Przejście między stanami	Źródło danych
Z EF do PD	Analiza danych z podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate-77T (czas do jakiegokolwiek progresji)
Z EF do zgonu	Analiza danych z podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate-77T (czas do zgonu); wspólna estymacja śmiertelności dla obu ramion terapeutycznych w stanie EF
Z PD do zgonu	Analiza danych łączonych z badań CheckMate-816* oraz CheckMate-77T (podgrupa PD-L1 $\geq 1\%$); dane z obu ramion terapeutycznych zostały połączone w obrębie każdego badania

*W przypadku badania CheckMate-816 do analizy włączono podgrupę zatwierdzoną przez EMA (PD-L1 $\geq 1\%$ oraz stopień zaawansowania II-IIIa według 7. edycji klasyfikacji AJCC).

2.7.1Podejście do modelowania krzywych przeżycia

W celu zapewnienia elastyczności modelu i ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji w badaniu CheckMate-77T zastosowano parametryczne modelowanie krzywych przeżycia, przyjmując, że czas do wystąpienia zdarzenia (np. progresji choroby lub zgonu) podlega rozkładowi parametrycznemu, co umożliwia estymację zmiennych w czasie

prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia. Jest to standardowa metoda ekstrapolacji wyników typu *time-to-event*, zalecana przez brytyjską agencję NICE *Decision Support Unit* (DSU) do analiz przeżyć wykorzystywanych w ocenie efektywności kosztowej.

W ramach analizy rozważono następujące rozkłady parametryczne:

- wykładniczy (*exponential*),
- Weibulla,
- Gompertza,
- log-logistyczny,
- log-normalny,
- gamma,
- gamma uogólniony (*generalised gamma*).

Dobór najlepszego rozkładu obejmował zarówno ocenę statystyczną, jak i kliniczną - w tym dopasowanie do danych obserwowanych oraz ocenę wiarygodności ekstrapolacji.

Proces analityczny obejmował trzy główne etapy:

1. Graficzna ocena dopasowania – dopasowane krzywe przeżycia porównywano z krzywymi Kaplana-Meiera; analizowano również wykresy diagnostyczne, tam gdzie było to możliwe.
2. Dopasowanie modeli – rozkłady dopasowano do danych z użyciem pakietu *flexsurv* w R i *STPM2* w STATA. Ocenę dopasowania przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC.
3. Ocena wiarygodności klinicznej – oceniano długoterminowe ekstrapolacje pod kątem zgodności z wiedzą kliniczną, literaturą oraz [REDAKTOWANE]. Porównywano także przewidywane przeżycie całkowite z danymi pochodzącymi z innych źródeł (np. metaanaliz).

Reasumując, wybór najlepszego rozkładu uwzględniał zarówno dopasowanie statystyczne, jak i wiarygodność kliniczną ekstrapolacji. Dla każdego rozkładu przygotowano wykresy diagnostyczne, oszacowania parametrów oraz długoterminowe krzywe przeżycia.

2.7.2 Założenie o wyleczeniu

W modelu przyjęto, że część pacjentów może zostać uznana za wyleczonych, jeśli po 5 latach od resekcji nie doświadczyli progresji choroby. Proces ten modelowano jako stopniowy - przez okres 2 lat - aż do osiągnięcia 95% pacjentów w stanie EFS uznanych za wyleczonych. Po wyleczeniu śmiertelność pacjentów odpowiada śmiertelności w populacji ogólnej (mnożnik = 1). Założenie to oparto na danych długoterminowych, analizach porównawczych oraz [REDAKTOWANE] a jego zastosowanie ma precedens w decyzjach HTA (np. NICE).

2.7.3 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu bez zdarzeń do progresji

Czas do jakiegokolwiek progresji (TTP, ang. *time to any progression*) został oszacowany na podstawie danych z badania CheckMate-77T w podgrupie pacjentów z PD-L1 TPS $\geq 1\%$. Krzywe

TTP uzyskano poprzez ocenzenie zgonów z danych EFS. [REDACTED]

Tab. 4. Czas do jakiegokolwiek progresji (TTP): podsumowanie danych klinicznych.

Parametr	periNIVO+neoCT	neoCT
N	[REDACTED]	[REDACTED]
Zdarzenia (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Mediana (miesiące)	[REDACTED]	[REDACTED]
HR (95%CI)	[REDACTED]	

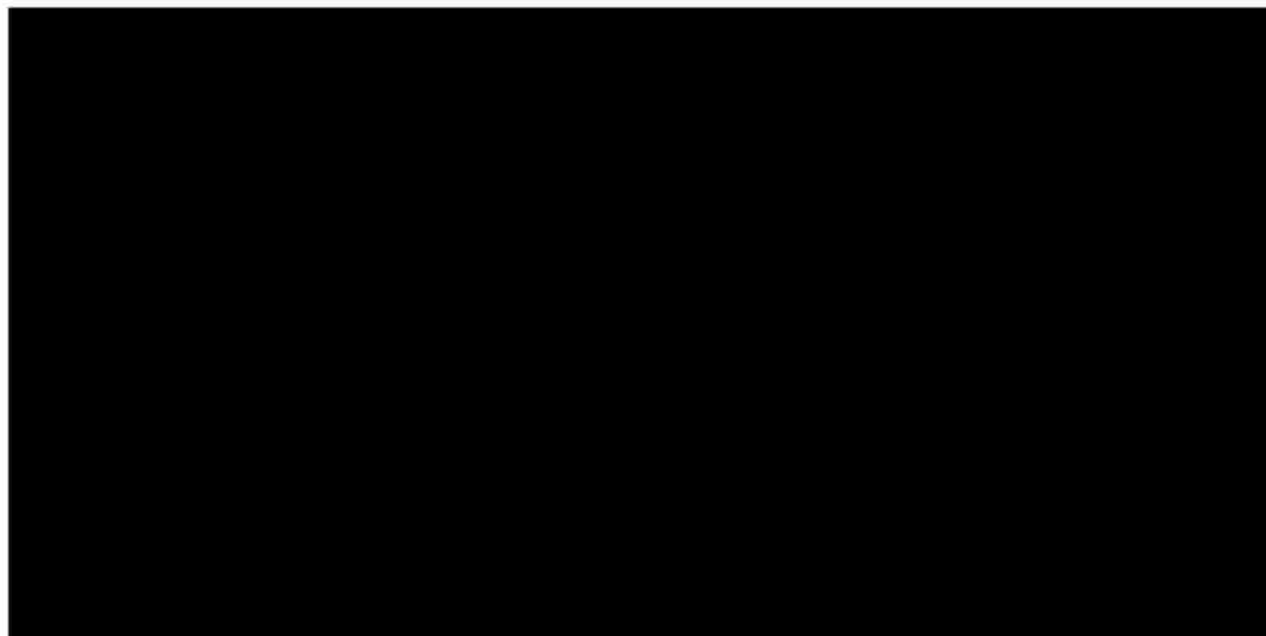
W celu ekstrapolacji danych zastosowano modele parametryczne dopasowane niezależnie dla obu ramion. Na Ryc. 2 i Ryc. 3 przedstawiono rozkłady dopasowane do danych klinicznych, odpowiednio dla periNivo+neoCT i neoCT. Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 5.

W przypadku ramienia periNivo+neoCT, rozkłady uogólniony gamma oraz log-normalny zostały uznane za najlepiej dopasowane, uzyskując najniższe wartości odpowiednio AIC oraz BIC. Obie krzywe wykazały porównywalną zgodność z danymi obserwacyjnymi (KM), przy czym kluczowa różnica dotyczyła zachowania w „ogonie rozkładu” – model uogólniony gamma prognozował bardziej korzystny przebieg w dłuższym horyzoncie czasowym.

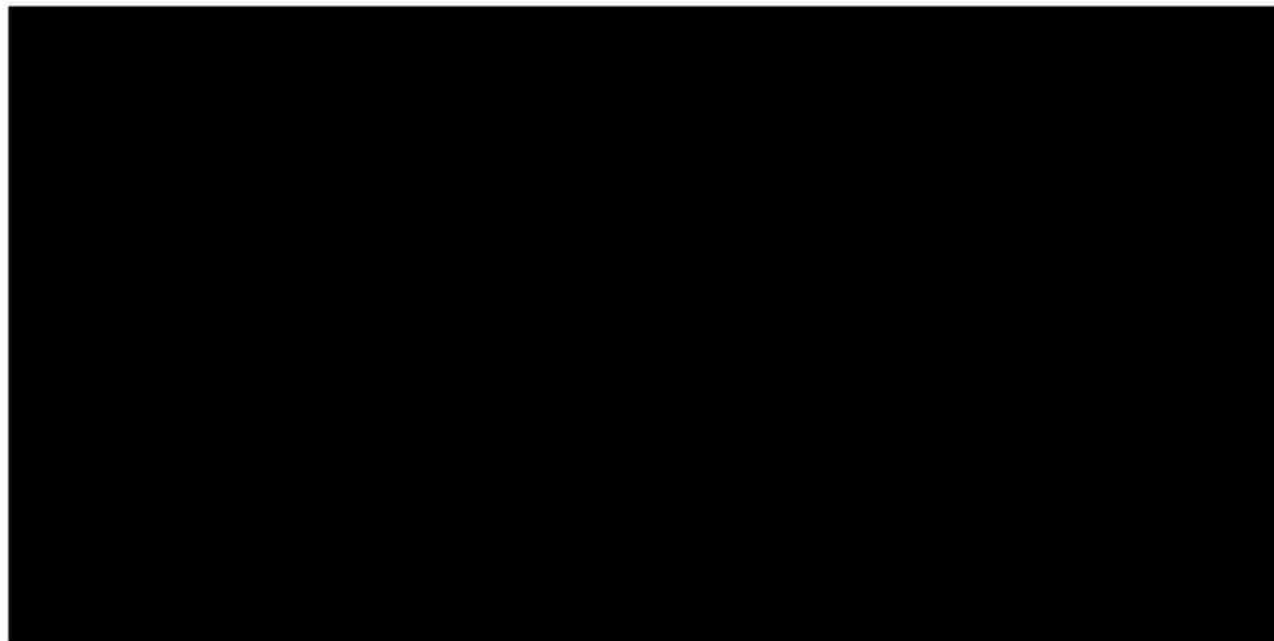
Dla ramienia neoCT rozkład uogólniony gamma zapewnił najlepsze dopasowanie, zarówno w ujęciu statystycznym (AIC/BIC), jak i wizualnym. Model ten precyzyjnie odwzorowywał przebieg funkcji przeżycia, szczególnie w zakresie od 3. do 18. miesiąca, co odróżniało go od pozostałych rozkładów parametrycznych.

Mając na uwadze powyższe, rozkład uogólniony gamma został uznany za najbardziej odpowiedni do ekstrapolacji czasu do progresji (TTP) w obu ramionach badania. Wybór ten został również podyktowany koniecznością zapewnienia metodologicznej spójności oraz faktem, że rozkład ten osiągnął najniższą wartość AIC w ramieniu periNivo+neoCT.

Ryc. 2. Dopasowanie rozkładów do danych czasu do progresji - periNivo+neoCT.



Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych czasu do progresji - neoCT.



Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTP z badania CheckMate-77T.

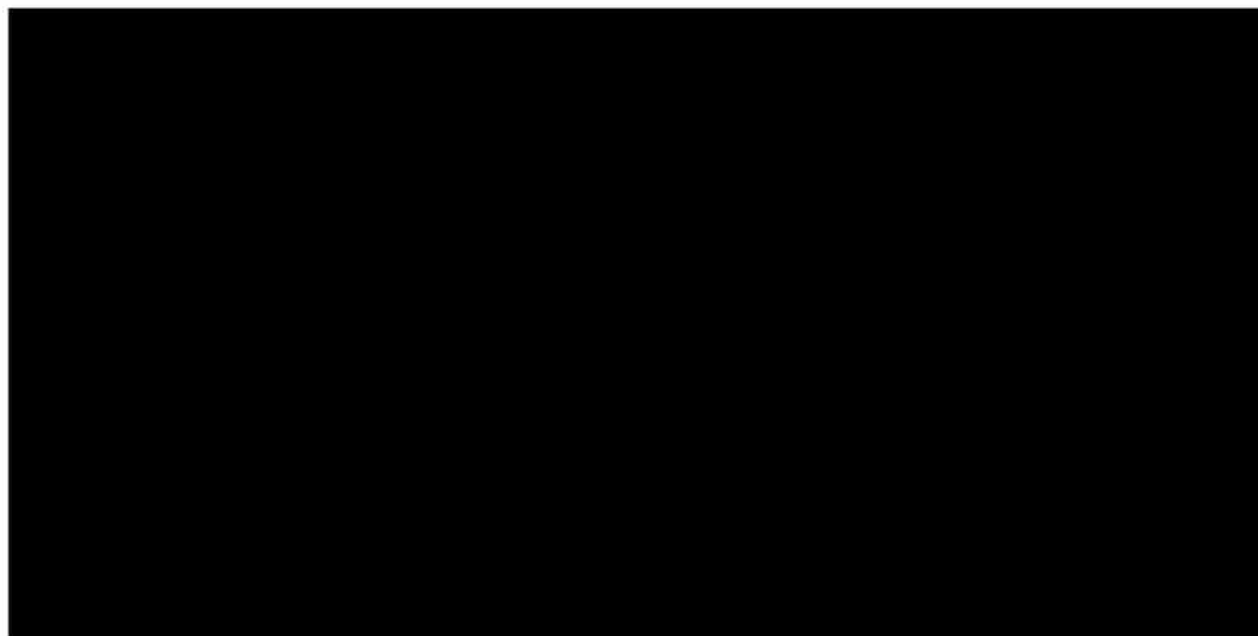
Model	periNIVO+neoCT		neoCT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	377,8	380,6	579,0	581,8
Weibulla	376,5	382,2	578,5	584,2
Gompertza	374,5	380,2	566,3	572,0
Log-logistyczny	375,5	381,2	568,3	574,1

Model	periNIVO+neoCT		neoCT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Log-normalny	372,8	378,5	562,3	568,0
Gamma	377,0	382,7	580,0	585,7
Uogólniony gamma	372,2	380,8	541,5	550,1

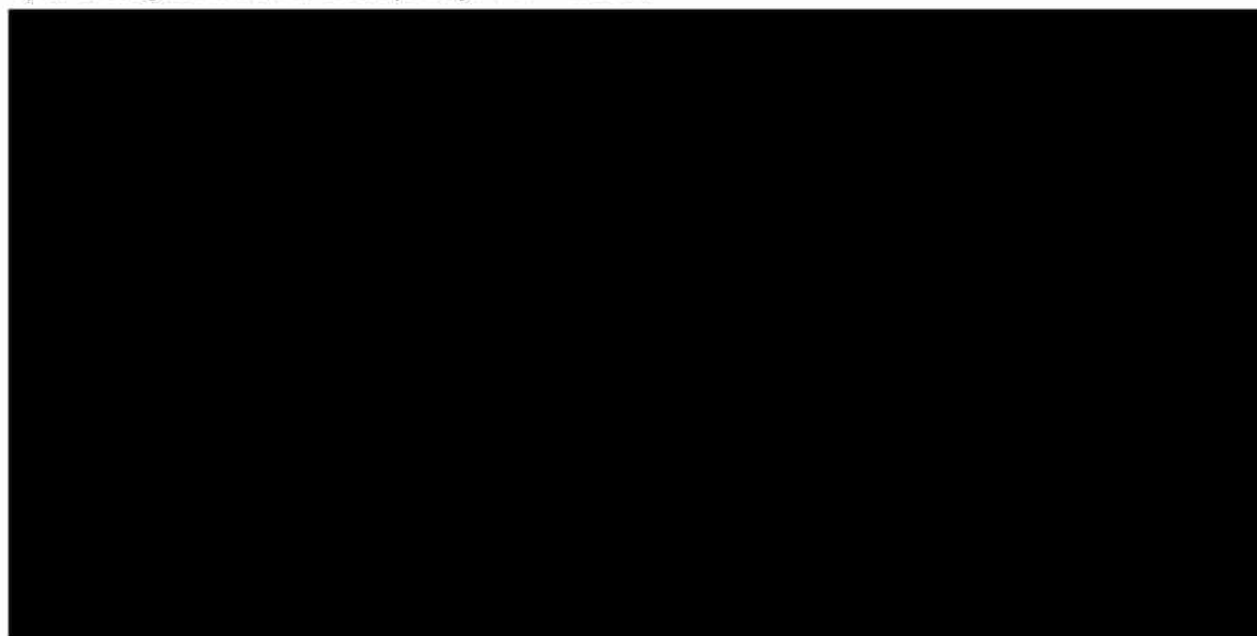
Długoterminowe ekstrapolacje krzywych TTP dla ramion periNivo+neoCT oraz neoCT przedstawiono odpowiednio na Ryc. 4 i Ryc. 5, wraz z danymi KM z okresu obserwacji. Najlepsze dopasowanie statystyczne dla ramienia neoCT zapewnił rozkład uogólniony gamma, dlatego zgodnie z zaleceniem NICE DSU TSD14 zastosowano go także dla ramienia periNivo+neoCT.

W długoterminowej perspektywie zaobserwowano istotne różnice pomiędzy prognozami poszczególnych funkcji ekstrapolacyjnych. W ramieniu periNivo+neoCT najbardziej optymistyczne prognozy związane były z rozkładem uogólnionym gamma, szacując odsetek pacjentów bez zdarzeń na poziomie [REDACTED]. Najbardziej pesymistyczne były prognozy oparte na funkcji wykładniczej, które przewidywały odpowiednio [REDACTED]. Funkcja Gompertza prognozowała *plateau* w przeżywalności wolnej od zdarzeń na poziomie [REDACTED]. W przypadku ramienia neoCT rozkład uogólniony gamma zapewnił najlepsze dopasowanie do danych oraz umiarkowanie optymistyczne oszacowania, przewidując [REDACTED]. Pozostałe funkcje ekstrapolacyjne generowały [REDACTED].

Ryc. 4. Długoterminowa ekstrapolacja TTP - periNivo+neoCT.



Ryc. 5. Długoterminowa ekstrapolacja TTP - neoCT.



Ze względu na brak dostępnych długoterminowych danych dotyczących czasu do progresji, wykorzystano dane dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), które obejmują zarówno progresję, jak i zgon. Dane z ramienia neoCT badania CheckMate-77T porównano z [REDACTED]

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

Wyniki porównań wykazały, że pięcioletni odsetek pacjentów bez zdarzeń według źródeł zewnętrznych wynosił [REDACTED]. Prognozy oparte na rozkładzie uogólnionym gamma mieściły się w tym zakresie [REDACTED] podobnie jak prognozy z funkcji Gompertza [REDACTED]. Natomiast prognozy oparte na funkcjach wykładniczej i log-normalnej były [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowując, analiza danych zewnętrznych potwierdziła, że najbardziej wiarygodnym modelem ekstrapolacji w analizie podstawowej jest rozkład uogólniony gamma. Funkcja Gompertza, która prognozowała *plateau* w długoterminowej przeżywalności, została uwzględniona w analizach wrażliwości w celu symulacji potencjalnego efektu wyleczenia. Takie podejście zapewnia wiarygodne i klinicznie uzasadnione prognozy w modelu ekonomicznym opartym na danych z badania CheckMate-77T.

