



IGNORANTIA NOCET

Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 5 lutego 2015 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Modelowanie; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Wnioski i dyskusja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

[Redacted].

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	10
2. Strategia analityczna.....	11
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy	13
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
5.1. Skuteczność kliniczna	14
5.2. Profil bezpieczeństwa	15
6. Technika analityczna.....	16
7. Analiza kosztów.....	17
7.1. Koszt leków.....	18
7.1.1. Dawkowanie leków.....	18
7.1.2. Ceny leków	19
8. Modelowanie.....	21
8.1. Struktura kalkulacji kosztów	22
8.2. Prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu	22
8.3. Założenia i dane wejściowe.....	24
8.4. Dyskontowanie.....	25
8.5. Walidacja modelu.....	25
9. Wyniki analizy.....	25
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	26

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	26
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza wartości skrajnych	27
11. Analiza progowa	32
12. Ograniczenia i założenia	38
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	39
14. Dyskusja	40
15. Załączniki	43
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	43
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	43
15.1.2. Strategia wyszukiwania	44
15.1.3. Selekcja badań.....	45
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	46
15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	46
15.2. Parametry i błędy dopasowania funkcji parametrycznych.....	47
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	47
16. Spis tabel	50
17. Spis rysunków	51
18. Bibliografia.....	52

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFA	afatynib
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CR	ang. <i>complete response</i> - całkowita odpowiedź na leczenie
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
ERL	erlotynib
GEF	gefitynib
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>objective response rate</i> - obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas życia wolny od progresji choroby
PR	ang. <i>partial response</i> - częściowa odpowiedź na leczenie
■	■

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce erlotynibu (Tarceva®) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*, w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego”.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym o długości 50 miesięcy, odpowiadającym czasowi leczenia chorych w analizowanym wskazaniu.

W analizie porównano erlotynib (ERL) z gefitynibem (GEF), tj. z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na konserwatywne założenie niewykazania istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*. W ramach oceny skuteczności erlotynibu w populacji chorych na NDRP z mutacją genu EGFR oraz z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu odnaleziono dwa badania (badania *OPTIMAL* na rasie azjatyckiej i *EURTAC* na rasie kaukaskiej), w których porównano erlotynib względem dwulekowego podstawowego schematu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W badaniach tych dokonano porównania w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, dla chorych z podtypem histologicznym

wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu. Nie zidentyfikowano żadnego badania umożliwiającego porównanie erlotynibu z gefitynibem, w którym przedstawiony byłby analogiczny wynik dla tego punktu końcowego. W tej sytuacji w *Analizie klinicznej* zdecydowano o zaprezentowaniu wyników z badań *OPTIMAL* i *EURTAC*, ponieważ są to jedyne dostępne dane dla populacji zbliżonej do docelowej. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności erlotynibu i gefitynibu w populacji chorych z NDRP o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, zdecydowano o zaprezentowaniu takiego porównania dla wszystkich podtypów histologicznych łącznie. Jedyne odnalezione badanie porównujące gefitynib z chemioterapią (*NEJ002*) wykonane zostało na populacji azjatyckiej. W związku z tym, w *Analizie klinicznej* przedstawiono porównanie pośrednie ERL vs. GEF dla rasy azjatyckiej. Populacja ta nie jest tożsama z populacją Polski. W niniejszej analizie zdecydowano więc o konserwatywnym założeniu¹ braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy ocenianymi technologiami.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model kalkulacji kosztów. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe erlotynibu oraz gefitynibu odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury systemu ochrony zdrowia.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych (Tarceva®, Iressa®)*. Ceny jednostkowe substancji zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

W analizie, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Dlatego też w analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (oraz tożsamej z nią

¹ W porównaniu pośrednim badań na rasie azjatyckiej wykazano wyższą skuteczność erlotynibu nad gefitynibem dla PFS. Ponieważ jednak nie wiadomo, o ile dłuższy byłby PFS erlotynibu niż gefitynibu w rasie kaukaskiej, konserwatywnie przyjęto brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami.

perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano jedynie koszt leków stosowanych w I linii leczenia.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

WYNIKI

[REDACTED]

Progowy koszt dla płatnika publicznego za miligram erlotynibu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [REDACTED], natomiast cena zbytu netto [REDACTED].