2.7.4 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu bez zdarzeń do zgonu

Dane dotyczące wskaźników śmiertelności pacjentów, którzy nie doświadczyli jeszcze progresji choroby, pochodzą z podgrupy pacjentów CheckMate-77T z PD-L1 $\geq 1\%$. Liczba zgonów przed progresją [REDACTED]. Dane z obu ramion leczenia zostały połączone w celu przeprowadzenia parametrycznej analizy

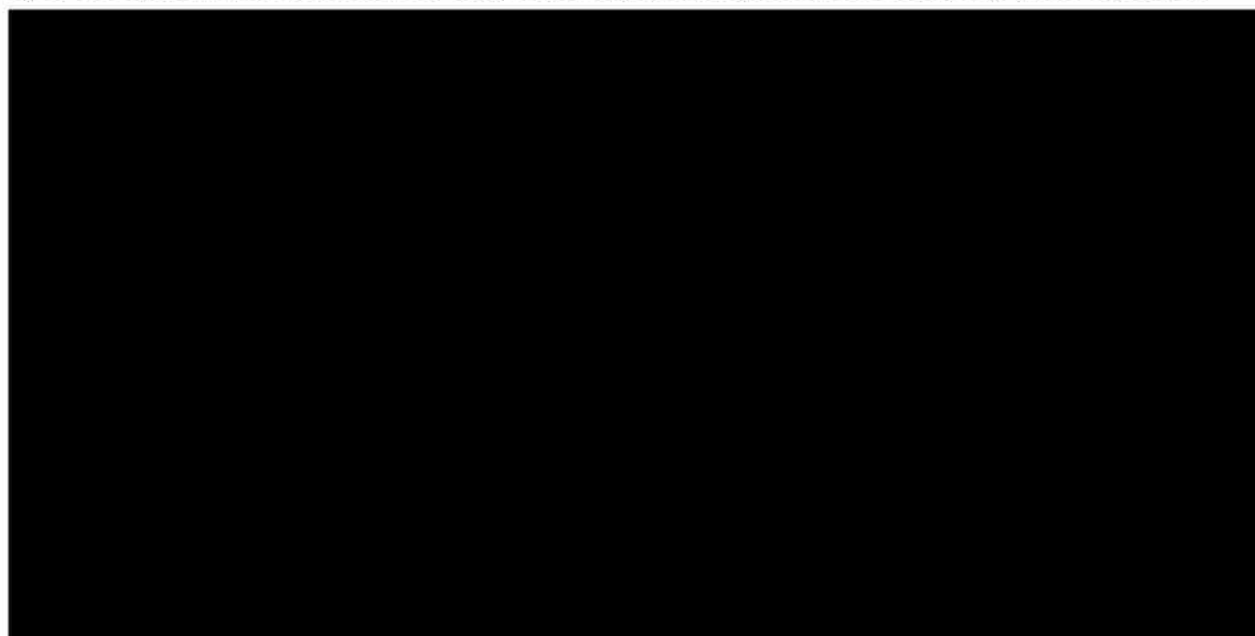
przeżycia pacjentów bez zdarzeń (EF). Podejście to jest konserwatywne, zakłada bowiem brak specyficznego efektu leczenia na śmiertelność poza wydłużeniem czasu do progresji (TTP).

Statystyki dopasowania modeli (AIC, BIC) dla różnych rozkładów zestawiono w Tab. 6. Najlepsze dopasowanie uzyskał rozkład wykładniczy, za nim uplasował się rozkład log-normalny. Wizualna ocena potwierdziła dobre dopasowanie wszystkich modeli do danych obserwowanych w trakcie badania (Ryc. 6).

Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej przeżycia u pacjentów bez progresji z badania CheckMate-77T (dane łączone).

Model	AIC	BIC
<u>Wykładniczy</u>	265,9	269,5
Weibulla	266,4	273,5
Gompertza	266,6	273,7
Log-logistyczny	266,3	273,4
<u>Log-normalny</u>	266,0	273,0
Gamma	266,4	273,5
Uogólniony gamma	268,0	278,6

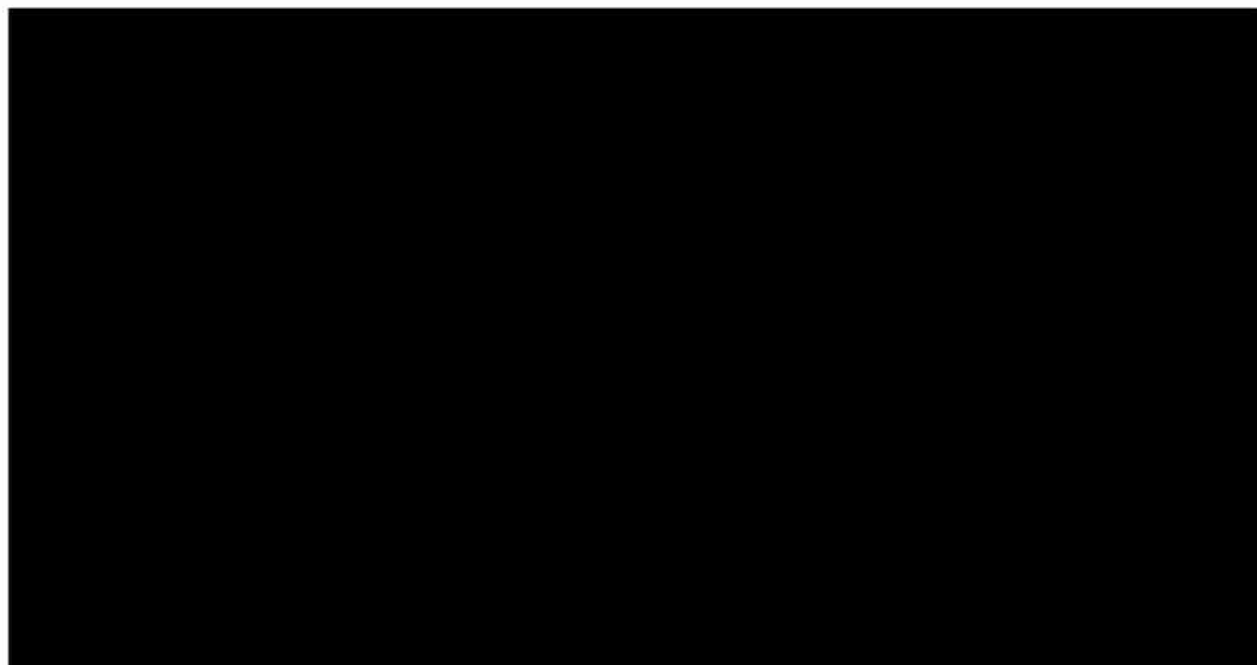
Ryc. 6. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia u pacjentów bez progresji (dane łączone).



Długoterminowe prognozy przeżycia wykazały znaczne różnice pomiędzy zastosowanymi rozkładami statystycznymi (Ryc. 7). Najbardziej optymistyczne prognozy uzyskano przy zastosowaniu rozkładu Gompertza, który osiąga *plateau* około 120. miesięcy obserwacji i utrzymuje stabilny poziom przeżycia. Również rozkład uogólniony gamma przewiduje relatywnie wysoką przeżywalność, wykazując łagodny trend spadkowy, bez wyraźnego efektu *plateau*. Rozkład log-normalny dostarcza zbliżonych estymacji do rozkładu uogólnionego gamma.

Z kolei rozkłady log-logistyczny, Weibulla oraz gamma generują porównywalne prognozy, przy czym rozkład log-logistyczny cechuje się nieco bardziej optymistycznym profilem w dłuższym horyzoncie czasowym. Najbardziej pesymistyczną projekcję przeżycia uzyskano na podstawie rozkładu wykładniczego.

Ryc. 7. Długoterminowa ekstrapolacja przeżycia u pacjentów bez progresji (dane łączone).



Ze względu na istotne rozbieżności pomiędzy długoterminowymi prognozami uzyskanymi z różnych modeli ekstrapolacyjnych, wyniki oszacowań opartych na danych z badania CheckMate-77T (podgrupa PD-L1 $\geq 1\%$) zostały porównane z [REDACTED]

W celu zapewnienia klinicznej wiarygodności prognoz długoterminowych, estymacje śmiertelności oparte na danych z badania CheckMate-77T zostały ograniczone (ang. *capped*) do poziomu nie niższego niż przewidywany wskaźnik umieralności w populacji ogólnej Polski, z uwzględnieniem struktury wiekowej i płciowej odpowiadającej analizowanej kohorcie pacjentów (GUS 2023; Tab. 81).

Po uwzględnieniu śmiertelności populacyjnej większość modeli ekstrapolacyjnych prognozowała wolniejszy spadek przeżywalności w porównaniu z danymi obserwowanymi [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak podkreślić, że rozkład wykładniczy zakłada stałe ryzyko zgonu w czasie, co stoi w sprzeczności z przyjętym w modelu założeniem możliwości „wyleczenia” pacjenta, a tym samym stopniowego zmniejszania się ryzyka zgonu w miarę upływu czasu.

Dalsza analiza funkcji hazardu wykazała, że krzywa hazardu dla rozkładu log-normalnego (praktycznie pokrywająca się z rozkładem uogólnionym gamma) przecina wartość hazardu

śmiertelności populacyjnej około 60. miesiąca, co jest zgodne z przyjętym punktem przejścia do stanu „wyleczenia”. W związku z tym, log-normalny rozkład przeżycia został przyjęty jako podstawowy model ekstrapolacyjny w analizie podstawowej. Na potrzeby analiz wrażliwości uwzględniono również rozkład wykładniczy, jako podejście konserwatywne

2.7.5 Prawdopodobieństwo przejść ze stanu progresji do zgonu

W modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące śmiertelności z podgrup pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badań CheckMate-77T oraz CheckMate-816 (stadium II-IIIa) w celu oszacowania przeżywalności pacjentów po progresji choroby (ang. *progressive disease*, PD). Na potrzeby modelu dane z obu badań zostały połączone - zarówno pomiędzy badaniami, jak i w ramach każdego z badań pomiędzy ramionami leczenia. Takie podejście jest uzasadnione ze względu na podobieństwo charakterystyki pacjentów po progresji choroby w badaniach CheckMate-77T i CheckMate-816.

Główną zaletą połączenia danych jest zwiększenie liczby pacjentów oraz zdarzeń, co umożliwia bardziej wiarygodne ekstrapolacje w modelu w porównaniu do analizy opartej wyłącznie na danych z badania CheckMate-77T. Wpływ zastosowania wyłącznie danych z badania CheckMate-77T - w porównaniu do analizy opartej na danych łączonych z badań CheckMate-816 i CheckMate-77T - został oceniony w ramach analizy scenariuszowej.

Ze względu na podobieństwo charakterystyki pacjentów po progresji choroby pomiędzy badaniami CheckMate-77T oraz CheckMate-816 zdecydowano się na połączenie danych z obu badań w analizie śmiertelności dla pacjentów, u których doszło do progresji choroby. Analiza objęła wszystkie ramiona terapeutyczne oraz podgrupę pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

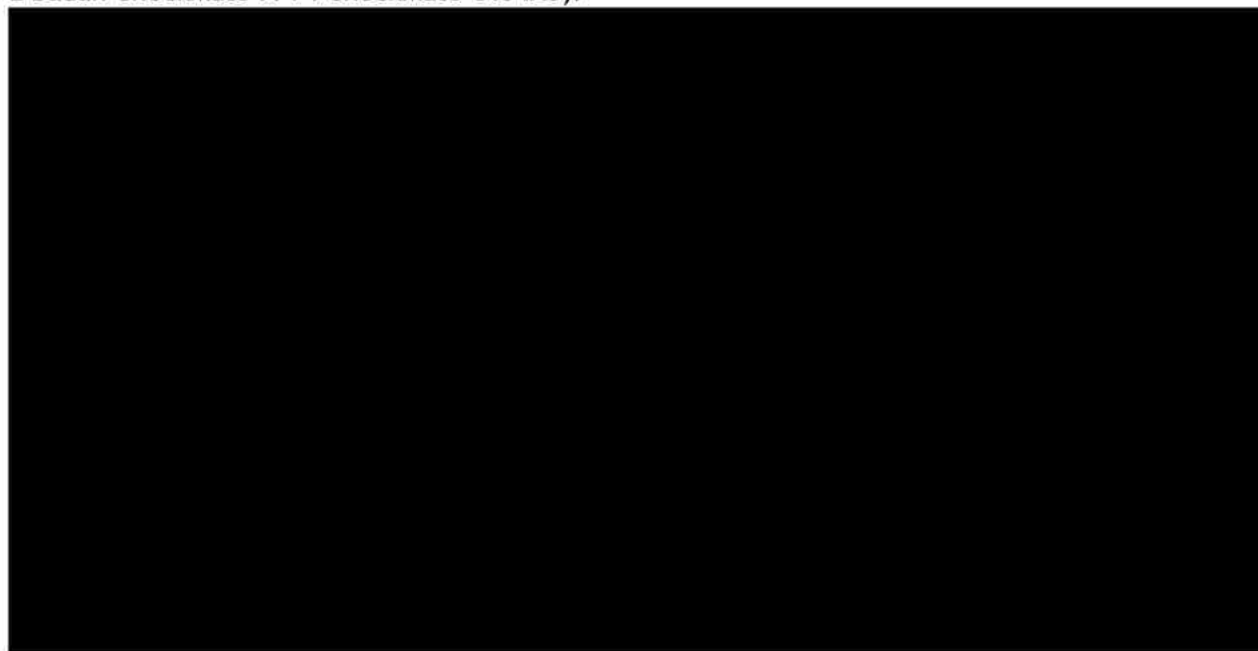
W Tab. 7 przedstawiono statystyki dopasowania (AIC i BIC) dla różnych rozkładów zastosowanych do ekstrapolacji przeżycia po progresji choroby, opartych na danych łączonych z obu badań. Najlepsze dopasowanie uzyskano dla rozkładu Gompertza, natomiast rozkład log-logistyczny zajął drugie miejsce. Różnice pomiędzy dopasowaniami były jednak stosunkowo niewielkie - maksymalna różnica pomiędzy najlepszym a najgorszym modelem wyniosła około 8 punktów w obu kryteriach (AIC i BIC).

Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone).

Model	AIC	BIC
Wykładniczy	732,4	732,4
Weibulla	729,5	729,5
<u>Gompertza</u>	726,0	726,0
<u>Log-logistyczny</u>	726,7	726,7
Log-normalny	732,7	732,7
Gamma	730,4	730,4
Uogólniony gamma	730,3	730,3

Wizualna ocena dopasowania krzywych obserwowanych i predykcyjnych (Ryc. 8) wskazała na podobne dopasowanie rozkładów w ciągu pierwszych 5 lat ekstrapolacji. Do około 30. miesiąca wszystkie rozkłady przebiegały blisko siebie, po czym zaczęły się stopniowo rozchodzić.

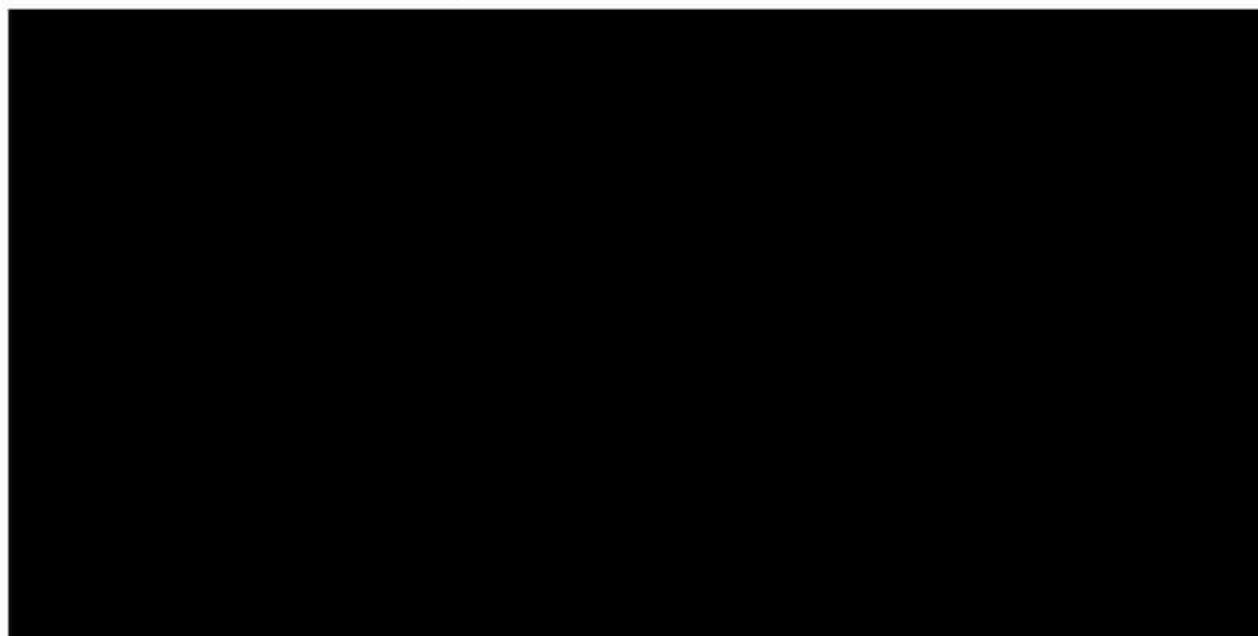
Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone z badań CheckMate 77T i CheckMate-816 IA3).



Długoterminowe projekcje (Ryc. 9) wskazały zróżnicowanie przewidywań przeżycia. Najbardziej optymistycznym był rozkład Gompertza, według którego

Rozkłady log-normalny i log-logistyczny przewidyują przeżycie na poziomie

Ryc. 9. Długoterminowa ekstrapolacja przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone z badań CheckMate 77T i CheckMate-816 IA3).



W celu oceny wiarygodności ekstrapolacji przeżycia po progresji choroby (PD), wyniki modelu zostały porównane z danymi pochodzącymi ze źródeł zewnętrznych. Nie zidentyfikowano jednak źródła, które bezpośrednio odwzorowywałoby populację pacjentów z podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate-77T. Dlatego jako punkt odniesienia wykorzystano dane z badań obejmujących populacje porównywalne do pacjentów po progresji w badaniu CheckMate-77T.

Zidentyfikowano badania kliniczne obejmujące pacjentów po progresji choroby, które posłużyły do konstrukcji złożonej (kompozytowej) krzywej przeżycia, odzwierciedlającej zróżnicowaną charakterystykę kliniczną tej kohorty. W analizie wykorzystano następujące źródła danych:

- Ramię placebo z badania PACIFIC (podgrupa PD-L1 $\geq 1\%$) - badanie durwalumabu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP (odpowiadające pacjentom z nawrotem miejscowym). Dane dotyczące przeżycia były dostępne dla podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$.
- Badania KEYNOTE-189 i KEYNOTE-407 (podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$) - oceniające skuteczność schematu pembrolizumab + chemioterapia (CT) u pacjentów z rozsianym NDRP (odpowiadające pacjentom z przerzutami odległymi). Wybór tych badań wynikał z ich reprezentatywności dla skuteczności immunoterapii oraz dostępności danych przeżycia w odpowiednich podgrupach PD-L1.
 - Badanie KEYNOTE-189 obejmowało pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem gruczołowym (NSQ),
 - Z kolei badanie KEYNOTE-407 - pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (SQ).

W celu odzwierciedlenia struktury populacji po progresji choroby, dane z badań KEYNOTE-189 oraz KEYNOTE-407 zostały połączone w proporcjach odpowiadających rozkładowi histologicznemu obserwowanemu w badaniu CheckMate-816 (47% nowotwór gruczołowy [NSQ], 53% rak płaskonabłonkowy [SQ]). Dodatkowo, w obrębie każdego z badań zastosowano

ważenie krzywych przeżycia dla ramion z pembrolizumabem + chemioterapią oraz samą chemioterapią, zgodnie z ich udziałem w wycenie kosztów w stanie zdrowia po progresji (PD), tj. 52% dla pembrolizumab + CT oraz 48% dla CT. Proporcje te zostały przyjęte na podstawie danych dotyczących rozkładu stosowanych terapii po progresji w populacji badania CheckMate-816.

W celu odzwierciedlenia klinicznego podziału zdarzeń progresji na nawroty miejscowe (LR) oraz przerzuty odległe (DM), skumulowane krzywe przeżycia z badań PACIFIC (odpowiadające LR) i KEYNOTE (odpowiadające DM) zostały połączone z zastosowaniem wag wynikających z rozkładu typów progresji zaobserwowanego w CheckMate-816 [REDACTED]

Porównanie z krzywą kompozytową opartą na danych zewnętrznych zwiększa wiarygodność ekstrapolacji opartych na danych łączonych z badań CheckMate-77T i CheckMate-816. Krzywa łączona wykazywała bardzo dobrą zgodność z empirycznymi krzywymi Kaplana-Meiera z tych badań, co potwierdza trafność przyjętych założeń modelowania.

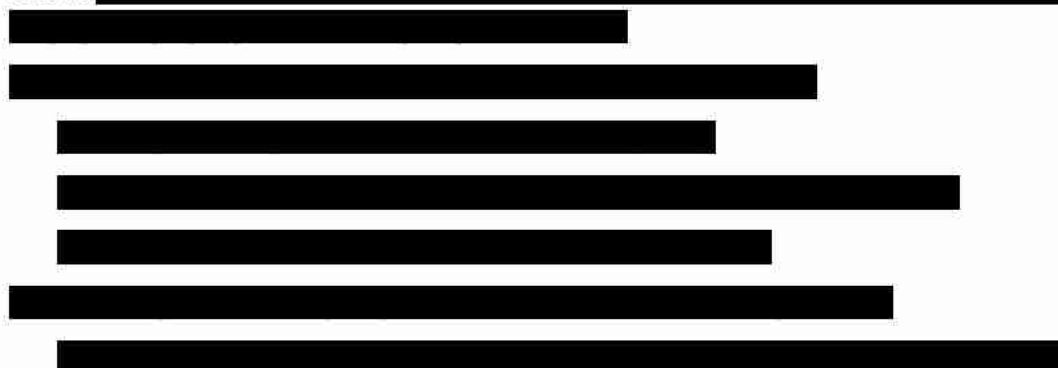
Połączenie danych z podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ w badaniu CheckMate-77T oraz podgrupy PD-L1 $\geq 1\%$ i stadium II-IIIa w CheckMate-816 pozwoliło uzyskać odpowiednią liczbę zdarzeń oraz długość okresu obserwacji, umożliwiając wiarygodne dopasowanie modeli parametrycznych do ekstrapolacji przeżycia. Wszystkie rozważane modele osiągnęły porównywalne wartości wskaźników dopasowania AIC i BIC, co wskazuje na zbliżoną jakość dopasowania statystycznego.

Do analizy podstawowej wybrano rozkład log-logistyczny, który - mimo że nie miał najniższego AIC/BIC - zapewniał najlepsze dopasowanie do danych zewnętrznych. Najniższe wartości AIC/BIC uzyskano dla rozkładu Gompertza, jednak jego długoterminowa projekcja [REDACTED] została uznana za klinicznie nierealistyczną. Z kolei bardziej pesymistyczne modele, takie jak rozkład Weibulla, niedoszacowywały przeżycia i nie były zgodne z zewnętrznymi danymi referencyjnymi. Rozkłady Gompertza i Weibulla zostaną uwzględnione w analizach wrażliwości.

2.7.6 Ocena skuteczności periNivo+neoCT względem periPembro+neoCT w resekcyjnym NDRP

Badanie CheckMate-77T stanowiło podstawowe źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej schematów periNivo+neoCT (terapia okołoperacyjna obejmująca niwolumab oraz chemioterapię neoadjuwantową) oraz neoCT (chemioterapia neoadjuwantowa).

W celu oszacowania skuteczności względnej pozostałych strategii terapeutycznych tj. periPembro+neoCT, nieuwzględnionych bezpośrednio w badaniu CheckMate-77T, przeprowadzono [REDACTED]



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

[Redacted content]

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

2.7.7 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) mogą znacząco wpływać zarówno na całkowite koszty związane z leczeniem, jak i na jakość życia pacjentów.

Do modelu ekonomicznego włączono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4., związanych z leczeniem, pochodzące z następujących źródeł:

- dla schematów periNivo+neoCT oraz neoCT - dane z populacji ITT badania CheckMate-77T,
- dla schematu periPembro+neoCT - na podstawie populacji ITT z badania KEYNOTE-671.

Z uwagi na brak dowodów wskazujących, iż status ekspresji PD-L1 (TPS) stanowi czynnik prognostyczny dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych, we wszystkich przypadkach zastosowano dane pochodzące z populacji ITT poszczególnych badań.

Zdarzenia niepożądane 1.-2. stopnia nasilenia zostały wyłączone z analizy, ponieważ uznaje się, że ich wpływ na koszty opieki zdrowotnej oraz jakość życia pacjentów jest marginalny (zazwyczaj są one łatwe do samodzielnego zarządzania, np. przy użyciu leków dostępnych bez recepty). W przeciwieństwie do tego, zdarzenia niepożądane stopnia 3.-4. zazwyczaj wymagają leczenia szpitalnego, co wiąże się z istotnymi kosztami.

Do modelu ekonomicznego włączono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion porównywanego badania. W przypadku badania CheckMate-77T kryterium to spełniły jedynie neutropenia oraz obniżony poziom neutrofili, które zostały połączone w jedną kategorię - „neutropenia/obniżony poziom neutrofili”.

Do modelu włączono również następujące zdarzenia niepożądane:

- niedokrwistość,
- leukopenia/obniżony poziom leukocytów,
- małopłytkowość/obniżony poziom płytek krwi,
- zmęczenie lub osłabienie,
- nudności i/lub wymioty,
- gorączka neutropeniczna.

Wiele z kategorii zdarzeń niepożądanych obejmowało połączone terminy, m.in.:

- Neutropenia/obniżony poziom neutrofili - obejmuje zarówno neutropenię, jak i spadek liczby neutrofili,
- Leukopenia/obniżony poziom leukocytów - obejmuje leukopenię oraz spadek liczby leukocytów,
- Małopłytkowość/obniżony poziom płytek krwi - obejmuje małopłytkowość i spadek liczby płytek,
- Zmęczenie lub osłabienie - obejmuje zmęczenie i osłabienie,
- Nudności i/lub wymioty - obejmuje nudności, wymioty lub oba objawy jednocześnie.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (stopień 3. i 4.) dla schematów periNivo+neoCT oraz neoCT zostały pozyskane z raportu końcowego badania (CSR) CheckMate-77T. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych były na ogół zbliżone między obiema grupami terapeutycznymi.

Analizie w modelu poddano wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem bieżącą linią terapii. Zdarzenia niepożądane powiązane z kolejnymi liniami leczenia nie zostały uwzględnione w modelu.

Wpływ zdarzeń niepożądanych w modelu został odzwierciedlony przede wszystkim poprzez koszty związane z ich leczeniem. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że zdarzenia niepożądane mają także wpływ na jakość życia pacjentów - zastosowano dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem danego zdarzenia. Model umożliwia także przeprowadzenie analizy scenariuszowej, w której dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi nie są uwzględniane. Takie podejście przetestowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Tab. 10. Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia nasilenia związanych z leczeniem (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).

Zdarzenie niepożądane	periNivo+neoCT	neoCT	periPembro+neoCT
Niedokrwistość	3,5%	3,5%	7,3%
Neutropenia/spadek liczby neutrofili	13,2%	12,2%	20,7%
Leukopenia/spadek liczby leukocytów	5,7%	1,7%	5,3%
Małopłytkowość/spadek liczby płytek	1,3%	1,3%	5,1%
Zmęczenie lub osłabienie	2,6%	1,7%	2,5%
Nudności i/lub wymioty	1,8%	1,7%	3,0%
Gorączka neutropeniczna	1,8%	0,4%	0,0%

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.2 Koszty Opdivo®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza, w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45)”. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2025).

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z 17 czerwca 2025 r. (Obwieszczenie MZ) niwolumab jest refundowany w ramach grupy limitowej „1144.0, Niwolumab” w ośmiu programach lekowych:

- B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”,
- B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”,
- B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)”,
- B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- B.77 „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”,
- B.141.FM „Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej niwolumabu.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Opdivo®:

- 1 fiolka 10 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml,
- 1 fiolka 4 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml.

Wnioskowana cena zbytu netto niwolumabu Opdivo® wynosi 5915,61 PLN i 2366,24 PLN, odpowiednio dla obu dawek (Tab. 11).

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), zobowiązując się do sprzedaży leku Opdivo® w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i 1 fiol. po 4 ml. Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 11.

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

Tab. 11. Koszty niwolumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka niwolumabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	5915,61	6270,55	6772,19	6772,18	bezpłatny	100	67,72
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	2366,24	2508,21	2708,87	2708,87	bezpłatny	40	67,72
Z RSS							
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	-	■	■	■	■	■	■
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	-	■	■	■	■	■	■

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle w fazie leczenia neoadjuwantowego, a następnie leczenie adjuwantowe niwolumabem w dawce 480 mg w monoterapii co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli (ChPL Opdivo). Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%.

Koszty leczenia neoadjuwantowego niwolumabem są uwzględniane proporcjonalnie do przewidywanego odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego CheckMate-77T. Szczegółowe wartości odsetków przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia niwolumabem (CheckMate-77T, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Numer cyklu leczenia	Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia neoadjuwantowego
1 (neoadj.)	██████
2 (neoadj.)	██████
3 (neoadj.)	██████
4 (neoadj.)	██████

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia periNivo+neoCT mogą kontynuować leczenie immunoterapią po zabiegu chirurgicznym. Wycena kosztów związanych z leczeniem pooperacyjnym (adjuwantowym) opiera się na trzech kluczowych parametrach:

1. Procentowym udziale pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe,
2. Okresie pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego,
3. Czasie trwania terapii adjuwantowej, uwzględniając medianę czasu leczenia oraz maksymalny dopuszczalny okres stosowania immunoterapii.

Wszystkie trzy parametry zostały zestawione w Tab. 13.

Tab. 13. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego niwolumabem†.

Parametr	periNivo+neoCT
% pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe po operacji	██████
Opóźnienie między operacją a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego*	██████
Mediana liczby cykli leczenia**	13
Maksymalna liczba cykli leczenia	13

* Zaokrąglone do najbliższej całkowitej liczby cykli modelu

** W analizie podstawowej czas podawania niwolumabu po operacji jest określany na podstawie krzywej przeżycia (KM) leczenia z badania CheckMate-77T

† dane z pierwszej analizy pośredniej z badania CheckMate-77T

Model uwzględnia modyfikację kosztów leczenia adjuwantowego poprzez zastosowanie dwóch kluczowych czynników. Po pierwsze, koszty immunoterapii adjuwantowej są przypisywane wyłącznie pacjentom kontynuującym leczenie, a ich naliczanie rozpoczyna się zgodnie z określonym okresem pooperacyjnym tj. dla pacjentów z ramienia periNivo+neoCT koszty adjuwantowego niwolumabu są uwzględniane dla [REDACTED]. Po drugie, model uwzględnia rozkład przerywania terapii w czasie, który w analizie podstawowej dla periNivo+neoCT opiera się na krzywej Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia, wyznaczonej dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T (Ryc. 10). W związku z faktem, iż czas obserwacji w badaniu przekraczał maksymalny dopuszczalny czas terapii (13 cykli 3-tygodniowych), nie było konieczne stosowanie ekstrapolacji tej krzywej.

Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia adjuwantowego immunoterapią (w ramach schematu okołooperacyjnego).



2.8.2.1 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową jako leczenie neoadjuwantowe. Technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji także obejmują leczenie chemioterapią tj. pembrolizumab skojarzony z chemioterapią dwulekową jako leczenie neoadjuwantowe oraz sama chemioterapia neoadjuwantowa jako komparator dodatkowy. Zgodnie z protokołem badań CheckMate-77T, KEYNOTE-671 [REDACTED] w skład chemioterapii dwulekowej wchodzi połączenia cisplatyny, pemetreksedu, gemcytabiny, winorelbiny, docetakselu, karboplatyny, paklitakselu. Koszty NFZ za mg powyższych substancji czynnych zamieszczono w Tab. 18.

Udział poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym w ramach schematów periNIVO+neoCT i periPembro+neoCT oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych CheckMate-77T oraz KEYNOTE-671, odpowiednio dla niwolumabu i pembrolizumabu. (Tab. 14). Koszty leczenia w fazie neoadjuwantowej zostały uwzględnione

proporcjonalnie do odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, zgodnie z danymi pochodzącymi z odpowiednich badań klinicznych. Szczegółowe wartości przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 14. Udział schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym w ramach schematów periNIVO+neoCT i periPembro+neoCT (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).

Schemat chemioterapii	periNIVO+neoCT	periPembro+neoCT
Cisplatyna + pemetreksed	22,0%	56,9%
Cisplatyna + gemcytabina	0,0%	43,1%
Cisplatyna + winorelbina	0,0%	0,0%
Cisplatyna + docetaksel	4,4%	0,0%
Karboplatyna + paklitaksel	49,8%	0,0%
Karboplatyna + pemetreksed	23,8%	0,0%
Karboplatyna + gemcytabina	0,0%	0,0%
Karboplatyna + winorelbina	0,0%	0,0%
Karboplatyna + docetaksel	0,0%	0,0%

Tab. 15. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią neoadjuwantową w poszczególnych cyklach w ramach schematów periNIVO+neoCT i periPembro+neoCT (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).

Numer cyklu leczenia	periNIVO+neoCT	periPembro+neoCT
1 (neoadj.)	██████	██████
2 (neoadj.)	██████	██████
3 (neoadj.)	██████	██████
4 (neoadj.)	██████	██████

██
 ██
 ██
 ██

Pacjenci otrzymujący chemioterapię neoadjuwantową (neoCT) byli leczeni maksymalnie przez cztery cykle, zgodnie z protokołem badania CheckMate-77T. Koszty leczenia w fazie neoadjuwantowej zostały uwzględnione proporcjonalnie do odsetka pacjentów otrzymujących chemioterapię w poszczególnych cyklach. Odsetki pacjentów otrzymujących leczenie w poszczególnych cyklach oszacowano na podstawie danych z badania CheckMate-77T (Tab. 17). W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji choroby przed zakończeniem pełnego schematu leczenia, koszty leczenia neoadjuwantowego były uwzględniane do momentu progresji.

██	██
██	██
██	██

Tab. 17. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią neoadjuwantową w ramach schematu neoCT (CheckMate-77T).

Numer cyklu leczenia	neoCT
1 (neoadj.)	
2 (neoadj.)	
3 (neoadj.)	
4 (neoadj.)	

Leki uwzględniane w ramach schematów leczenia w chemioterapii neoadjuwantowej są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Dawkowanie niektórych leków podawanych dożylnie zależy od powierzchni ciała pacjenta (BSA). W modelu zastosowano średnią wartość BSA wynoszącą 1,70 m², zgodnie z założoną średnią dla populacji polskiej.

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2025 za danymi dla maja 2025 r. (DGL 2025). W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawki na poziomie 100%.

Tab. 18. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Maksymalna liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
Karboplatyna	900 mg	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,25	DGL 2025
Cisplatyna	75 mg/m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,61	
Paklitaksel	175 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,39	
Gemcytabina	1250 mg/ m ² pc.	Dożylnie	2 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,06	
Pemetreksed	500 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	0,43	
Docetaksel	75 mg/ m ² pc.	Dożylnie	1 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	1,05	
Winorelbina	25 mg/ m ² pc.	Dożylnie	2 x na 3 tyg.	100%	4 cykle do czasu operacji	2,10	

2.8.2.2 Koszty Keytruda®

Koszty pembrolizumabu uzyskano na podstawie ostatnich dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ pembrolizumab (Keytruda®) refundowany jest w jednym opakowaniu 1 fiol. 4 ml, w ramach dziesięciu programów lekowych (B.4.; B.6.; B.9.FM; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.141.FM.; B.148.; B.159.) (MZ 2025).

Średni koszt za mg pembrolizumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za 2024 rok oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2024 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2024). Do oszacowania liczby rozliczonych mg pembrolizumabu wykorzystano dane z dziewięciu programów lekowych, w których jest on refundowany (refundacja pembrolizumabu w ramach programu lekowego B.141.FM rozpoczęła się 1 lipca 2025 roku, w związku z czym dane dotyczące 2024 roku nie uwzględniają pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach tego programu lekowego) (Tab. 19). Średni koszt NFZ za mg pembrolizumabu oszacowano w Tab. 20.

Tab. 19. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.4.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka jelita grubego	463 123
B.6.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	6 926 727
B.9.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka piersi	3 536 780
B.10.	Leki w programie lekowym - leczenie pacjentów z rakiem nerki	836 316
B.52.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi	818 176
B.58.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka	178 393
B.59.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	1 401 330
B.148.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka endometrium	4 400
B.159.	Leki w programie lekowym - leczenie chorych na raka szyjki macicy	95 065
SUMA		14 260 310,36

Tab. 20. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2024).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2024 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
14 260 310,36	942 187 036,51	66,07

Zgodnie z ChPL w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym Keytruda® w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego Keytruda® stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Keytruda® w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (ChPL Keytruda). Założona w modelu średnia intensywność dawki jest równa 100%.

Koszty leczenia neoadjuwantowego pembrolizumabem są uwzględniane proporcjonalnie do przewidywanego odsetka pacjentów otrzymujących terapię w poszczególnych cyklach, na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego KEYNOTE-671. Szczegółowe wartości odsetków przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia pembrolizumabem (KEYNOTE-671, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).

Numer cyklu leczenia	Proporcje pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia neoadjuwantowego
1 (neoadj.)	██████
2 (neoadj.)	██████
3 (neoadj.)	██████
4 (neoadj.)	██████

Pacjenci zakwalifikowani do leczenia periPembro+neoCT mogą kontynuować leczenie immunoterapią po zabiegu chirurgicznym. Wycena kosztów związanych z leczeniem pooperacyjnym (adjuwantowym) opiera się na trzech kluczowych parametrach:

1. Procentowym udziale pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe,
2. Okresie pomiędzy zabiegiem chirurgicznym a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego,
3. Czasie trwania terapii adjuwantowej, uwzględniającym medianę czasu leczenia oraz maksymalny dopuszczalny okres stosowania immunoterapii.

Wszystkie trzy parametry zostały zestawione w Tab. 22.

Tab. 22. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego pembrolizumabem.

Parametr	periPembro+neoCT
% pacjentów kontynuujących leczenie adjuwantowe po operacji	██████
Opóźnienie między operacją a rozpoczęciem leczenia adjuwantowego*	██████
Mediana liczby cykli leczenia**	13

Maksymalna liczba cykli leczenia	13
----------------------------------	----

* Zaokrąglone do najbliższej całkowitej liczby cykli modelu

Model ekonomiczny, podobnie jak w przypadku niwolumabu, uwzględnia modyfikację kosztów leczenia adjuwantowego pembrolizumabem poprzez zastosowanie dwóch kluczowych czynników. Po pierwsze, koszty immunoterapii adjuwantowej są przypisywane wyłącznie pacjentom kontynuującym leczenie, a ich naliczanie rozpoczyna się zgodnie z określonym okresem pooperacyjnym tj. dla pacjentów z ramienia periPembro+neoCT koszty adjuwantowego pembrolizumabu są uwzględniane dla [REDACTED]

[REDACTED] Po drugie, model uwzględnia rozkład przerywania terapii w czasie, który w analizie podstawowej dla periNivo+neoCT opiera się na krzywej Kaplana-Meiera czasu do zakończenia leczenia, wyznaczonej dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T (Ryc. 10). W przypadku terapii periPembro+neoCT, tempo przerywania leczenia oszacowano na podstawie mediany liczby podanych dawek w badaniu KEYNOTE-671.

2.8.3 Koszty podania

2.8.3.1 Koszty podania immunoterapii z chemioterapią neoadjuwantową

Podanie leku Opdivo® w skojarzeniu z chemioterapią odbywa się w 1. dniu cyklu leczenia (cykl 21-dniowy). W przypadku, gdy chemioterapia jest podawana raz w cyklu, całkowity koszt podania ogranicza się do kosztu podania immunoterapii w ramach programu lekowego, ponieważ oba leki są podawane tego samego dnia. W sytuacji, gdy chemioterapia (gemcytabina lub winorelbina) jest podawana dwukrotnie w trakcie cyklu (drugi raz bez immunoterapii), koszt podania naliczany jest dwukrotnie na cykl.

Analogiczny schemat podania i rozliczeń dotyczy leku Keytruda® stosowanego w ramach terapii skojarzonej z chemioterapią.

Podania obu terapii rozliczane są w ramach świadczenia: „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 23.

Tab. 23. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 20/2025/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie programu lekowego - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka płucnej; por. Tab. 82, aneks 7.4

2.8.3.2 Koszty podania chemioterapii neoadjuwantowej

Na potrzeby oszacowania kosztu podania chemioterapii neoadjuwantowej niezwiązanej z programem lekowym, przyjęto koszt świadczenia „Hospitalizacja jednodniowa związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Wszystkie substancje czynne zawarte w analizowanych schematach chemioterapii znajdują się w części A katalogu leków (Zarządzenie Nr 11/2025/DGL ujedn.).

Zgodnie z przyjętym schematem dawkowania, podanie chemioterapii odbywa się w ciągu jednego lub dwóch dni cyklu - w zależności od zastosowanego schematu (gemcytabina lub winorelbina podawane są dwukrotnie). Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 24.

Tab. 24. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 11/2025/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	690,30

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego :chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym; por. Tab. 83, aneks 7.4

2.8.4 Koszty operacji

Koszty leczenia chirurgicznego w modelu zostały oszacowane na podstawie odsetka pacjentów kwalifikujących się do resekcji chirurgicznej oraz kosztu operacji.

W odniesieniu do poszczególnych strategii terapeutycznych, odsetek pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu został określony na podstawie danych z odpowiednich badań klinicznych: dla periNivo+neoCT oraz neoCT wykorzystano dane z badania CheckMate-77T, natomiast dla periPembro+neoCT - dane z badania KEYNOTE-671. Z uwagi na brak związku między ekspresją PD-L1 a techniczną wykonalnością zabiegu chirurgicznego, dane dotyczące operacji w modelu oparto na danych z populacji ITT. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej przedstawiono w Tab. 25.