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Podkreślić należy, że finansowanie leku Tarceva[®] przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[REDACTED]

[Redacted content]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce erlotynibu (nazwa handlowa Tarceva[®]) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w ramach programu lekowego²”. Obecnie erlotynib nie jest finansowany przez płatnika publicznego w omawianym wskazaniu.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Interwencja:

- ⊕ erlotynib (ERL).

Komparator:

- ⊕ gefitynib (GEF).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub

² Program lekowy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) zwany dalej *Programem lekowym*.

z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR [9].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [9]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla erlotynibu wskazano gefitynib, który jest obecnie stosowany i refundowany w Polsce w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Na podstawie opisu *Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C.34)* i *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, regulowanego Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.* [13] stosowanym obecnie leczeniem w I linii u chorych na raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS) jest również afatynib. Uwzględniając fakt, iż afatynib wprowadzono z dniem 1 listopada 2014 r. na wykazy leków refundowanych, uznano, że nie stanowił on komparatora w niniejszej analizie, ponieważ nie został jeszcze rozpowszechniony w praktyce klinicznej w Polsce.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu kosztów. Model ten jest zgodny z polską praktyką kliniczną.

Strategię analityczną oparto na badaniach odnalezionych ramach *Analizy klinicznej* [9]. Ze względu na bardzo małą liczbę chorych z podtypem wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, w *Analizie klinicznej* przedstawiono jedyne istniejące wyniki dla tej populacji po zastosowaniu erlotynibu, tj. wartość parametru HR³ dla porównania erlotynibu

³ ang. *hazard ratio* – ryzyko względne

z chemioterapią z badań *OPTIMAL* na rasie azjatyckiej (publikacje *Chen 2013* i *Zhou 2011* [6, 19]) i z badania *EURTAC* na rasie kaukaskiej (publikacja *Rosell 2012* [15]).

W związku z brakiem możliwości porównania erlotynibu z gefitynibem oraz brakiem możliwości zestawienia badań jednoramiennych w populacji docelowej, głównym celem *Analizy klinicznej* było porównanie pośrednie erlotynibu z badania *OPTIMAL* z gefitynibem z badania *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010* [12]) dla populacji chorych niezależnie od podtypu histologicznego, dla rasy azjatyckiej. Wynik porównania mediany PFS był istotnym statystycznie na korzyść erlotynibu. Nie było możliwości wykonania takiego porównania dla rasy kaukaskiej ze względu na brak adekwatnych badań dla gefitynibu.

W badaniach *EURTAC* i *NEJ002* przedstawiono również mediany OS⁴ (pierwszorzędowych punktów końcowych). Badania te były jednak przeprowadzone na różnych rasach (*EURTAC* – rasa kaukaska, *NEJ002* – rasa azjatycka), co w analizowanym wskazaniu nie jest bez znaczenia dla wyników i nie można było w tym przypadku wykonać porównania pośredniego.

Z kolei na podstawie porównania wyników PFS z badań *OPTIMAL* i *NEJ002* przeprowadzonego dla rasy azjatyckiej nie jest możliwe bezpośrednio odniesienie się do populacji Polski, stąd nie jest znany stopień, w jakim erlotynib byłby lepszy od gefitynibu w populacji chorych w Polsce. Biorąc to pod uwagę, przyjęto konserwatywnie⁵ brak różnic w skuteczności pomiędzy ERL i GEF w analizowanym wskazaniu i oprócz analizy kosztów-konsekwencji, wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model kalkulacji kosztów zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej, gwarantującą opłacalność kosztową.

⁴ ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

⁵ W wyniku porównania pośredniego wyników badań *OPTIMAL* i *NEJ002* na rasie azjatyckiej wykazano wyższość erlotynibu nad gefitynibem w medianie PFS.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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 wskazaniu⁶*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [17]), tożsamej z perspektywą wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [18].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 16].

Horyzont czasowy ustalono na podstawie wykonanej analizy czasu leczenia chorych w analizowanym wskazaniu, opisanej w rozdziale 8.2. Przyjęto, że 50-miesięczny horyzont czasowy odpowiada czasowi leczenia w uwzględnianej populacji docelowej. [REDACTED]

⁶ Zwany dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*.