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: D01 (Złożone zabiegi klatki piersiowej) i D02 (Kompleksowe zabiegi klatki piersiowej), pominięto grupę D03 (Duże zabiegi klatki piersiowej), ponieważ zgodnie z jej charakterystyką, nie obejmuje procedur typowych dla resekcji płuca, np. lobektomii. Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji w 2023 roku wg statystyk JGP (NFZ 2023). Oszacowanie zestawiono w Tab. 26.

Tab. 25. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej.

Schemat leczenia	Odsetek oddanych operacji	Źródło
periNivo+neoCT	77,7%	CheckMate-77T ITT
neoCT	76,7%	
periPembro+neoCT	82,1%	KEYNOTE-671

Tab. 26. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2023).

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Udział w hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
D01 ZŁOŻONE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ	4665	38%	47 200,66
D02 KOMPLEKSOWE ZABIEGI KLATKI PIERSIOWEJ	7562	62%	37 572,49
Średnia			41 245,95

2.8.5 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia różnicowane są w modelu w zależności od stanu zdrowia pacjenta - przed progresją i po progresji choroby. W okresie przed progresją uwzględniono odrębne koszty monitorowania dla leczenia w ramach programu lekowego immunoterapią (niwolumab, pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, leczenia adjuwantowego oraz leczenia wyłącznie chemioterapią neoadjuwantową poza programem lekowym. Po progresji część pacjentów będzie leczona w ramach kolejnych linii leczenia, zaś część pacjentów nie będzie kwalifikować się do leczenia.

2.8.5.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o objęcie niwolumabu refundacją w ramach obowiązującego programu lekowego B.6: „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w modelu ekonomicznym przyjęto, że koszty monitorowania pacjentów zakwalifikowanych do leczenia w programie odpowiadają wysokości ryczałtu za diagnostykę w programie B.6. Analogiczne założenie przyjęto dla pacjentów otrzymujących pembrolizumab. Oszacowanie tych kosztów przedstawiono w Tab. 27.

Z uwagi na fakt, że w rozliczeniach świadczeń w ramach programu lekowego B.6 nie uwzględnia się osobno kosztów kwalifikacji do programu ani oceny skuteczności terapii, w modelu również dla oszacowania kosztów leczenia immunoterapią nie uwzględniono kosztów związanych z kwalifikacją do programu lekowego.

Tab. 27. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00 zł	6950,79

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej; por.

Tab. 82, aneks 7.4

2.8.5.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią neoadjuwantową

Monitorowanie leczenia chemioterapią realizowane jest w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 28). Zgodnie z obowiązującym zarządzeniem (Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.), ocena ta może być przeprowadzana nie częściej niż raz

w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W modelu ekonomicznym przyjęto konserwatywne założenie, że monitorowanie odbywa się co trzy miesiące.

Tab. 28. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	482,93

Przy założeniu 1 punkt =1,79 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii; por. Tab. 84, aneks 7.4

2.8.5.3 Monitorowanie po progresji

W ramach kosztów monitorowania leczenia brano pod uwagę koszty związane z wizytami specjalistycznymi.

W modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że wizyty specjalistyczne będą odbywały się co 1 miesiąc (12 wizyt w roku), przy czym długość monitorowania po progresji przyjęto na jeden rok. Oszacowanie kosztu wizyty specjalistycznej przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	79,38

Przy założeniu 1 punkt =1,80 zł (jest to wycena punktu dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii por. Tab. 85, aneks 7.4

2.8.5.4 Zużycie zasobów

Koszty zużycia zasobów medycznych w modelu są naliczane w zależności od stanu klinicznego pacjenta (stan wolny od progresji [EF] vs. stan po progresji [PD]) oraz rodzaju stosowanego leczenia - tj. czy pacjent otrzymuje terapię w ramach programu lekowego (PL), czy poza nim.

Dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego (periNivo+neoCT lub peri-Pembro+neoCT), w stanie EF nie są naliczane dodatkowe koszty zużycia zasobów, ponieważ są one uwzględnione w ryczałcie przypisanym do świadczenia w programie lekowym. Z kolei dla pacjentów otrzymujących jedynie chemioterapię (neoCT, poza programem lekowym), koszty te są uwzględniane zgodnie z częstością wykorzystania zasobów określoną [REDACTED]

W stanie po progresji choroby (PD), koszty zużycia zasobów są naliczane dla wszystkich pacjentów, niezależnie od wcześniejszego schematu leczenia. Wynika to z faktu, że w przypadku progresji pacjenci wyłączani są z programu lekowego, a ich dalsza opieka wymaga osobnego finansowania w ramach standardowej ścieżki opieki zdrowotnej.

Category	Sub-category	Value
Category 1	Sub-category 1.1	Value 1.1
	Sub-category 1.2	Value 1.2
	Sub-category 1.3	Value 1.3
	Sub-category 1.4	Value 1.4
	Sub-category 1.5	Value 1.5
	Sub-category 1.6	Value 1.6
	Sub-category 1.7	Value 1.7
Category 2	Sub-category 2.1	Value 2.1
	Sub-category 2.2	Value 2.2
	Sub-category 2.3	Value 2.3
	Sub-category 2.4	Value 2.4
	Sub-category 2.5	Value 2.5
	Sub-category 2.6	Value 2.6
	Sub-category 2.7	Value 2.7
Category 3	Sub-category 3.1	Value 3.1
	Sub-category 3.2	Value 3.2
	Sub-category 3.3	Value 3.3
	Sub-category 3.4	Value 3.4
	Sub-category 3.5	Value 3.5
	Sub-category 3.6	Value 3.6
	Sub-category 3.7	Value 3.7

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[illegible]

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

[illegible]

2.8.6 Koszty kolejnych linii leczenia

W modelu ekonomicznym, w momencie przejścia pacjenta do stanu po progresji choroby (PD), przypisuje się jednorazowy koszt, odzwierciedlający średnie wydatki związane z leczeniem stosowanym w tej fazie choroby. Koszt ten obejmuje skumulowane nakłady związane z potencjalnie realizowanymi liniami terapeutycznymi, tj.:

- leczeniem nawrotu miejscowego (LR),
- leczeniem przerzutów odległych w pierwszej linii (1L DM),
- leczeniem przerzutów odległych w drugiej linii (2L DM).

Wycena kosztów została dostosowana do struktury populacji w stanie PD, z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których obserwowano początkową progresję w postaci LR lub DM, odsetka chorych z LR, u których nastąpiła dalsza progresja do DM, a także odsetka pacjentów, którzy po otrzymaniu terapii 1L DM kontynuowali leczenie w ramach drugiej linii (2L DM).

Rozkłady typów pierwszej progresji choroby dla wszystkich ramion leczenia uwzględnionych w modelu oparto na danych z badania CheckMate-816, dla podgrupy odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu EMA (pacjenci z NDRP w stopniu zaawansowania IIA-IIIa oraz ekspresją PD-L1 TPS $\geq 1\%$). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 37. Zastosowanie danych z badania CheckMate-816, zamiast danych z badania CheckMate-77T, wynikało z większej kompletności informacji - w szczególności klasyfikacja typów progresji była istotnie bardziej szczegółowa, a odsetek przypadków oznaczonych jako „niezgłoszone” znacznie niższy niż w CheckMate-77T, co zwiększa wiarygodność i użyteczność tych danych w analizie ekonomicznej.

Rozkład typów pierwszej progresji choroby zaobserwowany dla ramienia neoNivo+CT w badaniu CheckMate-816 został przyjęty jako reprezentatywny dla strategii leczenia periNivo+neoCT oraz periPembro+neoCT w modelu.

Tab. 37. Rozkład pacjentów z progresją choroby według typu początkowej progresji.

Schemat leczenia	% pacjentów z nawrotem miejscowym (LR)	% pacjentów z przerzutami odległymi (DM)	Źródło
periNivo+neoCT	66,7%	33,3%	Założono takie samo jak dla neoNivo+CT z badania CheckMate-816, PD-L1 $\geq 1\%$, podgrupa stadium II-IIIa (3. analiza pośrednia)

neoCT	61,8%	38,2%	Badanie CheckMate-816, PD-L1 $\geq 1\%$, podgrupa w stadium II-IIIa (3. analiza pośrednia)
periPembro+neoCT	66,7%	33,3%	Założono takie samo jak dla peri-Nivo+neoCT

U pacjentów, u których początkowa progresja choroby miała charakter miejscowy (LR), może dojść do wtórnej progresji w postaci przerzutów odległych (DM). Oszacowanie odsetka chorych doświadczających takiej wtórnej progresji nie było możliwe na podstawie danych z badania CheckMate-77T, ponieważ rejestracja zdarzeń progresji w tym badaniu ograniczała się wyłącznie do pierwszej progresji.

W związku z tym wykorzystano dane pochodzące z przeglądu systematycznego autorstwa Bowes i wsp. (Bowes 2022), który analizował schematy leczenia oraz przeżycie pacjentów z wczesnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Autorzy oszacowali, że średnio 55,7% pacjentów z nawrotem miejscowym doświadcza dalszej progresji choroby w postaci przerzutów odległych (wartość ta stanowi średnią z czterech analizowanych badań, w których zakres wyników wynosił od 35% do 72%).

W oparciu o badanie Bowes 2022, w modelu przyjęto wartość 55,7% jako szacunkowy odsetek pacjentów z LR, u których dochodzi do wtórnej progresji do DM. W kolejnych sekcjach przedstawiono szczegółowe założenia modelu oraz przyjęte wartości parametrów służących do oszacowania kosztów leczenia pacjentów z nawrotem miejscowym (LR) oraz z przerzutami odległymi (DM).

2.8.6.1 Koszt leczenia w stanie miejscowego nawrotu

W celu oszacowania kosztów leczenia pacjentów z nawrotem miejscowym (LR) przyjęto podejście, które uwzględnia różne możliwe metody terapeutyczne. Założono, że pacjenci mogą być leczeni jedną z trzech form leczenia: chemioterapią, radioterapią i/lub zabiegiem chirurgicznym. Koszty zostały obliczone jako średnia ważona, odzwierciedlająca odsetek pacjentów, którzy otrzymują każdą z tych form leczenia.

2.8.6.1.1 Koszty chemioterapii

Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie schematu leczenia obejmującego skojarzenie cisplatyny i pemetreksedu, przy założeniu podania czterech cykli leczenia. Średni koszt jednostkowy (za 1 mg) substancji czynnych wchodzących w skład zastosowanego schematu

obliczono na podstawie raportu refundacyjnego DGL 2025 za danymi dla maja 2025 r. (DGL 2025). Szczegółowe zestawienie jednostkowych kosztów finansowania przez NFZ dla powyższych substancji czynnych przedstawiono w podrozdziale 2.8.2.1 w Tab. 18.

2.8.6.1.2 Koszty radioterapii

Koszty radioterapii w modelu są uwzględniane wyłącznie w przypadku nawrotu miejscowego/lokoregionalnego choroby (LR), jako jedna z możliwości leczenia. Model zakłada, że część pacjentów z LR otrzyma radioterapię jako leczenie ratujące (samodzielnie lub w skojarzeniu). Odsetek pacjentów otrzymujących radioterapię w tym stanie został oszacowany na podstawie [REDACTED]

W celu oszacowania średniego kosztu radioterapii stosowanej w leczeniu raka płuca zastosowano średnią ważoną kosztów procedur takich jak teleradioterapia, teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D), teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D), teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT) na podstawie liczby pacjentów stosujących te procedury wg statystyk NFZ za 2023 rok. Koszt świadczeń przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 37/2024/DSOZ. Największy udział posiada Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki, co jest zgodne z najnowszymi wytycznymi, m.in. PTOK 2022.

Tab. 39. Udział radioterapii uwzględnionej w modelu (NFZ 2023).

Nazwa procedury	Liczba pacjentów	Udział
Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	2 659	4%
Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	297	0%
Teleradioterapia	10 891	18%
Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	44 899	73%
Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	2 789	5%

Tab. 40. Koszty radioterapii (Zarządzenie 37/2024/DSOZ).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
Hospitalizacje do teleradioterapii			
5.52.01.0001556	Hospitalizacja jednodniowa do teleradioterapii	178	274,12
Teleradioterapia - za cały cykl leczenia			
5.07.01.0000023	Teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D)	11 560	17 802,40
5.07.01.0000022	Teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D)	7 501	11 551,54
5.07.01.0000011	Teleradioterapia	17 468	26 900,72

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389	25 239,06
5.07.01.0000013	"Teleradioterapia 3D - niekoplanarna z monitoringiem tomograficznym (3D-CRT)	14 899	22 944,46
Średni koszt teleradioterapii			25 041,75
Koszt całkowity (teleradioterapia + hospitalizacja do teleradioterapii)			25 315,87

2.8.6.1.3 Koszty operacji

W przypadku leczenia chirurgicznego nawrotu miejscowego przyjęto jednostkowy koszt tożsamy z kosztem pierwotnej resekcji chirurgicznej. Szczegółowe oszacowanie kosztów operacji zostało przedstawione w rozdziale 2.8.4 w Tab. 26.

2.8.6.1.4 Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu

W Tab. 41 zestawiono podsumowanie kosztów zaimplementowanych w ramach leczenia w stanie miejscowego nawrotu choroby.

Tab. 41. Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu.

Rodzaj leczenia	Odsetek pacjentów*	Koszty [zł]
Chemioterapia	■	Tab. 18
Radioterapia	■	Tab. 40
Operacja	■	Tab. 26

2.8.6.2 Koszt leczenia w stanach przerzutów odległych

W modelu ekonomicznym koszty leczenia pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe, zostały zaimplementowane w formie jednorazowego kosztu ponoszonego w momencie przejścia pacjenta do stanu zaawansowanej choroby przerzutowej. ■

■ W analizie uwzględniono również koszty potencjalnego leczenia w drugiej linii terapii.

2.8.6.2.1 Pierwsza linia leczenia przerzutów odległych

Koszty leczenia pacjentów w pierwszej linii terapii po wystąpieniu przerzutów odległych (DM) zostały oszacowane na podstawie przewidywanego udziału poszczególnych schematów terapeutycznych stosowanych w tej populacji chorych.

Zgodnie z obowiązującymi zapisami PL B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pacjenci, którzy raz otrzymali leczenie z zastosowaniem immunoterapii, nie mogą kolejny raz przyjąć tego leczenia. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że w ramach kolejnych linii leczenia pacjenci, którzy w ramach leczenia okołoperacyjnego otrzymali leczenie schematami zawierającymi immunoterapię

(tj. periNivo+neoCT lub periPembro+neoCT), w ramach kolejnych linii nie otrzymują leczenia celowanego, a jedynie dostępne schematy chemioterapii. Dla pacjentów, którzy otrzymywali wyłącznie neoadjuwantową chemioterapię (neoCT), rozkład zastosowania terapii immuno-onkologicznych oraz nie-immuno-onkologicznych po progresji ustalono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] Przyjęte założenia dotyczące rozkładu stosowanych terapii w leczeniu pierwszej linii po progresji do DM zostały przedstawione w Tab. 42.

Tab. 42. Rozkład stosowania terapii immuno-onkologicznych (IO) vs nieimmuno-onkologicznych (non-IO) w pierwszej linii leczenia przerzutu odległego (1L DM).

Schemat leczenia	IO	Non-IO	Źródło
periNivo+neoCT	0%	100%	Założenie zgodne z kryteriami PL B.6
periPembro+neoCT	0%	100%	
neoCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rozkład stosowania schematów immunoterapii w pierwszej linii leczenia po wystąpieniu przerzutów odległych (1L DM) po leczeniu samą chemioterapią neoadjuwantową został określony na podstawie [REDACTED]

[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 przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia immuno-onkologicznego (IO), założono stosowanie schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny. W kontekście pierwszej linii leczenia po wystąpieniu przerzutów odległych, schemat ten obejmuje zastosowanie cisplatyny lub karboplatyny w skojarzeniu z jednym z następujących leków: paklitaksel, gemcytabina, pemetreksed, docetaksel lub winorelbina.

W modelu uwzględniono również fakt, że część pacjentów nie otrzymuje leczenia systemowego po progresji choroby do stadium przerzutowego. W związku z tym w modelu uwzględniono odpowiednią korektę, przypisującą odsetek chorych do najlepszej opieki wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*). Pacjenci zaklasyfikowani do BSC nie generują kosztów związanych z aktywnym leczeniem. [REDACTED]

[REDACTED]

Do oszacowania całkowitych kosztów leczenia dla poszczególnych schematów terapeutycznych w modelu uwzględniono średni czas trwania leczenia oraz częstotliwość podawania danego leku. Średni czas leczenia immunoterapią w pierwszej linii po przerzucie odległym oparto na danych z badań klinicznych dla poszczególnych produktów leczniczych. Dla pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię (bez immunoterapii), założono cztery trzytygodniowe cykle leczenia, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów poszczególnymi schematami terapeutycznymi w 1L DM przedstawiono w [REDACTED].

Category	Sub-category	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10
Category A	Sub-category A1	Item A1.1	Item A1.2	Item A1.3	Item A1.4	Item A1.5	Item A1.6	Item A1.7	Item A1.8	Item A1.9	Item A1.10
	Sub-category A2	Item A2.1	Item A2.2	Item A2.3	Item A2.4	Item A2.5	Item A2.6	Item A2.7	Item A2.8	Item A2.9	Item A2.10
	Sub-category A3	Item A3.1	Item A3.2	Item A3.3	Item A3.4	Item A3.5	Item A3.6	Item A3.7	Item A3.8	Item A3.9	Item A3.10
Category B	Sub-category B1	Item B1.1	Item B1.2	Item B1.3	Item B1.4	Item B1.5	Item B1.6	Item B1.7	Item B1.8	Item B1.9	Item B1.10
	Sub-category B2	Item B2.1	Item B2.2	Item B2.3	Item B2.4	Item B2.5	Item B2.6	Item B2.7	Item B2.8	Item B2.9	Item B2.10
	Sub-category B3	Item B3.1	Item B3.2	Item B3.3	Item B3.4	Item B3.5	Item B3.6	Item B3.7	Item B3.8	Item B3.9	Item B3.10
Category C	Sub-category C1	Item C1.1	Item C1.2	Item C1.3	Item C1.4	Item C1.5	Item C1.6	Item C1.7	Item C1.8	Item C1.9	Item C1.10
	Sub-category C2	Item C2.1	Item C2.2	Item C2.3	Item C2.4	Item C2.5	Item C2.6	Item C2.7	Item C2.8	Item C2.9	Item C2.10
	Sub-category C3	Item C3.1	Item C3.2	Item C3.3	Item C3.4	Item C3.5	Item C3.6	Item C3.7	Item C3.8	Item C3.9	Item C3.10
Category D	Sub-category D1	Item D1.1	Item D1.2	Item D1.3	Item D1.4	Item D1.5	Item D1.6	Item D1.7	Item D1.8	Item D1.9	Item D1.10
	Sub-category D2	Item D2.1	Item D2.2	Item D2.3	Item D2.4	Item D2.5	Item D2.6	Item D2.7	Item D2.8	Item D2.9	Item D2.10
	Sub-category D3	Item D3.1	Item D3.2	Item D3.3	Item D3.4	Item D3.5	Item D3.6	Item D3.7	Item D3.8	Item D3.9	Item D3.10
Category E	Sub-category E1	Item E1.1	Item E1.2	Item E1.3	Item E1.4	Item E1.5	Item E1.6	Item E1.7	Item E1.8	Item E1.9	Item E1.10
	Sub-category E2	Item E2.1	Item E2.2	Item E2.3	Item E2.4	Item E2.5	Item E2.6	Item E2.7	Item E2.8	Item E2.9	Item E2.10
	Sub-category E3	Item E3.1	Item E3.2	Item E3.3	Item E3.4	Item E3.5	Item E3.6	Item E3.7	Item E3.8	Item E3.9	Item E3.10

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37
28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47
38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58
49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62
53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66
57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68
59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73
64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74
65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76
67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77
68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78
69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82
73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88
79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91
82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92
83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94
85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95
86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97
88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101
92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102
93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104
95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106
97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109
100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111
102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114
105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115
106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116
107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117
108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118
109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119
110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121
112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122
113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124
115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125
116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126
117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127
118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129
120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133
124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134
125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135
126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136
127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137
128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138
129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139
130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140
131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141
132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142
133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143
134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145
136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146
137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147
138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148
139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149
140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150
141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151
142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152
143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154

przyjęto czas leczenia równy 2,76 miesiąca, co odpowiada podaniu czterech standardowych cykli terapii.

Podsumowanie dawkowania, czasu trwania leczenia i kosztów poszczególnymi schematami terapeutycznymi przedstawiono w 2L DM przedstawiono w [REDACTED].

Category	Sub-category	Item	Value	Unit	Label	Color	Material	Weight	Dimensions
Category A	Sub-category A1	Item A1.1	10	kg	Weight	Red	Steel	5	10x10x10
		Item A1.2	20	kg	Weight	Blue	Aluminum	10	20x20x20
Category B	Sub-category B1	Item B1.1	15	kg	Weight	Green	Steel	7.5	15x15x15
		Item B1.2	30	kg	Weight	Yellow	Aluminum	15	30x30x30
Category C	Sub-category C1	Item C1.1	25	kg	Weight	Purple	Steel	12.5	25x25x25
		Item C1.2	50	kg	Weight	Orange	Aluminum	25	50x50x50
Category D	Sub-category D1	Item D1.1	35	kg	Weight	Pink	Steel	17.5	35x35x35
		Item D1.2	70	kg	Weight	Light Blue	Aluminum	35	70x70x70
Category E	Sub-category E1	Item E1.1	45	kg	Weight	Light Green	Steel	22.5	45x45x45
		Item E1.2	90	kg	Weight	Light Yellow	Aluminum	45	90x90x90
Category F	Sub-category F1	Item F1.1	55	kg	Weight	Light Purple	Steel	27.5	55x55x55
		Item F1.2	110	kg	Weight	Light Orange	Aluminum	55	110x110x110

2.8.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, które występowały z częstością co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion w badaniach klinicznych CheckMate-77T lub KEYNOTE-671. Koszt zdarzeń niepożądanych naliczany jest jako koszt jednorazowy w pierwszym cyklu modelu. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla poszczególnych ramion oszacowano jako średnią ważoną kosztów jednostkowych leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przy czym wagami były częstości ich występowania (zgodnie z danymi przedstawionymi w podrozdziale 2.7.7).

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie średniego kosztu ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023) i przypisano do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Poniżej przedstawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tab. 48).

Tab. 48. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
Anemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Leukopenia/zmniejszona liczba limfocytów	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Trombocytopenia/zmniejszona liczba płytek krwi	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zmęczenie lub astenia	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		
Nudności i/lub wymioty	F46	Choroby jamy brzusznej	3574,17
Gorączka neutropeniczne	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	3655,14

* średnia ważona; waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji dla każdej z trzech grup JGP w 2023 roku (Tab. 49)

Tab. 49. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, trombocytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień/liczba hospitalizacji	Udział	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	13,8%	1 247,60
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	67 076	47,4%	6 742,47
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	55 077	38,9%	19 338,70
Średni koszt hospitalizacji; średnia ważona liczbą wystąpień w 2023 r.				10 883,80

2.8.8 Koszty opieki terminalnej

Za koszt opieki w fazie terminalnej (Tab. 50) przyjęto koszt opieki paliatywnej. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w momencie zgonu pacjenta.

Koszt opieki terminalnej oszacowano na podstawie danych zawartych w sprawozdaniu Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023). Analiza objęła zarówno opiekę domową, jak i stacjonarną opiekę hospicyjną. Z uwagi na fakt, że porady udzielane w poradni opieki paliatywnej nie dotyczą pacjentów znajdujących się w fazie terminalnej (zgodnie z informacją zawartą w sprawozdaniu), ten typ świadczenia został pominięty. W analizie uwzględniono wyłącznie dorosłych pacjentów, przy założeniu, że każdy pacjent w stanie terminalnym korzysta z opieki hospicyjnej.

Koszty stacjonarnej opieki hospicyjnej zostały wyliczone dla pacjentów żywionych doustnie (w sposób tradycyjny), ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka chorych wymagających żywienia dojelitowego lub pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ (Tab. 51).

Tab. 50. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2021	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2021 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	83 497	846	99	90%	11 674
Opieka stacjonarna	9 252	301	31	10%	24 271

Świadczenie	Liczba osobodni w 2021	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2021 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					12 930,73

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 51. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ (Zał. 1)).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	7,19	728,00
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,08	109,03

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-3L z badania CheckMate-77T.

Model ekonomiczny przypisuje wartości użyteczności do dwóch kluczowych stanów zdrowia: braku progresji choroby (EF, ang. *event-free*) oraz stanu po progresji (PD, ang. *progressed disease*). W modelu zastosowano te same wartości użyteczności dla danego stanu zdrowia, niezależnie od zastosowanego leczenia.

Dodatkowo, model uwzględnia wpływ zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia nasilenia na jakość życia pacjentów poprzez wprowadzenie odpowiednich dekrementów użyteczności, odzwierciedlających czasowy spadek jakości życia związany z wystąpieniem konkretnego zdarzenia niepożądanego.

Mając na uwadze udokumentowany spadek jakości życia wraz z wiekiem w populacji ogólnej, w modelu uwzględniono również korektę wieku. W tym celu zastosowano populacyjne wartości referencyjne EQ-5D-3L odpowiednie dla populacji Polski.

2.9.1 Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L zostały zebrane w ramach badania klinicznego CheckMate 77T, zgodnie z założeniami protokołu badania. Analiza użyteczności oparta była na wskaźniku użyteczności EQ-5D-3L (index score), uwzględniającym wszystkie punkty czasowe przewidziane w badaniu.

Zgodnie z protokołem, pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L w następujących punktach czasowych:

- w 1. dniu każdego cyklu leczenia neoadjuwantowego,
- podczas wizyty przedoperacyjnej (do 14 dni przed zabiegiem chirurgicznym),

- podczas wizyty pooperacyjnej/przed rozpoczęciem leczenia adjuwantowego (po okresie rekonwalescencji trwającym od 30 do 90 dni),
- w 1. dniu każdego cyklu leczenia adjuwantowego.

Następnie kwestionariusz EQ-5D-3L był wypełniany podczas określonych wizyt kontrolnych: pierwszej wizyty (30 ± 7 dni po ostatniej dawce leczenia lub zakończeniu terapii), drugiej wizyty (100 ± 7 dni po operacji), a następnie podczas wizyt związanych z oceną przeżycia lub monitorowaniem nawrotu choroby, odbywających się co 3 miesiące.

Daty wypełniania kwestionariusza EQ-5D-3L porównano z datą progresji/nawrotu choroby, określoną na podstawie oceny BICR w badaniu CheckMate-77T. Oceny sprzed progresji przypisano do stanu „brak progresji” (EF), a oceny z dnia progresji i późniejsze - do stanu „po progresji” (PD). Do oszacowania średnich wartości EQ-5D-3L w stanach EF i PD zastosowano model mieszany dla danych powtarzanych (MMRM), który uwzględniał wielokrotne pomiary u tych samych pacjentów. Modele estymowano z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia efektu leczenia. Wartości z pierwszej wizyty uznano za odpowiadające stanowi EF. Brakujące dane nie były uzupełniane.

W analizie uwzględniono 7 126 pomiarów wartości użyteczności pochodzących od 455 pacjentów, z czego 6 389 obserwacji dotyczyło okresu przed progresją lub nawrotem choroby (454 pacjentów), a 737 - okresu po progresji lub nawrocie (156 pacjentów).

[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 text block]

[Redacted text block]

2.9.2 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku

W modelu ekonomicznym zastosowano korektę wieku dla wartości użyteczności z wykorzystaniem podejścia multiplikatywnego. Wartości użyteczności przypisane do stanów zdrowia zostały skalowane zgodnie z wiekiem pacjenta poprzez przemnożenie przez współczynniki korekcyjne odzwierciedlające normatywny spadek jakości życia wraz z wiekiem, na podstawie populacyjnych danych referencyjnych EQ-5D-3L dla Polski (Tab. 54). Wartość referencyjna (0,8566), odpowiadająca średniemu wiekowi początkowemu w modelu (64,67 lat), posłużyła jako punkt odniesienia do wyliczenia współczynników korekcyjnych dla poszczególnych przedziałów wiekowych. Przykładowo, dla pacjentów w wieku 75 lat zastosowano współczynnik korekcyjny 0,879 (0,7530/0,8566), co skutkuje skorygowaną wartością użyteczności dla stanu EF równą [REDACTED]

Tab. 54. Normy populacyjne w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku.

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety	Średnia ważona*	Źródło
<25	0,975	0,960	0,9712	Golicki 2015
25-34	0,966	0,958	0,9640	
35-44	0,946	0,942	0,9450	
45-54	0,916	0,891	0,9097	
55-64	0,852	0,870	0,8566	
65-74	0,831	0,802	0,8236	
≥75	0,767	0,712	0,7530	

*Ważone na podstawie wyjściowego rozkładu płci w modelu

2.9.3 Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Wpływ zdarzeń niepożądanych (AE) na jakość życia został uwzględniony w modelu poprzez zastosowanie dekrementów użyteczności (*disutility*), odzwierciedlających obniżenie jakości życia w związku z wystąpieniem danego AE. Ponieważ wartości *disutility* nie były bezpośrednio mierzone w badaniu CheckMate-77T, zastosowano dane pochodzące z opublikowanej literatury. Szczegółowe wartości dekrementów przypisanych do poszczególnych AE zostały przedstawione w Tab. 55. Zgodnie z powszechną praktyką w modelach onkologicznych, czas trwania każdego działania niepożądanego przyjęto jako jeden tydzień.

Tab. 55. Dekreментy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Czas trwania (tydzień)	Źródło
Niedokrwistość	-0,08973	1	Przyjęto jako równoważne neutropenii
Neutropenia / spadek liczby neutrofili	-0,08973	1	Nafees 2008
Leukopenia / spadek liczby leukocytów	-0,08973	1	Przyjęto jako równoważne neutropenii
Małopłytkowość / spadek liczby płytek	-0,08973	1	Przyjęto jako równoważne neutropenii
Zmęczenie lub osłabienie	-0,07345	1	Nafees 2008
Nudności i/lub wymioty	-0,04802	1	Nafees 2008
Gorączka neutropeniczna	-0,09002	1	Nafees 2008

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 56).

Tab. 56. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		35 lat (utożsamiany z horyzontem dożywności)
Długość cyklu w modelu		3 tygodnie
Populacja		
Wiek początkowy (lata), średnia		64,67 lat
Odsetek kobiet (%)		25,4%
BSA (m ²), średnia		1,70
BSA (m ²), błąd standardowy		0,17
Masa ciała (kg), średnia		75,57
Masa ciała (kg), błąd standardowy		12,04
Parametry kliniczne		
Przejsie ze stanu bez zdarzeń do progresji		Rozkład uogólniony gamma
Przejsie ze stanu bez zdarzeń do zgonu		Rozkład log-normalny
Przejsie ze stanu progresji do zgonu		Rozkład log-logistyczny
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2023)
Zdarzenia niepożądane		CheckMate-77T, KEYNOTE-671 (Tab. 10)
Parametry kosztowe		

Parametr		Założenie/Wartość
Cena hurtowa brutto leku Opdivo® (za opak.)	Z RSS	
	Bez RSS	1 fiolka 10 ml (10 mg/ml): 6772,19 zł 1 fiolka 4 ml (10 mg/ml): 2708,87 zł
Koszty chemioterapii neoadjuwantowej		Tab. 18
Koszty pembrolizumabu		Tab. 20
Koszty podania niwolumabu/pembrolizumabu z chemioterapią neoadjuwantową		Tab. 23
Koszty podania samej chemioterapii neoadjuwantowej		Tab. 24
Koszty operacji		Tab. 25
Koszty monitorowania leczenia w PL		Tab. 27
Koszty monitorowania leczenia chemioterapią		Tab. 28
Koszty monitorowania po progresji		Tab. 29
Koszty radioterapii		Tab. 40
Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu		Tab. 41
Podsumowanie kosztów 1 linii leczenia w stanie przerzutów odległych		
Podsumowanie kosztów 2 linii leczenia w stanie przerzutów odległych		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Tab. 48
Koszty opieki terminalnej		Tab. 50
Użyteczności		
Stan bez zdarzeń		
Stan progresji		
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wieku		Tab. 54
Zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych		Tab. 55

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 72 547 zł (GUS 2023a). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 217 641 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

Wykonano scenariuszową analizę wrażliwości. Wykonane scenariusze dotyczyły parametrów o największej niepewności. Opis wykonanych scenariuszy wraz z uzasadnieniem zamieszczono w Tab. 57.

Tab. 57. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmieniany parametr	Wartość w sc. podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez zdarzeń do progresji	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu uogólnionym gamma	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu Gompertza	Uwzględnienie innego modelu dopasowania
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu bez zdarzeń do zgonu	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu log-normalnym	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu wykładniczym	Uwzględnienie innego modelu dopasowania
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu progresji do zgonu (1)	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu log-logistycznym	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu Gompertza	Uwzględnienie innego modelu dopasowania
Oszacowanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu progresji do zgonu (2)	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu log-logistycznym	Prawdopodobieństwo przejścia oparte na modelu Weibulla	Uwzględnienie innego modelu dopasowania
Źródło danych dotyczących przeżycia w stanie progresji	Dane dotyczące przeżycia w stanie progresji na podstawie danych łączonych z badań CheckMate 77T i CheckMate-816	Dane dotyczące przeżycia w stanie progresji na podstawie badania CheckMate 77T	Uwzględnienie spójnego z populacją w modelu źródła danych dotyczących przeżycia w stanie progresji
Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów	Uwzględnienie dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Brak uwzględnienia dekrementów użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	Ocena wpływu założeń modelu na wyniki QALY
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.13 Analiza probabilistyczna

W analizie probabilistycznej (PSA) uwzględniono niepewność parametrów modelu, takich jak: wartości parametrów użytych do długoterminowej ekstrapolacji przeżycia, koszty związane z chorobą, koszty terapii oraz wartości użyteczności. Aby uwzględnić współzależności między parametrami funkcji przeżycia, zastosowano dekompozycję Cholesky’ego macierzy kowariancji. Szczegóły dotyczące zastosowanych rozkładów prawdopodobieństwa przedstawiono w Tab. 58.

Niepewność poszczególnych parametrów określano na podstawie 95% przedziałów ufności (CI) lub odchyłeń standardowych (SE). W przypadkach, gdy dane źródłowe nie zawierały CI ani SE, przyjęto założenie, że SE stanowi 20% wartości średniej danego parametru.

Wyniki analizy PSA przedstawiono w postaci wykresu rozrzutu, pokazującego rozkład inkrementalnych kosztów i QALY, oraz krzywej akceptowalności kosztowej (CEAC), która ilustruje prawdopodobieństwo, że terapia periNivo+neoCT jest efektywna kosztowo względem danego komparatora, przy różnych poziomach progu opłacalności za dodatkowy QALY.

Tab. 58. Parametry modelu uwzględnione w PSA oraz zastosowane rozkłady prawdopodobieństwa.

Kategoria	Parametr	Rozkład zastosowany w PSA
Charakterystyka pacjentów	Wiek początkowy	Normalny
	Masa ciała	Normalny
	Powierzchnia ciała (BSA)	Normalny
Parametry kliniczne	Czas do progresji w stanie bez progresji (EF) - periNivo+neoCT, parametry przeżycia	Normalny/Cholesky
	Czas do progresji w stanie EF - neoCT, parametry przeżycia	Normalny/Cholesky
	Zgon w stanie EF, parametry przeżycia	Normalny/Cholesky
	Zgon w stanie progresji (PD), parametry przeżycia	Normalny/Cholesky
Koszty leczenia	Koszt nabycia leku na cykl	Gamma
	Koszt podania leku na cykl (początkowy, kolejny)	Gamma
	Koszty leczenia uzupełniającego po terapii neoadjuwantowej	Gamma
	Koszt zabiegu chirurgicznego	Gamma
	Koszt leczenia nawrotu miejscowego (LR)	Gamma
	Odsetek pacjentów z nawrotem miejscowym, u których dochodzi do progresji do DM	Beta
	Koszt leczenia DM w 1. linii (1L)	Gamma
	Odsetek pacjentów z DM w 1. linii, którzy otrzymują leczenie 2. linii (2L)	Beta

	Koszt leczenia DM w 2. linii (2L)	Gamma
Koszty związane z chorobą	Zużycie zasobów medycznych (MRU) na cykl - fazy EF i PD	Gamma
	Monitorowanie na cykl - fazy EF i PD	Gamma
	Koszt opieki terminalnej	Gamma
	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AE)	Gamma
Wartości użyteczności	Użyteczności - faza bez progresji (EF), faza progresji (PD)	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

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

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Wpisywano wartości skrajne, nie ujawniono błędów w formułach.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono jedną publikację oceniającą efektywność kosztową zastosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIb wg 8. edycji klasyfikacji TNM). Opis metodyki odnalezionej analizy zestawiono w Tab. 60, a podsumowanie wyników w Tab. 59.

W analizie wykazano, że terapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,13 QALY vs periPembro + neoCT oraz 1,47 QALY vs neoCT) oraz wyższych wydatków płatnika publicznego (\$ 9 818 vs periPembro + neoCT oraz \$ 124 914 vs neoCT). Wartość ICUR wyniosła \$ 74 252/QALY dla porównania z periPembro + neoCT oraz \$ 84 921/QALY dla porównania z neoCT. Wyniki analizy pokazują, że zastosowanie leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe jest efektywne kosztowe względem zastosowania zarówno terapii periPembro + neoCT, jak i neoCT (przy WTP równym

\$ 150 000/QALY), ale należy podkreślić, że uzyskano je w warunkach systemu opieki zdrowotnej skrajnie odmiennego od polskiego.

Tab. 59 Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Perspektywa analizy	ICUR (\$/QALY)
White 2025	Płatnika	- vs periPembro + neoCT: \$ 74 252/QALY - vs neoCT: \$ 84 921/QALY

CT - chemioterapia; neo - leczenie neoadjuwantowe; Pembro - pembrolizumab.

Tab. 60 Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie
White 2025	USA	BMS	Model Markova	Strategie leczenia neoadjuwantowego: - neoNivo + CT, - neoCT, - neoCRT, - adjCT, - periDurva + neoCT, - periPembro + neoCT.	Dożywotni (35 lat)	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)

adj - leczenie adjuwantowe; CRT - chemioradioterapia; CT - chemioterapia; Durva - durwalumab; neo - leczenie neoadjuwantowe; Nivo - niwolumab; Pembro - pembrolizumab.