⁷ [REDACTED]

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Główna ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w *Analizie klinicznej* [9] została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011* oraz *Chen 2013* [6, 19]) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010* [12]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);
- ⊗ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR⁸);
- ⊗ całkowita odpowiedź na leczenie (CR⁹);
- ⊗ częściowa odpowiedź na leczenie (PR¹⁰).

Wyniki te dotyczyły chorych niezależnie od podtypu histologicznego, jednak postanowiono o ich przedstawieniu i próbie wnioskowania na ich podstawie (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności ERL i GEF w populacji chorych o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

Czas przeżycia wolny od progresji choroby dla ERL był oceniany w badaniu *EURTAC* na rasie kaukaskiej (publikacja *Rosell 2012* [15]) i badaniu *OPTIMAL* na rasie azjatyckiej (publikacje *Zhou 2011* i *Chen 2013*), natomiast dla GEF w badaniu *NEJ002* na rasie azjatyckiej (publikacja *Maemondo 2010*). Na podstawie analizy danych w nich zawartych wykazano, że erlotynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby względem gefitynibu w czasie około 16 miesięcy (w przypadku porównania z wykorzystaniem danych z publikacji *Zhou 2011*) oraz około 18 miesięcy (z wykorzystaniem publikacji *Chen 2013*) dla rasy azjatyckiej. Ponieważ wyników tych nie da się przenieść na populację Polski (na podstawie powyższych badań nie jest znany stopień, w jakim erlotynib jest skuteczniejszy od gefitynibu w rasie kaukaskiej) w niniejszej analizie konserwatywnie założono brak różnic.

⁸ ang. *objective response rate*

⁹ ang. *complete response*

¹⁰ ang. *partial response*

Do modelowania średniego czasu trwania leczenia ERL i GEF wykorzystano czas przeżycia wolny od progresji choroby. W analizie podstawowej wykorzystano PFS z badania *EURTAC*, ze względu na fakt, iż było one przeprowadzone na rasie kaukaskiej. Średnie czasy leczenia obliczone na podstawie pozostałych badań wykorzystano w analizie wrażliwości.

Nie wykazano istotnej różnicy pod względem pozostałych ocenianych punktów końcowych między grupami.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa ERL względem GEF dokonano, porównując pośrednio wyniki badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011* [19]) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010* [12]) poprzez wspólną referencję, za którą uznano dwulekowy schemat chemioterapii oparty na karboplatynie. Podane w wyżej wymienionych publikacjach dane pozwoliły na wykonanie porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia;
- ⊗ częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej;
- ⊗ częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Spośród wszystkich przeprowadzonych porównań pośrednich przewagę erlotynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) stwierdzono w odniesieniu do częstości występowania trombocytopenii ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia, niedokrwistości ogółem oraz wymiotów ogółem. Przewagę gefitynibu (niższą częstość występowania zdarzeń) wykazano jedynie w odniesieniu do częstości występowania neutropenii w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Ponieważ jednak wykorzystane do porównania badania zostały przeprowadzone na rasie azjatyckiej, która nie odpowiada populacji Polski, założono brak różnic w występowaniu działań niepożądanych.

W przypadku porównania wyników dotyczących pozostałych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

6. Technika analityczna

Z uwagi na założenie o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA¹¹). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne z Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*¹² oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [18, 16]. W związku z tym, że w analizie uwzględniono jednakowy efekt zdrowotny dla porównywanych technologii medycznych, nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy uznać za zgodne z punktem 5.3. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Zaznaczyć też należy, że w analizie odstąpiono od wyznaczenia współczynników kosztów-użyteczności dla ERL i GEF. W przypadku analizy minimalizacji kosztów zestawienie współczynników CUR¹³ nie wnosi dodatkowych informacji do analizy. Ustalone w analizie ceny progowe skalkulowano tak, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt alternatywnej technologii medycznej o najkorzystniejszej relacji uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, refundowanej w omawianym wskazaniu, tj. gefitynibu. W związku z tym, że uwzględniony w analizie efekt zdrowotny wynikający ze stosowania ERL i GEF jest porównywalny, ewentualne liczenie ceny progowej ERL w oparciu o współczynniki CUR, dałoby taki sam wynik, jak cena progowa policzona w analizie ekonomicznej (przy której różnica w kosztach terapii ERL i GEF równa jest zero). Zatem, pomimo tego, że w związku z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów odstąpiono od liczenia współczynników CUR, wyliczona w analizie

¹¹ ang. *cost-minimisation analysis*

¹² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*.