2.15.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna była przeprowadzana przez autorów modelu na etapie jego budowania i implementacji.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

3.1.1 Porównanie z periPembro+neoCT

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periN-ivo+neoCT) NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu wiąże się z [REDACTED]

[illegible]

Category	Sub-category	Item	Value	Unit
Agriculture	Crops	Wheat	1200	kg
		Rice	800	kg
		Corn	500	kg
		Soybeans	300	kg
		Barley	200	kg
	Livestock	Cattle	150	head
		Pigs	100	head
		Sheep	80	head
		Goats	60	head
		Poultry	40	head
Manufacturing	Textiles	Cotton	1000	kg
		Wool	500	kg
		Silk	300	kg
		Flax	200	kg
		Yarn	100	kg
	Metals	Iron	800	kg
		Steel	600	kg
		Aluminum	400	kg
		Copper	200	kg
		Gold	100	kg
Services	Transportation	Trucks	50	unit
		Trains	30	unit
		Ships	20	unit
		Airplanes	10	unit
		Boats	5	unit
	Retail	Stores	100	unit
		Markets	80	unit
		Warehouses	60	unit
		Offices	40	unit
		Houses	20	unit

Category	Sub-category	Value	Value	Value
Category 1	Sub-category 1	Value 1	Value 2	Value 3
Category 2	Sub-category 2	Value 4	Value 5	Value 6
Category 3	Sub-category 3	Value 7	Value 8	Value 9

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

[illegible][illegible]

Category	Sub-category	Item	Value
Category 1	Sub-category 1.1	Item 1.1.1	Value 1.1.1
		Item 1.1.2	Value 1.1.2
		Item 1.1.3	Value 1.1.3
	Sub-category 1.2	Item 1.2.1	Value 1.2.1
		Item 1.2.2	Value 1.2.2
		Item 1.2.3	Value 1.2.3
	Sub-category 1.3	Item 1.3.1	Value 1.3.1
		Item 1.3.2	Value 1.3.2
		Item 1.3.3	Value 1.3.3
	Sub-category 1.4	Item 1.4.1	Value 1.4.1
		Item 1.4.2	Value 1.4.2
		Item 1.4.3	Value 1.4.3
	Sub-category 1.5	Item 1.5.1	Value 1.5.1
		Item 1.5.2	Value 1.5.2
		Item 1.5.3	Value 1.5.3
Category 2	Sub-category 2.1	Item 2.1.1	Value 2.1.1
		Item 2.1.2	Value 2.1.2
		Item 2.1.3	Value 2.1.3
	Sub-category 2.2	Item 2.2.1	Value 2.2.1
		Item 2.2.2	Value 2.2.2
		Item 2.2.3	Value 2.2.3
	Sub-category 2.3	Item 2.3.1	Value 2.3.1
		Item 2.3.2	Value 2.3.2
		Item 2.3.3	Value 2.3.3
	Sub-category 2.4	Item 2.4.1	Value 2.4.1
		Item 2.4.2	Value 2.4.2
		Item 2.4.3	Value 2.4.3
	Sub-category 2.5	Item 2.5.1	Value 2.5.1
		Item 2.5.2	Value 2.5.2
		Item 2.5.3	Value 2.5.3

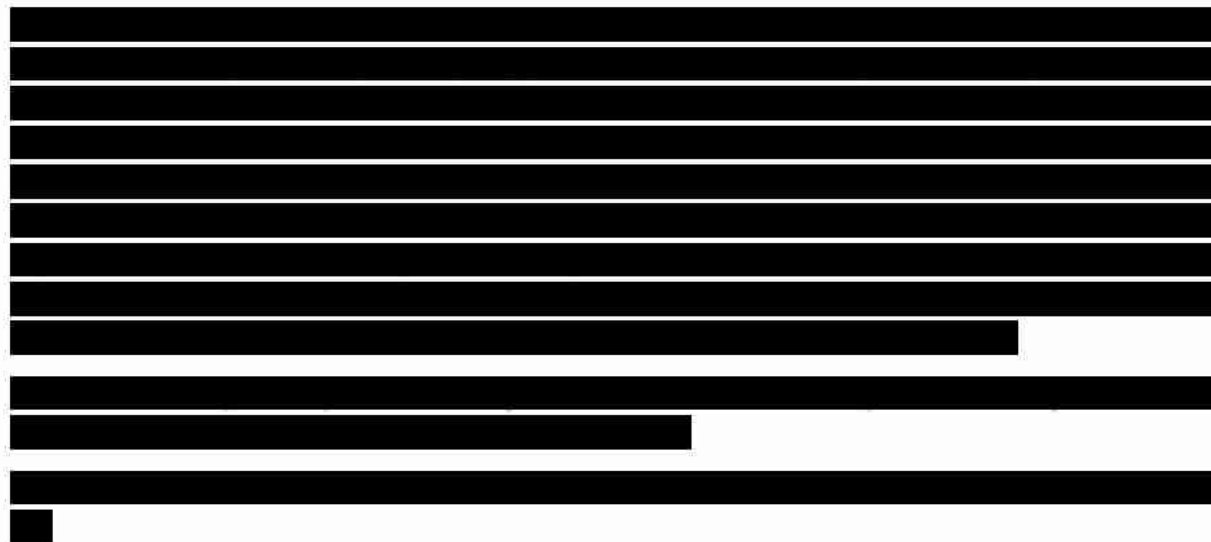
Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

[illegible][illegible]

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.2.1.1 Porównanie z periPembro+neoCT



Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

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

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

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

[REDACTED]

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

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu – analiza ekonomiczna

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

3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

3.2.2.1 Porównanie z periPembro+neoCT

Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Wyniki poszczególnych iteracji względem ICUR znajdują się [REDACTED]

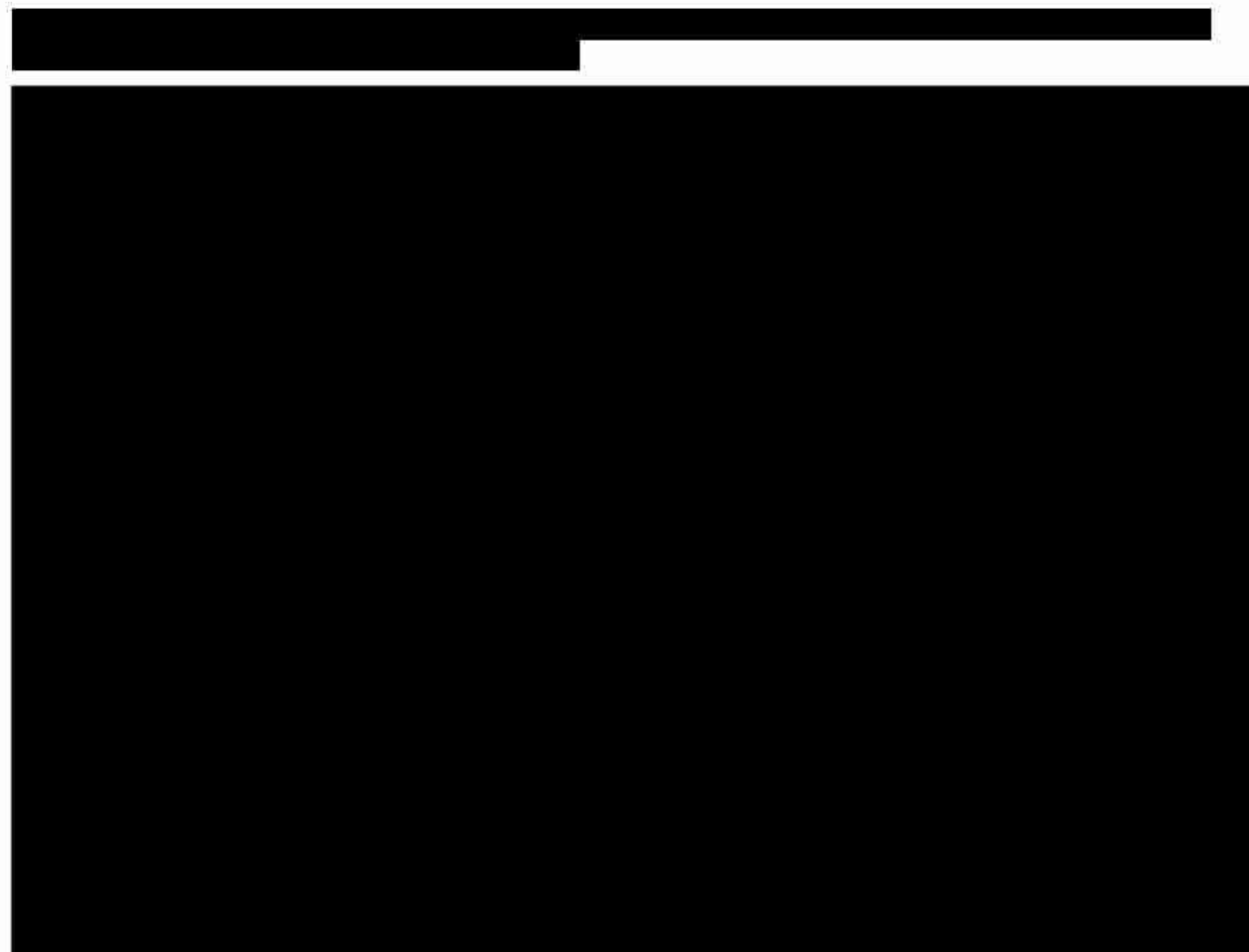
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

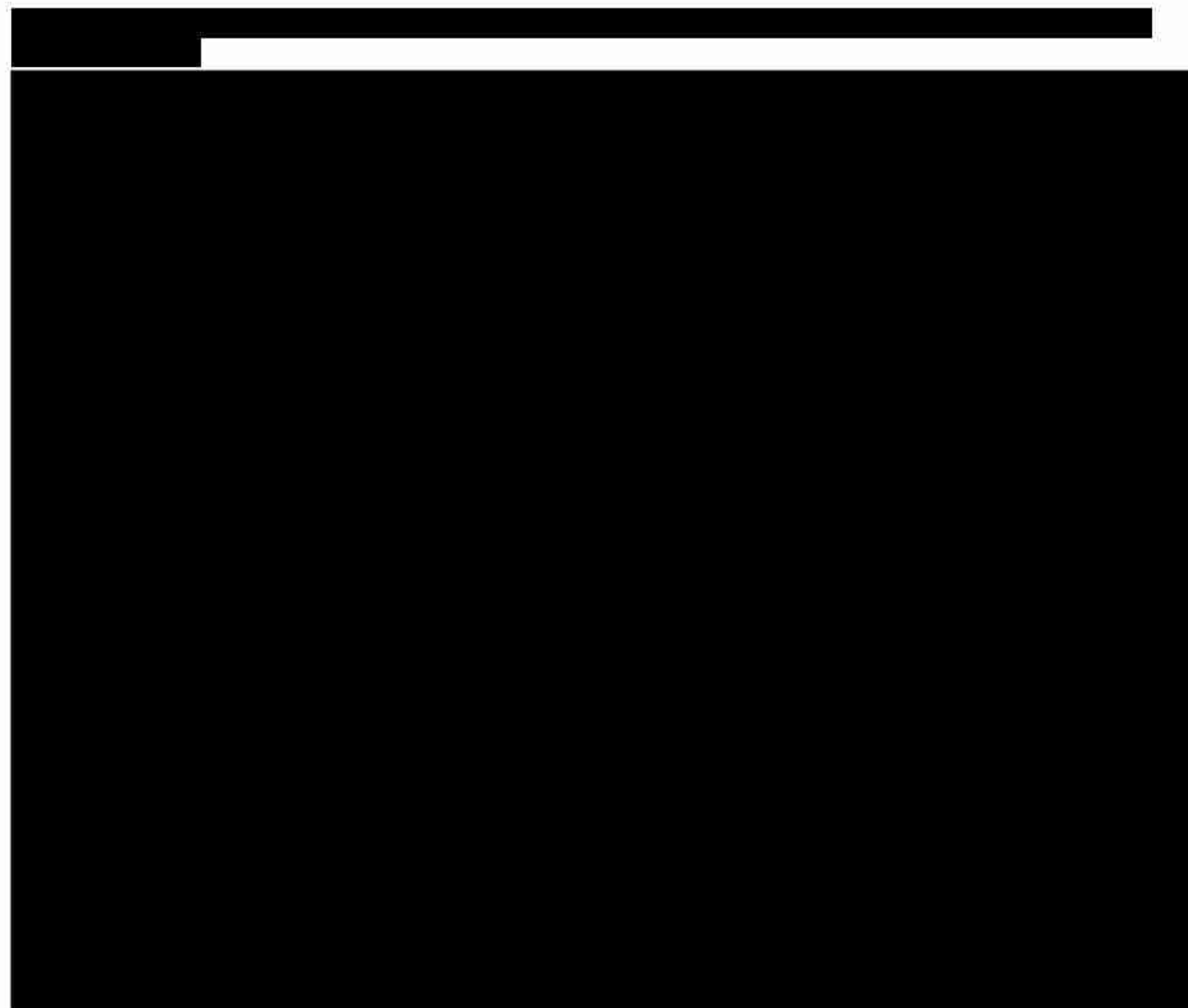
[REDACTED]

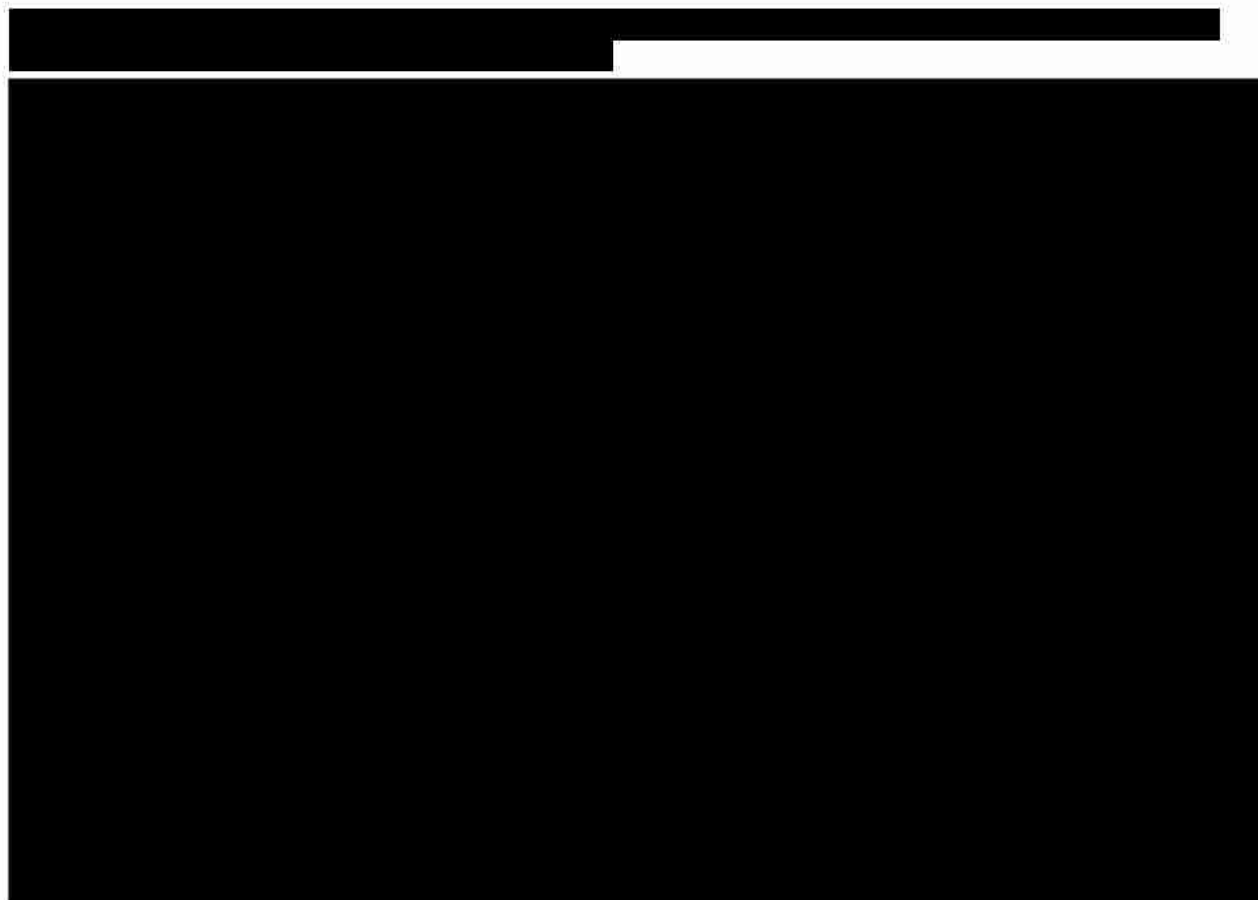
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

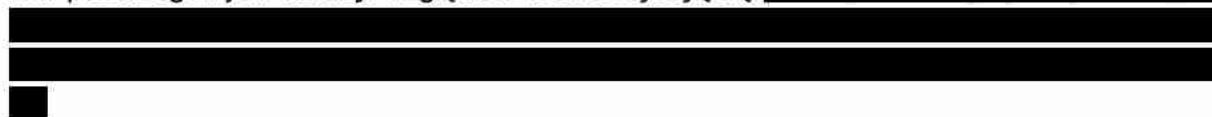






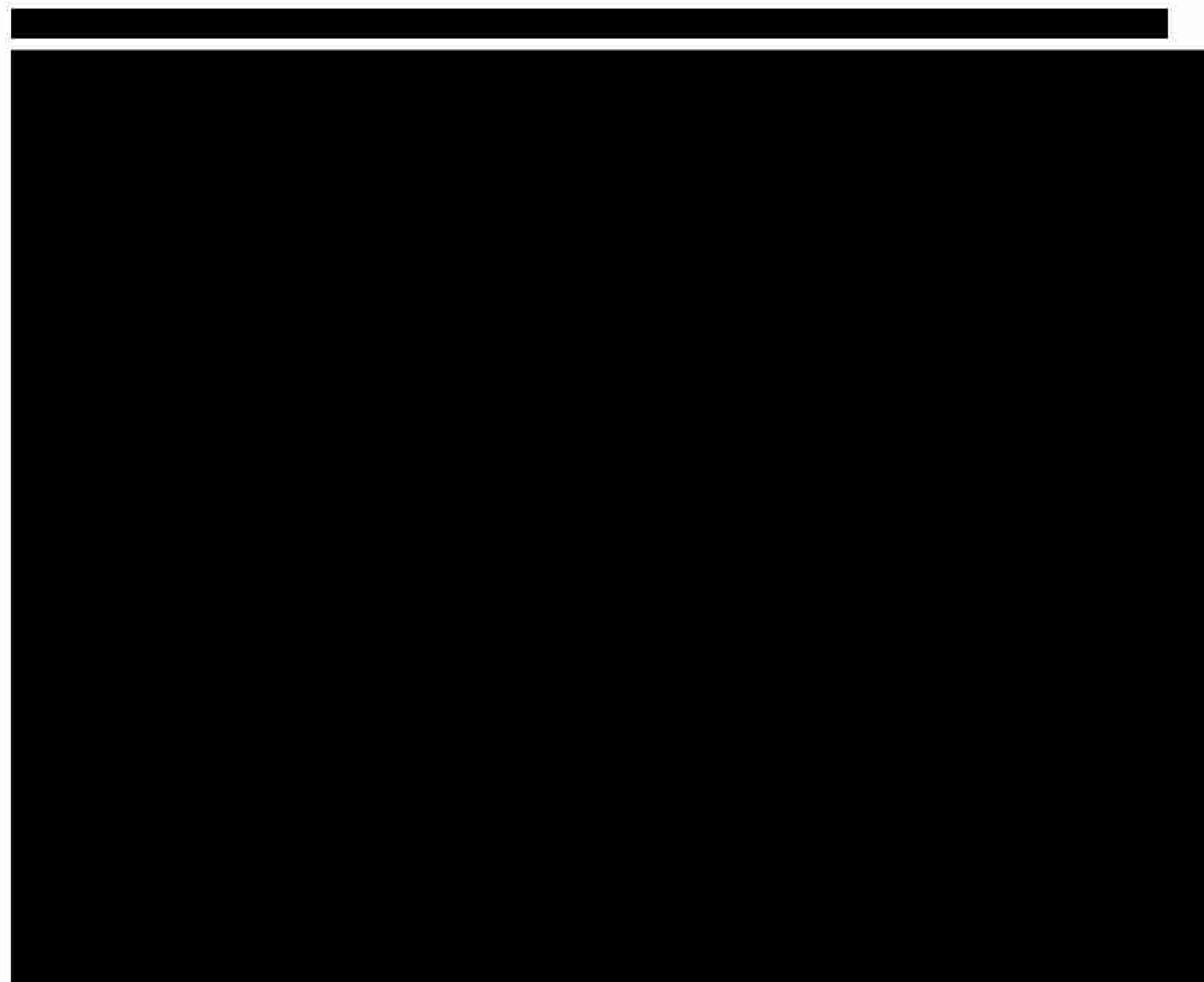
3.2.2.2 Porównanie z neoCT

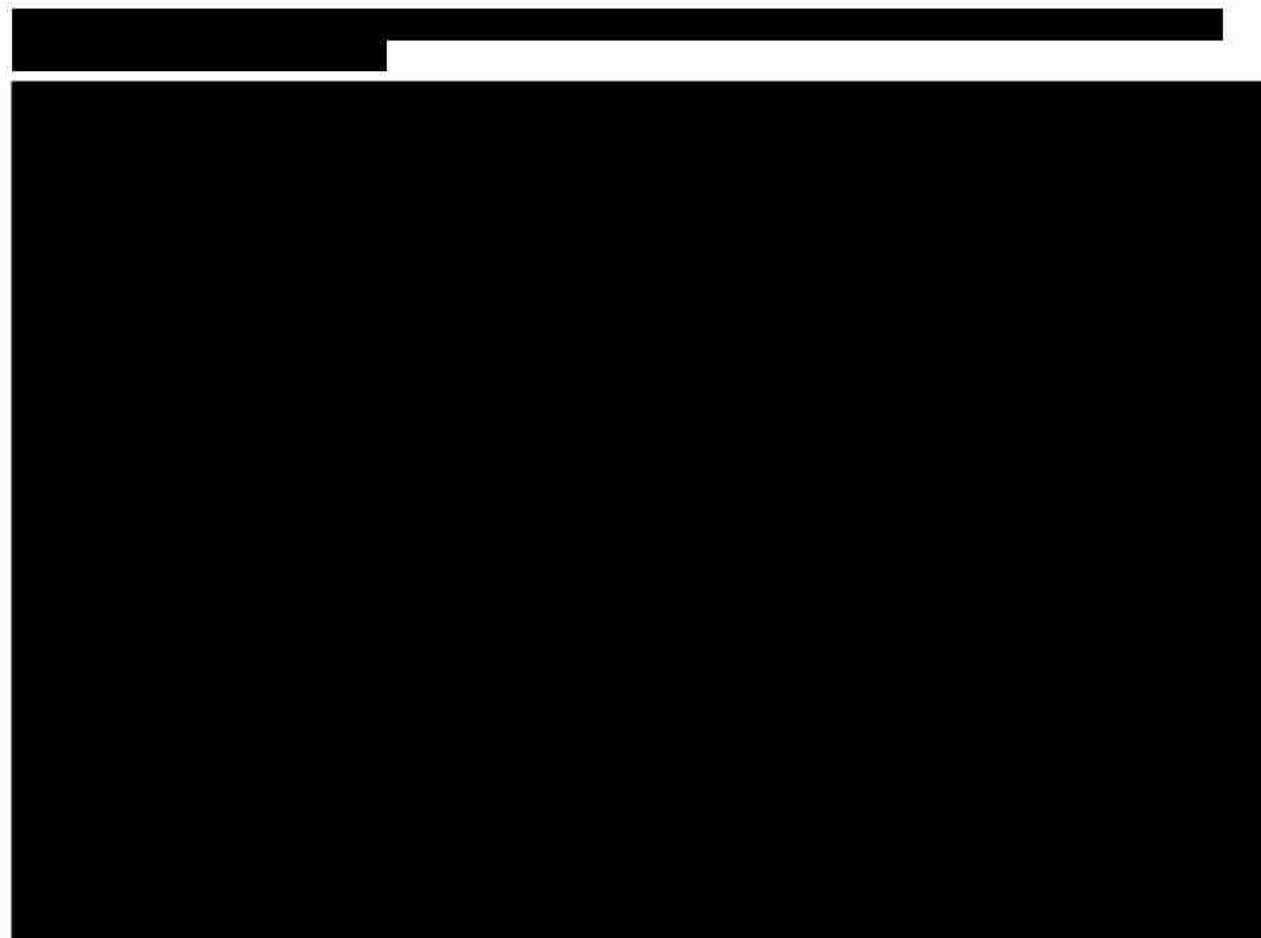
Wyniki analizy probabilistycznej [REDACTED] są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Wyniki poszczególnych iteracji względem ICUR znajdują się [REDACTED]