¹³ ang. *cost-utility ratio*

ekonomicznej cena progowa spełnia również warunki wskazane w art. 13 *Ustawy o refundacji*.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM* [1, 16], przeprowadzona została również analiza kosztów i konsekwencji (CCA¹⁴).

7. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce. W modelu uwzględniono koszt leku. Wybrana kategoria kosztowa stanowi całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w obliczeniach (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Charakterystyk produktów leczniczych (Tarceva®, Iressa®)* [5, 4].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*¹⁵ [13].

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność ich kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

¹⁴ ang. *cost-consequences analysis*

¹⁵ Zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt podania leku	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Koszt ten zaliczono do kosztów diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego.
Koszt związany z diagnostyką i kwalifikacją do <i>Programu lekowego</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu są jednakowe dla obu porównywanych technologii medycznych. Założono, że koszt za diagnostykę w programie leczenia z zastosowaniem afatynibu będzie taki sam jak dla obu porównywanych technologii w związku z tą samą listą badań przeprowadzanych przy kwalifikacji chorego do programu.
Koszt monitorowania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Monitorowanie skuteczności leczenia wykonywane w ramach <i>Programu lekowego</i> zawiera zbiór tych samych badań zarówno dla gefitynibu jak i erlotynibu.
Koszt leczenia działań niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [9] uznano, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny dla erlotynibu (nie odnaleziono różnic w ciężkich działaniach niepożądanych, wymagających leczenia) i jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa gefitynibu.

Źródło: opracowanie własne

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

ERLOTYNIB

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie ich dawki. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tarceva®* [5] określono, że w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami erlotynib podawany jest w dawce 150 mg na dobę¹⁶. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [9].

¹⁶ Zalecana dobową dawką erlotynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 150 mg.

GEFITYNIB

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa®* [4] oraz *Programu lekowego* określono, że w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z uaktywnioną mutacją EGFR gefitynib podawany jest w dawce 250 mg na dobę¹⁷. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Tabela 2.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku (mg)	Miesięczna dawka leku (mg)*
ERL	150	4 565,63
GEF	250	7 609,38

*Przy założeniu, że miesiąc ma 30,44 dni.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tarceva®* i *ChPL Iressa®* [5, 4]

7.1.2. Ceny leków

ERLOTYNIB

Obecnie lek Tarceva® (dostępny w trzech prezentacjach: Tarceva® tabl. powl., 25 mg, Tarceva® tabl. powl., 100 mg, Tarceva® tabl. powl., 150 mg) jest finansowany w ramach programu lekowego w:

- ⊗ I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR;
- ⊗ kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR.

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania erlotynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, z potwierdzoną mutacją

¹⁷ Zalecana dobowa dawka gefitynibu zapisana w *Programie lekowym* wynosi również 250 mg.

EGFR, w ramach *Programu lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej 1085.0. Rozważono poziom odpłatności leku zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [18].

Ceny zbytu netto erlotynibu zaczerpnięto z aktualnego *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*, w wysokości 2 066,51 PLN, 7 178,39 PLN i 8 391,67 PLN odpowiednio dla prezentacji 25 mg, 100 mg i 150 mg, tabl. powl. [13]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto leku (biorąc pod uwagę finansowanie w istniejącej grupie limitowej) [18].

[REDACTED]

GEFITYINIB

Komparator jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego* i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie [13]. Ceny gefitynibu zaczerpnięto z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wyznaczone ceny substancji oraz wysokość opłaty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Opłata NFZ za miligram
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ERL [REDACTED]	Tarceva, tabl. powl., 25 mg	2 066,51	2 231,83	2 343,42	1 586,03	2,11
	Tarceva, tabl. powl., 100 mg	7 178,39	7 752,66	8 140,29	6 344,10	2,11

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Opłata NFZ za miligram
	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	8 391,67	9 063,00	9 516,15	9 516,15	2,11
GEF	Iressa, tabl. powł., 250 mg	8 100,00	8 748,00	9 185,40	9 185,40	1,22

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [13]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w miesiącu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej oraz częstość ich występowania w ujęciu miesięcznym (PLN)

Źródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ERL vs. GEF w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono kalkulację kosztów, uwzględniając dyskontowanie w czasie. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [9] założono konserwatywnie, że nie ma różnic w skuteczności stosowania obu substancji w analizowanym wskazaniu. W związku z tym nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1. Struktura kalkulacji kosztów

[Redacted content]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

8.2. Prawdopodobieństwa pozostania w leczeniu

[Redacted content]

[Redacted text block]

Rysunek 1.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawka dobową ERL	150 mg	ChPL Tarceva® [5] oraz projekt Programu lekowego
Dawka dobową GEF	250 mg	ChPL Iressa® [4] oraz Program lekowy
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
Limit za miligram ERL tabl. powl., 25 mg [REDACTED]	2,11	Obwieszczenie MZ [13]
Limit za miligram ERL tabl. powl., 100 mg [REDACTED]	2,11	
Limit za miligram ERL tabl. powl., 150 mg [REDACTED]	2,11	
GEF	1,22	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [1] Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [16]

Źródło: opracowanie własne

8.4. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów [1]. Nie istniała konieczność dyskontowania wyników zdrowotnych z uwagi na przeprowadzenie analizy techniką minimalizacji kosztów.

8.5. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji (rozdział 14.).

9. Wyniki analizy

Wyniki analizy przedstawiono [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej.

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted content]

Wartość całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne oraz kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Całkowite koszty różniące stosowania erlotynibu i gefitynibu oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 10.).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu, [Redacted] w perspektywie płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywie wspólnej.

Tabela 7.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania erlotynibu z gefitynibem (PLN)

*w zależności od wybranego rozkładu opisującego długość leczenia w I linii

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

[REDACTED]

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-żyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED] [REDACTED] również zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów	Minimalny	0%	Wytyczne AOTM, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Wytyczne AOTM [1] Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [16]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Tabela 9.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 10.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

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

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy ma [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Analiza progowa

Zgodnie z Art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [16] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy minimalizacji

kosztów, w przypadku porównania ERL z GEF, [REDACTED]
[REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywy wspólnej).

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 13.
Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 25 mg)

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.
Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 100 mg)

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

Źródło: opracowanie własne

Tabela 15.
Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (dla opakowania Tarceva® tabl. powł. 150 mg)

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

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

Główna ocena skuteczności erlotynibu względem gefitynibu w *Analizie klinicznej* [9] została wykonana w oparciu o wyniki porównania pośredniego badań *OPTIMAL* (publikacja *Zhou 2011* oraz *Chen 2013* [6, 19]) i *NEJ002* (publikacja *Maemondo 2010* [12]). Wyniki te dotyczyły chorych niezależnie od podtypu histologicznego, jednak postanowiono o ich przedstawieniu i próbie wnioskowania na ich podstawie (nie istnieją żadne dane umożliwiające porównanie skuteczności ERL i GEF w populacji chorych o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]²² [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie erlotynibu w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w ramach *Programu lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie wielkomórkowym lub bez ustalonego podtypu.

²² [REDACTED]

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z *Wytycznymi AOTM*) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Lee 2014* [11].

Celem analizy *Lee 2014* było pośrednie porównanie kosztów i efektywności erlotynibu względem gefitynibu w pierwszej linii leczenia NDRP z aktywującymi mutacjami EGFR na podstawie randomizowanych badań wśród populacji azjatyckiej (OPTIMAL dla erlotynibu, IPASS dla gefitynibu). IPASS jest to badanie (N=132), porównujące skuteczność gefitynibu względem chemioterapii dwulekowej opartej na karboplatynie, w leczeniu chorych na NDRP z aktywującymi mutacjami EGFR. Punktem końcowym rozpatrywanym w badaniu był czas przeżycia bez progresji choroby. Użyty w ramach analizy *Lee 2014* model przyjmuje trzy możliwe stany zdrowia: brak progresji choroby, progresję choroby oraz śmierć. W analizie wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu bez progresji choroby na korzyść erlotynibu (HR=0,33; 95% CI, 0,19-0,58; p=0,0001). Inkrementalny wskaźnik kosztów efektywności (koszt za jeden uzyskany rok życia skorygowany o jakość) wyniósł 61 135 USD dla erlotynibu vs. gefitynib (222 775,94 PLN²³). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej (przedstawiono wyłącznie wyniki dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, uwzględnianej w niniejszej analizie, tj. erlotynib vs. gefitynib).