[REDACTED]

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







[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność oszacowania parametrów klinicznych dla porównania dwóch strategii leczenia: niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNivo+neoCT) oraz pembrolizumabu w analogicznym schemacie (periPembro+neoCT). Obecnie brak jest danych z badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby te interwencje, stąd też porównanie przeprowadzono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych klinicznych z badania CheckMate-77T, co wpływa na konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności (EFS, PD) poza czas trwania obserwacji. Ekstrapolacji dokonano z zastosowaniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Kolejnym ograniczeniem jest szacowanie kosztów leczenia zarówno przed progresją w ramieniu chemioterapii neoadjuwantowej, jak i po progresji choroby we wszystkich analizowanych ramionach. Nie odnaleziono bezpośrednich źródeł danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie kosztów leczenia poza programem lekowym, dlatego [REDACTED]

[REDACTED]

Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest oszacowanie kosztów leczenia w kolejnych liniach terapii stosowanych w stanach choroby przerzutowej. Brakuje ogólnopolskich, wiarygodnych źródeł danych, które pozwalałyby jednoznacznie określić rozkład stosowanych schematów chemioterapii w tych liniach leczenia. W związku z tym zdecydowano się na [REDACTED]

[REDACTED]

5 Dyskusja

Przeprowadzona analiza miała charakter analizy kosztów-użyteczności (CUA). Do oszacowania kosztowej efektywności ocenianych interwencji zastosowano trzystanowy model Markowa typu kohortowego, dostosowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Model ten został dostarczony przez Wnioskodawcę i umożliwia ocenę przebiegu choroby oraz związanych z nim kosztów i efektów zdrowotnych w horyzoncie długoterminowym. W ramach analizy porównano efektywność kosztową zastosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie jako monoterapii w leczeniu adjuwantowym (periNivo+neoCT) względem dwóch strategii terapeutycznych: pembrolizumabu stosowanego w analogicznym schemacie (periPembro+neoCT) oraz samej chemioterapii neoadjuwantowej (neoCT).

W analizie ekonomicznej zastosowano standardowy dla onkologii trójstanowy model przeżycia, obejmujący następujące stany zdrowotne: brak progresji choroby/stan bez zdarzeń (EFS), progresja choroby (PD) oraz zgon. Wszyscy pacjenci rozpoczynają w stanie EFS, skąd mogą przejść do stanu PD lub bezpośrednio do zgonu. Po przejściu do stanu PD pacjenci pozostają w nim do momentu zgonu. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały oszacowane na podstawie danych z badania klinicznego CheckMate-77T. W celu estymacji przejścia ze stanu PD do zgonu wykorzystano dodatkowo dane z badania CheckMate-816. Na potrzeby modelowania dane z obu badań zostały połączone – zarówno między badaniami, jak i w ramach każdego z nich pomiędzy ramionami leczenia. Podejście to uznano za zasadne ze względu na podobną charakterystykę pacjentów po progresji choroby w obu badaniach, co umożliwia łączenie danych bez istotnego ryzyka zaburzenia wiarygodności wyników. Kluczową zaletą takiej strategii łączenia danych jest zwiększenie liczby obserwacji oraz zdarzeń, co przekłada się na większą precyzję oszacowań i bardziej wiarygodną ekstrapolację w ramach modelu. Pozwala to ograniczyć niepewność wynikającą z analizy opartej wyłącznie na mniejszej próbie z jednego badania (CheckMate-77T).

W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, monitorowania leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty operacji, leczenia zdarzeń niepożądanych, opieki terminalnej) oraz zmniejszenie użyteczności wynikające ze zmian stanu zdrowia. Rozkład procentowy chorych w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano następnie, w połączeniu z kosztami i wartościami użyteczności specyficznymi dla danego stanu zdrowia, do oszacowania lat życia (LY), lat życia skorygowanych o jakość (QALY) i kosztów całkowitych terapii. Wyniki analizy przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak współpłacenia przez pacjentów za leki, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy utożsamiany z okresem dożywotnym, co jest podejściem uzasadnionym w przypadku technologii mających istotny wpływ na przeżycie pacjentów. W modelu dożywotni horyzont czasowy został zdefiniowany jako moment, w którym przy życiu pozostaje mniej niż 1% początkowej kohorty pacjentów. Próg ten został osiągnięty po 35,23 roku symulacji, w związku z czym, w analizie podstawowej, horyzont został zaokrąglony w dół do pełnych 35 lat. Średni wiek pacjentów w modelowanej populacji, zgodnie z danymi z badania CheckMate-77T, wynosił 64,67 lat, co dodatkowo uzasadnia przyjęcie długoterminowego horyzontu – pozwala on bowiem na pełne uchwycenie wszystkich kosztów i korzyści zdrowotnych od momentu rozpoczęcia leczenia aż do zgonu pacjenta. Horyzont

czasowy podzielono na cykle o długości 21 dni (tj. 3 tygodnie) oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto pembrolizumab skojarzony z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (pembrolizumab okołooperacyjny) oraz chemioterapię neoadjuwantową jako komparator dodatkowy. Efektywność kliniczną chemioterapii neoadjuwantowej zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników badania CheckMate-77T. Efektywność kosztową dla pembrolizumabu okołooperacyjnego zaimplementowano na podstawie [REDACTED]

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli chorzy z nowo rozpoznanym, histopatologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II (guz ≥ 4 cm), IIIA lub IIIB (z zajęciem węzłów N2), zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji AJCC. U wszystkich pacjentów nowotwór był uznany za resekcyjny, a poziom ekspresji PD-L1 wynosił $\geq 1\%$, co odpowiada subpopulacji z PD-L1 $\geq 1\%$ analizowanej w badaniu CheckMate-77T. Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z badania CheckMate-77T.

Badanie CheckMate-77T to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie – po resekcji – terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIVO+neoCT), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (neoCT). Badanie CheckMate-77T było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EFS). W analizie wykorzystano również dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4., które występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion w badaniach CheckMate-77T i KEYNOTE-671.

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie okołooperacyjne niwolumabem miałyby być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty leczenia w kolejnych liniach oraz koszty zużycia zasobów oszacowano [REDACTED]

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu CheckMate 77T, w którym oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do przypisania wartości użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu Markowa. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono publikacji spełniających założone kryteria włączenia, które mogłyby dostarczyć alternatywnych źródeł danych o użyteczności.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania niwolumabu w leczeniu okołoperacyjnym niedrobnokomórkowego raka płuca. Odnaleziono jedną publikację (White 2025), w której oceniano efektywność kosztową zastosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM). W analizie wykazano, że terapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (0,13 QALY vs periPembro + neoCT oraz 1,47 QALY vs neoCT) oraz wyższych wydatków płatnika publicznego (\$ 9 818 vs periPembro + neoCT oraz \$ 124 914 vs neoCT). Wartość ICUR wyniosła \$ 74 252/QALY dla porównania z periPembro + neoCT oraz \$ 84 921/QALY dla porównania z neoCT. Wyniki analizy pokazują, że zastosowanie leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe jest efektywne kosztowe względem zastosowania zarówno terapii periPembro + neoCT, jak i neoCT (przy WTP równym \$ 150 000/QALY). Wnioski są spójne z wnioskami niniejszej analizy.

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNivo+neoCT) u pacjentów z NDRP i wysokim ryzykiem nawrotu wiąże się

[REDACTED]

Porównanie z neoadjuwantową chemioterapią wykazało

[REDACTED]

Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej oraz analizę probabilistyczną.

[REDACTED]

 Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

6 Wnioski

Zastosowanie niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w II-III B stopniu zaawansowania klinicznego, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza, wiąże się z

[REDACTED]

[REDACTED] Rak płuca charakteryzuje się złym rokowaniem, wysokim ryzykiem nawrotów oraz znaczną śmiertelnością, co podkreśla znaczenie skutecznego leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, niwolumab może stanowić skuteczną i uzasadnioną kosztowo alternatywę w pierwszej linii leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji aktywujących, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$:

- MEDLINE (PubMed): do 13.08.2025;
- EMBASE: do 13.08.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOWANO] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOWANO]. W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 75, Tab. 76). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim. Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOWANO]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 19).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8 edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub znanej translokacji <i>ALK</i> .
<i>Rodzaj interwencji:</i>	Niwolumab (Opdivo®) skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe.
<i>Ograniczenia językowe:</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację pełnotekstową zawierającą analizę ekonomiczną niwolumabu skojarzonego z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (Tab. 77). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 78.

Tab. 75 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 13.08.2025.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	79 887
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	6 175
3.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 153
4.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 332
5.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	90 908
6.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	7
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	80 091
8.	"NSCLC"[Text Word]	72 602
9.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
10.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	117 090
12.	"perioperative"[Text Word]	164 849
13.	"resected"[Text Word]	87 318
14.	#12 OR #13	249 882
15.	"Nivolumab"[MeSH Terms]	6 411
16.	"nivolumab"[Text Word]	12 396
17.	"Opdivo"[Text Word]	127
18.	"MDX-1106"[Text Word]	6
19.	"MDX 1106"[Text Word]	6
20.	"MDX1106"[Text Word]	6
21.	"ONO-4538"[Text Word]	25
22.	"ONO 4538"[Text Word]	25
23.	"ONO4538"[Text Word]	4
24.	"BMS-936558"[Text Word]	24
25.	"BMS 936558"[Text Word]	24
26.	"BMS936558"[Text Word]	19
27.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	12 416
28.	#11 AND #14 AND #27	84
29.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 168
30.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	309 653
31.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 845
32.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	18 174
33.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 939
34.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	17 309
35.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	34 501
36.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	13 517
37.	"economic*"[Text Word]	877 990
38.	"cost*"[Text Word]	1 032 069
39.	"costing*"[Text Word]	7 726
40.	"costly"[Text Word]	53 438
41.	"costed"[Text Word]	569

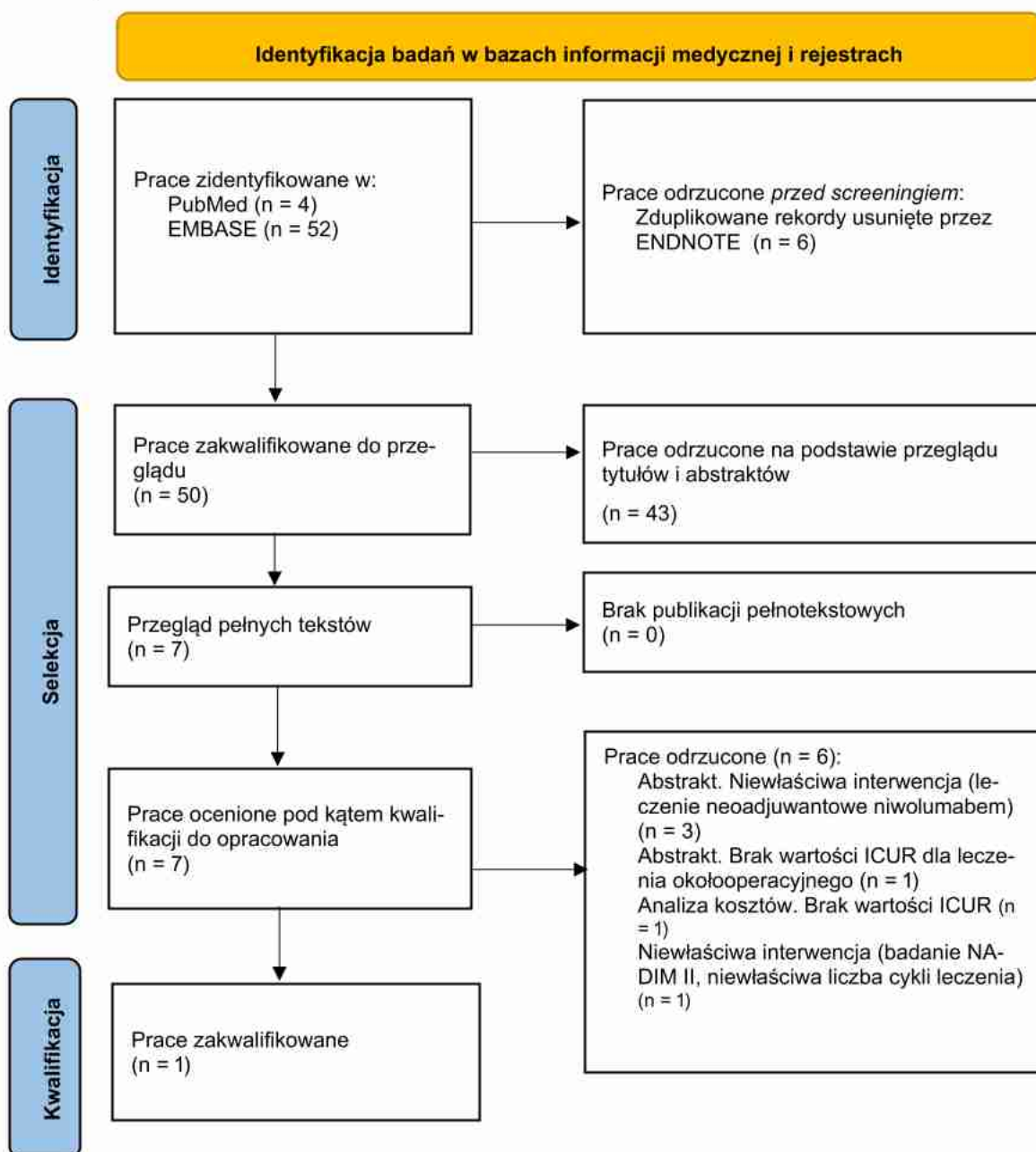
42.	"price"[Text Word]	56 700
43.	"pricing"[Text Word]	8 870
44.	"pharmacoeconomic"[Text Word]	5 380
45.	"quality of life"[Text Word]	518 213
46.	"qol"[Text Word]	63 734
47.	"hrqol"[Text Word]	28 631
48.	"quality adjusted life year"[Text Word]	28 001
49.	"qaly"[Text Word]	17 116
50.	"cba"[Text Word]	28 598
51.	"cea"[Text Word]	29 944
52.	"cua"[Text Word]	1 855
53.	"utilit"[Text Word]	321 225
54.	"markov"[Text Word]	41 452
55.	"monte carlo"[Text Word]	76 439
56.	"decision tree"[Text Word]	17 086
57.	"decision model"[Text Word]	2 531
58.	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	2 539 099
59.	#28 AND #58	4

Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 13.08.2025.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	260 390
2.	'nslcl':ti,ab,kw	137 567
3.	'non-small cell lung cancer':ti,ab,kw	151 382
4.	'non-small cell lung carcinoma':ti,ab,kw	9 550
5.	'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw	6 951
6.	'non-small-cell lung carcinomas':ti,ab,kw	1 613
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	279 936
8.	'perioperative':ab,ti,kw	236 826
9.	'resected':ab,ti,kw	136 413
10.	#8 OR #9	369 095
11.	'nivolumab'/exp	51 097
12.	nivolumab:ab,ti,kw	27 593
13.	opdivo:ab,ti,kw	347
14.	'mdx-1106':ab,ti,kw	39
15.	'mdx 1106':ab,ti,kw	39
16.	'mdx1106':ab,ti,kw	44
17.	'ono-4538':ab,ti,kw	176
18.	'ono 4538':ab,ti,kw	176
19.	'ono4538':ab,ti,kw	140
20.	'bms-936558':ab,ti,kw	238
21.	'bms 936558':ab,ti,kw	238

22.	'bms936558':ab,ti,kw	233
23.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	52 700
24.	#7 AND #10 AND #23	393
25.	#7 AND #10 AND #23 AND [embase]/lim	370
26.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	923 642
27.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	827 626
28.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	356
29.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	38 904
30.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	28 675
31.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	390 646
32.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	946 569
33.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	63 646
34.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 441
35.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	80 624
36.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	7 262
37.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	581 500
38.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	39 977
39.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	40 820
40.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	28 574
41.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 494
42.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	40 465
43.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 718
44.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	371 904
45.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	33 250
46.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	46 185
47.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	247 349
48.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	106 509
49.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 746
50.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49	3 077 159
51.	#25 AND #50	52

Ryc. 19 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 77 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
White 2025	White B, Harris M, Villacorta R, et al. Cost-effectiveness of perioperative nivolumab + neoadjuvant platinum doublet chemotherapy as treatment for resectable non-small cell lung cancer in the United States. J Med Econ. 2025; 28: 625-37.

Tab. 78 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Alwatari Y, Shanshal M, Johnson NC, et al. Cost analysis of targeted and immunotherapies in operable esophageal and nonsmall cell lung cancers. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42.	Abstrakt. Niewłaściwa interwencja (leczenie neoadjuwantowe niwolumabem).
Aranishi T, Fujioka M, Shukuya T, et al. Cost-effectiveness of perioperative ICI therapy with NSCLC in Japan, USA, Brazil. Annals of Oncology. 2024; 35: S1621-S22.	Abstrakt. Niewłaściwa interwencja (leczenie neoadjuwantowe niwolumabem).
Fujioka M, Aranishi T, Shukuya T, et al. Cost-effectiveness in perioperative therapy in the era of immune checkpoint inhibitors. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42.	Abstrakt. Brak wartości ICUR dla leczenia okołooperacyjnego.
Madae'en SS, Salem AA, Ararawi NS, et al. Comparative Cost Analysis for Direct Medical Costs of Protocol Administration of Non-Small Cell Lung Cancer Treatment Regimens in Curative Intent: A Micro-Costing Study in Jordan. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2025; 17: 455-71.	Analiza kosztów. Brak wartości ICUR.
Muthusamy B, Zabor EC, Pennell NA. 1287P Comparing the cost-effectiveness of perioperative immunotherapy strategies in non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2023; 34: S743.	Abstrakt. Niewłaściwa interwencja (leczenie neoadjuwantowe niwolumabem).
Sun J, Zhang N, Chen Q, et al. Cost-Effectiveness of Perioperative Nivolumab for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective From The United States. Clinical Therapeutics. 2025.	Niewłaściwa interwencja (badanie NADIM II, niewłaściwa liczba cykli leczenia)

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 20.08.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego badacza [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjnie strategię (Tab. 79). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 20).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

Metoda pomiaru użyteczności	EQ-5D
Populacja	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM)

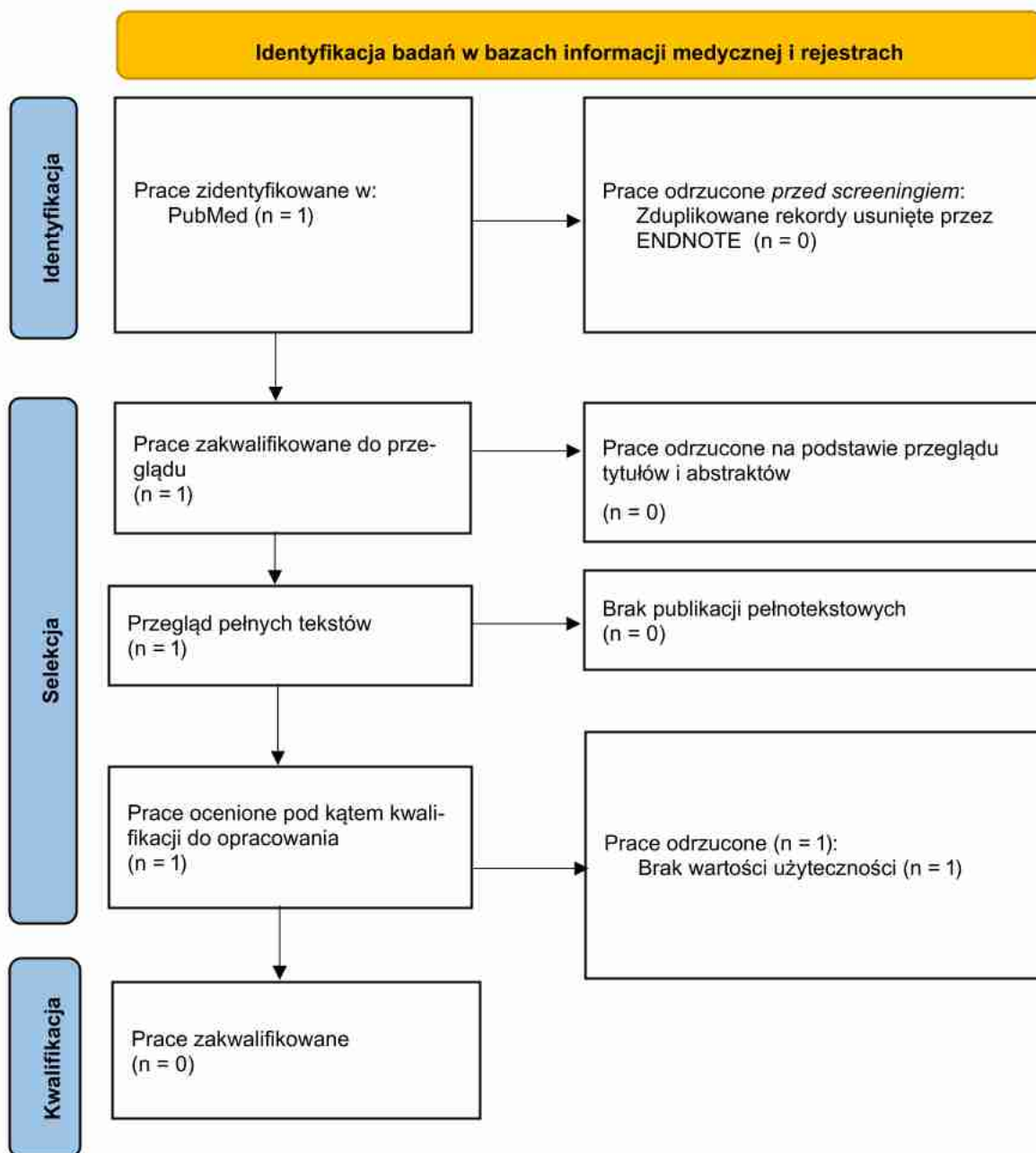
	stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu <i>EGFR</i> lub znanej translokacji <i>ALK</i> .
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

W wyniku przeglądu nie odnaleziono publikacji spełniających podane kryteria włączenia. Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 80.

Tab. 79 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 20.08.2025.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	79 887
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	6 179
3.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 154
4.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 337
5.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	91 064
6.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	7
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	80 093
8.	"NSCLC"[Text Word]	72 755
9.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
10.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	117 267
12.	"perioperative"[Text Word]	165 150
13.	"resected"[Text Word]	87 379
14.	#12 OR #13	250 239
15.	EQ 5D [tw]	15 708
16.	EQ5D [tw]	10 847
17.	EuroQoL [tw]	9 993
18.	EQ-5D-3L [tw]	2 145
19.	EQ-5D-5L [tw]	4 294
20.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	20 750
21.	#11 AND #14 AND #20	1

Ryc. 20 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 80 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Finch A, Curry J, Santhirakumaran G, et al. Impact of a hybrid, short-term prehabilitation on patient-reported outcomes in patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer. <i>Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg</i> . 2025;40(6):ivaf107.	Brak wartości użyteczności.

7.3 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie tablic trwania życia w 2023 rok (Tab. 81).

Tab. 81. Tablice trwania życia (GUS 2023).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314	51	0,00629	0,00238
1	0,00024	0,00019	52	0,00689	0,00264
2	0,00019	0,00016	53	0,00755	0,00291
3	0,00015	0,00014	54	0,00828	0,00321
4	0,00013	0,00012	55	0,00907	0,00354
5	0,00011	0,00011	56	0,00993	0,0039
6	0,0001	0,0001	57	0,01087	0,0043
7	0,00009	0,0001	58	0,0119	0,00476
8	0,00009	0,0001	59	0,01302	0,00528
9	0,0001	0,0001	60	0,01426	0,00588
10	0,0001	0,00011	61	0,01564	0,00655
11	0,00011	0,00012	62	0,01717	0,00728
12	0,00013	0,00013	63	0,01886	0,00808
13	0,00015	0,00014	64	0,02066	0,00892
14	0,00019	0,00016	65	0,02254	0,00981
15	0,00024	0,00018	66	0,02446	0,01076
16	0,00031	0,0002	67	0,0264	0,01178
17	0,00039	0,00023	68	0,02832	0,01291
18	0,00048	0,00025	69	0,03029	0,01417
19	0,00058	0,00026	70	0,03234	0,01557
20	0,00066	0,00028	71	0,03454	0,01715
21	0,00074	0,00028	72	0,03693	0,01891
22	0,0008	0,00029	73	0,03961	0,02087
23	0,00085	0,00029	74	0,0426	0,02303
24	0,0009	0,0003	75	0,04593	0,02541
25	0,00095	0,0003	76	0,04962	0,02807
26	0,001	0,00031	77	0,05375	0,03109
27	0,00106	0,00032	78	0,05831	0,03451
28	0,00112	0,00033	79	0,06339	0,03846
29	0,00119	0,00035	80	0,06914	0,04309
30	0,00126	0,00037	81	0,07571	0,04853
31	0,00134	0,0004	82	0,08318	0,05486
32	0,00143	0,00043	83	0,09176	0,06231
33	0,00153	0,00047	84	0,10141	0,07089
34	0,00164	0,00052	85	0,11203	0,08058

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
35	0,00177	0,00057	86	0,12345	0,0913
36	0,00191	0,00061	87	0,1355	0,10303
37	0,00206	0,00067	88	0,14792	0,11554
38	0,00222	0,00072	89	0,16071	0,12884
39	0,00238	0,00077	90	0,17387	0,14294
40	0,00254	0,00083	91	0,18744	0,15788
41	0,00272	0,00089	92	0,20148	0,17364
42	0,00291	0,00097	93	0,21602	0,19025
43	0,00313	0,00105	94	0,231	0,20761
44	0,00338	0,00115	95	0,24637	0,22563
45	0,00367	0,00127	96	0,26204	0,24417
46	0,004	0,00141	97	0,27794	0,26308
47	0,00437	0,00156	98	0,29398	0,2822
48	0,00479	0,00174	99	0,31007	0,30138
49	0,00525	0,00193	100	0,32612	0,32044
50	0,00575	0,00215	-	-	-

7.4 Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ

Tab. 82. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,77
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,77
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,77
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,77
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,77
Średnia arytmetyczna		1,77

Tab. 83. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (Informator o Umowach NFZ)

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,77

Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,77
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,77
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,77
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,77
Średnia arytmetyczna		1,77

Tab. 84. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,81
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,78
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,80
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,82
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,72
Średnia arytmetyczna		1,79

Tab. 85. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	"CENTRUM MEDYCZNO-DIAGNOSTYCZNE" SP. Z O.O.	2,06
Pomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA IM. MARII ORLIKOWSKIEJ - PŁACZEK	1,72
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNYCH USŁUG MEDYCZNYCH	1,72
Małopolski	CENTRUM MEDYCZYNY PROFILAKTYCZNEJ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,72
Lubelski	"PULS" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,80
Średnia arytmetyczna		1,80

Tab. 86. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie chirurgii klatki piersiowej (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	MAZOWIECKI SZPITAL ONKOLOGICZNY SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,74
Śląski	CENTRUM MEDYCZNE "ARS MEDICA" SP. Z O.O.	1,72
Średnia arytmetyczna		1,73

Tab. 87. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: badania tomografii komputerowej (TK) (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	LUX MED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,46
Pomorski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,46
Wielkopolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ LESZCZYŃSKIE CENTRUM MEDYCZNE "VENTRICULUS" SPÓŁKA Z O.O.	1,46
Małopolski	VOXEL SPÓŁKA AKCYJNA	1,46
Lubelski	LUX MED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,51
Średnia arytmetyczna		1,47

Tab. 88. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: pozytonowa tomografia emisyjna (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego	1,70
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,70
Wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	1,80
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,72
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,70
Średnia arytmetyczna		1,72

Tab. 89. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: Badania rezonansu magnetycznego (RM) (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	LUX MED SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,46
Pomorski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,46
Wielkopolski	AFFIDEA	1,46
Małopolski	VOXEL SPÓŁKA AKCYJNA	1,46
Lubelski	NOWOMEDICA SP. Z O.O.	1,48
Średnia arytmetyczna		1,46

Tab. 90. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie chirurgii klatki piersiowej (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	NARODOWY INSTYTUT ONKOLOGII IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,74
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,78
Wielkopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY W PILE IM. STANISŁAWA STASZICA	1,72
Małopolski	KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. ŚW. JANA PAWŁA II	1,79

Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,79
Średnia arytmetyczna		1,76

7.5 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 91 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024, DGL 2025) oraz z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 Metody
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dołączono
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;	Rozdział 2.12
• uzasadnienie zakresów zmienności;	
• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdział 2.2
• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1 i 7.2.
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego.....	15
Ryc. 2. Dopasowanie rozkładów do danych czasu do progresji - periNivo+neoCT.	20
Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych czasu do progresji - neoCT.....	20
Ryc. 4. Długoterminowa ekstrapolacja TTP - periNivo+neoCT.....	21
Ryc. 5. Długoterminowa ekstrapolacja TTP - neoCT.	22
Ryc. 6. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia u pacjentów bez progresji (dane łączone).	23
Ryc. 7. Długoterminowa ekstrapolacja przeżycia u pacjentów bez progresji (dane łączone).	24
Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone z badań CheckMate 77T i CheckMate-816 IA3).....	26
Ryc. 9. Długoterminowa ekstrapolacja przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone z badań CheckMate 77T i CheckMate-816 IA3).....	27
Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia adjuwantowego immunoterapią (w ramach schematu okołooperacyjnego).	36
	87
	88
	89
	90
	91
	92
	93
	94
Ryc. 19 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	105
Ryc. 20 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).....	108

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	10
Tab. 2. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ z badania CheckMate-77T. ..	14
Tab. 3. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności.	17
Tab. 4. Czas do jakiegokolwiek progresji (TTP): podsumowanie danych klinicznych.....	19
Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTP z badania CheckMate-77T.	20
Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej przeżycia u pacjentów bez progresji z badania CheckMate-77T (dane łączone).	23
Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej przeżycia u pacjentów po progresji (dane łączone).	25
.....	29
.....	30
Tab. 10. Odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia nasilenia związanych z leczeniem (CheckMate-77T, KEYNOTE-671).	31
Tab. 11. Koszty niwolumabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.	34
Tab. 12. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia niwolumabem (CheckMate-77T, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).	35
Tab. 13. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego niwolumabem†.....	35
Tab. 14. Udział schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu neoadjuwantowym w ramach schematów periNIVO+neoCT i periPembro+neoCT (CheckMate-77T,KEYNOTE-671).	37
Tab. 15. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią neoadjuwantową w poszczególnych cyklach w ramach schematów periNIVO+neoCT i periPembro+neoCT (CheckMate-77T,KEYNOTE-671).	37
.....	37
Tab. 17. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie chemioterapią neoadjuwantową w ramach schematu neoCT (CheckMate-77T).	38
Tab. 18. Koszty za mg i udziały substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii.	39
Tab. 19. Oszacowanie liczby rozliczonych mg pembrolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).	40
Tab. 20. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji pembrolizumabu (DGL 2024).....	40
Tab. 21. Odsetki pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia pembrolizumabem (KEYNOTE-671, dane zamieszczone w modelu ekonomicznym).	41
Tab. 22. Parametry dotyczące czasu trwania leczenia adjuwantowego pembrolizumabem.	41

Tab. 23. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem nr 20/2025/DGL ujedn.	42
Tab. 24. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem 11/2025/DGL ujedn.	43
Tab. 25. Odsetki pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej.	43
Tab. 26. Oszacowanie kosztu radykalnej operacji płuc po leczeniu neoadjuwantowym (NFZ 2023).	44
Tab. 27. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6. (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).	44
Tab. 28. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.).	45
Tab. 29. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.).	45
.....	46
.....	47
.....	47
.....	48
.....	48
.....	49
.....	50
Tab. 37. Rozkład pacjentów z progresją choroby według typu początkowej progresji.	50
.....	51
Tab. 39. Udział radioterapii uwzględnionej w modelu (NFZ 2023).	52
Tab. 40. Koszty radioterapii (Zarządzenie 37/2024/DSOZ).	52
Tab. 41. Podsumowanie kosztów leczenia w stanie miejscowego nawrotu.	53
Tab. 42. Rozkład stosowania terapii immunoonkologicznych (IO) vs nieimmunoonkologicznych (non-IO) w pierwszej linii leczenia przerzutu odległego (1L DM).	54
.....	54
.....	55
.....	56
.....	58

.....	60
Tab. 48. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	61
Tab. 49. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, trombocytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).	62
Tab. 50. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).	62
Tab. 51. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ (Załącznik 1)).	63
.....	64
.....	65
Tab. 54. Normy populacyjne w populacji ogólnej Polski w zależności od wieku.	65
Tab. 55. Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.	66
Tab. 56. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	66
Tab. 57. Scenariusze analizy wrażliwości.	69
Tab. 58. Parametry modelu uwzględnione w PSA oraz zastosowane rozkłady prawdopodobieństwa.....	70
Tab. 59 Wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	72
Tab. 60 Metodyka odnalezionych analiz ekonomicznych.	72
.....	74
.....	74
.....	75
.....	77
.....	77
.....	78
.....	80
.....	80
.....	81
.....	84

.....	84
.....	85
.....	87
.....	90

Tab. 75 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 13.08.2025.	102
Tab. 76. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 13.08.2025.	103
Tab. 77 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.	105
Tab. 78 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.....	106
Tab. 79 Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 20.08.2025.	107
Tab. 80 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	108
Tab. 81. Tablice trwania życia (GUS 2023).	109
Tab. 82. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (Informator o Umowach NFZ).	110
Tab. 83. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (Informator o Umowach NFZ)	110
Tab. 84. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).	111
Tab. 85. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).....	111
Tab. 86. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie chirurgii klatki piersiowej (Informator o zawartych umowach NFZ).....	111
Tab. 87. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: badania tomografii komputerowej (TK) (Informator o zawartych umowach NFZ).....	112
Tab. 88. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: pozytonowa tomografia emisyjna (Informator o zawartych umowach NFZ).	112
Tab. 89. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: Badania rezonansu magnetycznego (RM) (Informator o zawartych umowach NFZ).	112
Tab. 90. Wycena punktów dla leczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie chirurgii klatki piersiowej (Informator o zawartych umowach NFZ).	112
Tab. 91 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).	113

Bibliografia

- AK 2025** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza kliniczna. Warszawa 2025.
- [redacted]
- APD 2025** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjne-go niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- BIA 2025** [redacted] Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025.
- Bowes 2022** Bowes K, Jovanoski N, Brown AE, et al. Treatment patterns and survival of patients with locoregional recurrence in early-stage NSCLC: a literature review of real-world evidence. *Med Oncol.* 2022;40(1):4. doi:10.1007/s12032-022-01790-0
- CheckMate-77T** Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(19):1756-69.
- CheckMate-9LA** Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, Richardet E, Bennouna J, Felip E, Juan-Vidal O, Alexandru A, Sakai H, Lingua A, Salman P, Souquet PJ, De Marchi P, Martin C, Pérol M, Scherpereel A, Lu S, John T, Carbone DP, Meadows-Shropshire S, Agrawal S, Oukessou A, Yan J, Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):198-211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e92. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00082-6. PMID: 33476593.
- CheckMate-816** Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170.
- ChPL Keytruda** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.08.2025].
- ChPL Opdivo** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.08.2025].
- DGL 2024** NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r.

DGL 2025	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8810.html [dostęp: 19.08.2025]
EMPOWER-Lung 1	Özgüroğlu M, Kilickap S, Sezer A, Gümüş M, Bondarenko I, Gogishvili M, Nechaeva M, Schenker M, Cicin I, Ho GF, Kulyaba Y, Zyuhai K, Scheusan RI, Garassino MC, He X, Kaul M, Okoye E, Li Y, Li S, Pouliot JF, Seebach F, Lowy I, Gullo G, Rietschel P. First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Sep;24(9):989-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00329-7. Epub 2023 Aug 14. Erratum in: <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Oct;24(10):e405. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00463-1. PMID: 37591293.
EMPOWER-Lung 3	ogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, Giorgadze D, Dvorkin M, Penkov K, Laktionov K, Nemsadze G, Nechaeva M, Rozhkova I, Kalinka E, Gessner C, Moreno-Jaime B, Passalacqua R, Li S, McGuire K, Kaul M, Paccaly A, Quek RGW, Gao B, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Gullo G, Rietschel P. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. <i>Nat Med.</i> 2022 Nov;28(11):2374-2380. doi: 10.1038/s41591-022-01977-y. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36008722; PMCID: PMC9671806.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26.
GUS 2023	Life Tables (https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html) [dostęp: 21.08.2025]
GUS 2023a	Główny Urząd Statystyczny / Opracowania sygnałne / Komunikaty i Obwieszczenia / Lista komunikatów i obwieszczeń / Komunikat w sprawie przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia, bez wypłat nagród z zysku, w czwartym kwartale 2023 roku [dostęp: 20.05.2025].
Hospicjum 2023	Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2023. https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2024/08/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-za-2023_11zon.pdf [dostęp: 21.08.2025]
Impower110	assem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naïve Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. <i>J Thorac Oncol.</i> 2021;16(11):1872-1882. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.019
KEYNOTE-042	de Castro G, Jr., Kudaba I, Wu YL, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. <i>J Clin Oncol.</i> 2023;41(11):1986-1991. doi:10.1200/JCO.21.02885
KEYNOTE-189	Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(14):1505-1517. doi:10.1200/JCO.19.03136
KEYNOTE-407	Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018;379(21):2040-2051. doi:10.1056/NEJMoa1810865
KEYNOTE-671	Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with

	neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404(10459):1240-52. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):491-503.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:84. Published 2008 Oct 21.
NFZ 2023	Statystyki JGP 2023 https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 19.08.2025]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp: 18.08.2025].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 30.07.2025]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
White 2025	White B, Harris M, Villacorta R, et al. Cost-effectiveness of perioperative nivolumab + neoadjuvant platinum doublet chemotherapy as treatment for resectable non-small cell lung cancer in the United States. J Med Econ. 2025; 28: 625-37.
Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43484/Zarzadzenie-11_2025_DGL [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43452/Zarzadzenie-129_2024_DGL [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 132/2024/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43514/Zarzadzenie-23_2025_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 32/2025/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43534/Zarzadzenie-32_2025_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie 37/2024/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie nr 20/2025/DGL ujedn.	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43509/Zarzadzenie-20_2025_DGL [dostęp: 21.08.2025]
Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ	https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ [dostęp: 21.08.2025]