Tabela 16. **Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej***

²³ Zgodnie z bieżącym kursem średnim dolara amerykańskiego na dzień 04.02.2015 r. notowany przez Narodowy Bank Polski (1 USD = 3,6440 PLN).

Porównanie	Koszt inkrementalny	Inkrementalny efekt zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
Erlotynib vs. gefitynib	51 238,47 PLN	0,23	222 775,94 PLN

*Biorąc pod uwagę średni kurs wymiany walut notowany przez NBP (1 USD = 3,6440 PLN).

Źródło: opracowanie własne na podstawie Lee 2014 [11]

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej) koszt inkrementalny jest równy zero, wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Tarceva® jest równa:

- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ populacja: dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR leczeni w pierwszym rzucie;
- ⊗ interwencja: erlotynib (Tarceva®);
- ⊗ komparator: gefitynib;
- ⊗ metodyka: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊗ interwencja: inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊗ komparatory: inne niż wyżej wymienione;
 - ⊗ metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 17.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 02.02.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Data ostatniego wyszukiwania: 02.02.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego

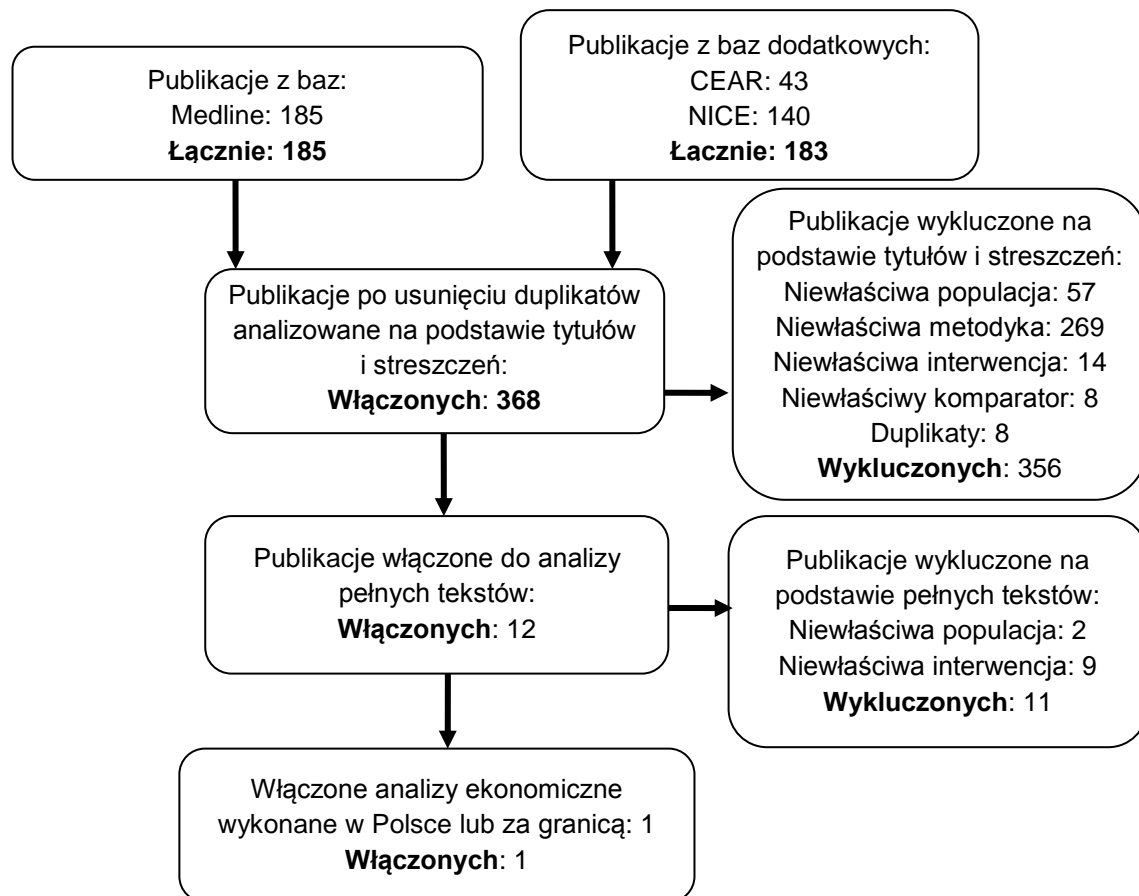
problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.1.1. Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 276 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 185 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 43 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 140 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania erlotynibu w porównaniu z gefitynibem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.2. Parametry i błędy dopasowania funkcji parametrycznych

Tabela 19.
Parametry dopasowania w zależności od przyjętego rozkładu parametrycznego

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Rosell 2012 [15]

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 20.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK, rozdział 9.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	TAK
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d (Ponieważ wyników porównania pośredniego badań na rasie azjatyckiej nie da się dokładnie przełożyć na populację Polski (na podstawie powyższych badań nie jest znany stopień, w jakim erlotynib jest skuteczniejszy od gefitynibu w rasie kaukaskiej) w niniejszej analizie konserwatywnie założono brak różnic.)
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK (Mimo iż w analizie nie przedstawiono wartości CUR, to przy wyznaczeniu cen progowych analiza CUR sprowadza się w tym przypadku do analizy CMA, co oznacza, że warunek jest spełniony.)
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
■	<ul style="list-style-type: none"> ■ ■ 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK (dla kosztów) n/d (dla efektów zdrowotnych)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel


Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	18
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie.....	19
Tabela 3. Ceny leków uwzględnionych w analizie (PLN)	20
Tabela 4. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej oraz częstość ich występowania w ujęciu miesięcznym (PLN).....	21
Tabela 5. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	24
Tabela 6. Całkowite koszty różniące stosowania erlotynibu i gefitynibu oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)	26
Tabela 7. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania erlotynibu z gefitynibem (PLN)	27
Tabela 8. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	29
Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)	30
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ERL vs. GEF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)	31
Tabela 11. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	32
Tabela 12. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za mg)	34

Tabela 13. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 25 mg)	35
Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (za opakowanie Tarceva® tabl. powł. 100 mg)	36
Tabela 15. Wyniki analizy progowej dla porównania ERL vs. GEF dla wyników analizy wrażliwości (dla opakowania Tarceva® tabl. powł. 150 mg)	37
Tabela 16. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej*	40
Tabela 17. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	44
Tabela 18. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	44
Tabela 19. Parametry dopasowania w zależności od przyjętego rozkładu parametrycznego	47
Tabela 20. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	47

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Dane empiryczne oraz dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas trwania leczenia	23
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	45

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu Giotrif (afatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie afatynibem chorych z nie drobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”, Analiza* weryfikacyjna
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/066/AWA/66_AWA_OT_4351_9_GIOTRIF_%5Bafatynib%5D_2014.05.22.pdf (data dostępu: 4.11.2014 r.)
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif[®]
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa[®]
 5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva[®]
 6. Chen G., Feng J., Zhou C., *Quality of life (QoL) analyses from optimal (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC)*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (6): 1615-1622
 7. Cost-Effectiveness Analysis Registry (data dostępu: 18.08.2014 r.)
<https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
 8. Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
 9.  Tarceva[®] (erlotynib) w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna
 10. Informator o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ
-

-
11. Lee V., Schwander B., Lee V., *Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients in Hong Kong*, Hong Kong Medical Journal 2014, 20 (3): 178-186
 12. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., i in., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*, The New England Journal of Medicine 2010, 362 (25): 2380-238
 13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (data dostępu 12.01.2015 r.)
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r3>.
 14. PRISMA Statement (data dostępu: 15.09.2014 r.)
<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>
 15. Rosell R., Cacereny E., Gervais R., i in., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*, The Lancet Oncology 2012, 13 (3): 239-246
 16. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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, (Dz. U. 2012 poz. 452)
 17. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Nr 210, poz. 2135, z poz. zm.)
 18. 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, z poz. zm.)
-

-
19. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. i in., *Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study*, *The Lancet Oncology* 2011, 12 (8): 735-742
-