

**Nintedanib (Vargatef®)**  
**w II linii leczenia zaawansowanego**  
**niedrobnokomórkowego raka płuca**

Analiza ekonomiczna

---



Warszawa

Data ukończenia opracowania: 21.12.2015 r.



**Autorzy raportu:**

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

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa  
tel. +48 22 699 06 99

[REDACTED]

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności kosztowej stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego w II linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

### Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, tj. płatnika i pacjenta. Jako komparatory wybrano docetaksel i pemetreksed. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynikiem tej analizy był inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Do wykonania analizy ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Model ten jest modelem AUC z elementami modelu Markowa. W modelu uwzględniono trzy stany: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 3 tygodnie, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Wyróżnionym stanom zdrowia przypisano koszty oraz użyteczności jednego cyklu. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane i związane z nimi spadki użyteczności. Przyjęto dożywotni horyzont analizy.

Model dostosowano do warunków polskich. W celu określenia zasobów zużywanych w czasie leczenia, a zatem kosztów, przeprowadzono badanie ankietowe wśród dwóch klinicystów. W modelu uwzględniono koszty związane z podaniem leku, monitorowaniem stanu pacjenta, leczeniem działań niepożądanych i postępowaniem po zakończeniu terapii II linii.

Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano m.in. alternatywne wartości użyteczności. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, ukazującą wpływ niepewności o charakterze statystycznym oszacowań parametrów modelu.

### Wyniki

Analiza podstawowa wykazała, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związana jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków. Wartości współczynników ICUR 287 147 PLN/QALY i 287 083 PLN/QALY odpowiednio dla perspektywy wspólnej i NFZ. W przypadku uwzględnienia RSS wartości ICUR wynoszą odpowiednio: ████████ PLN/QALY i ████████ PLN/QALY. W przypadku porównania z pemetrekselem, terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem również wiąże się ze zwiększeniem QALY i wzrostem kosztów. Wartości współczynników ICUR: 217 506 PLN/QALY i 217 432 PLN/QALY odpowiednio dla perspektywy wspólnej i NFZ. W przy-

padku uwzględnienia RSS wartości ICUR wynoszą odpowiednio [REDACTED] PLN/QALY i [REDACTED] PLN/QALY. Wyniki analizy wrażliwości również wskazują na przewagę nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem nad pemetreksedem i docetakselem w monoterapii, przy jednoczesnym zwiększeniu kosztów. Z analizy probabilistycznej wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do docetakselu i pemetreksedu [REDACTED].

## **Spis treści**

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Metody</b> .....	<b>9</b>
2.1 Populacja.....	9
2.2 Perspektywa analizy.....	9
2.3 Interwencja.....	9
2.4 Komparatory.....	10
2.5 Dyskontowanie.....	10
2.6 Strategia analityczna.....	11
2.7 Model ekonomiczny.....	11
2.7.1 Opis modelu.....	11
2.7.2 Oceniane terapie.....	13
2.7.3 Efekty zdrowotne.....	15
2.7.4 Zdarzenia niepożądane.....	16
2.7.5 Horyzont czasowy analizy.....	17
2.7.6 Koszty.....	17
2.7.7 Użyteczności.....	46
2.8 Zestawienie parametrów.....	47
2.9 Zakres analizy wrażliwości.....	49
2.10 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	49
2.11 Analiza progowa.....	52
2.12 Walidacja modelu.....	52
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>53</b>
3.1 Nintedanib + docetaksel vs docetaksel.....	53
3.1.1 Analiza podstawowa.....	53
3.1.2 Analiza wrażliwości.....	55
3.2 Nintedanib + docetaxel vs pemetrexed.....	71
3.2.1 Analiza podstawowa.....	71

3.2.2	Analiza wrażliwości .....	73
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	90
3.3.1	Nintedanib + docetaksel vs docetaksel.....	90
3.3.2	Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed.....	94
<b>4</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>99</b>
<b>5</b>	<b>Podsumowanie i wnioski.....</b>	<b>100</b>
<b>6</b>	<b>Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....</b>	<b>102</b>
<b>7</b>	<b>Aneks 2. Przegląd systematyczny użyteczności.....</b>	<b>103</b>
<b>8</b>	<b>Aneks 3. Informacja nt. spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom ekonomicznym.....</b>	<b>118</b>
<b>9</b>	<b>Aneks 4. Ankieta .....</b>	<b>120</b>
<b>10</b>	<b>Aneks 5 Dopasowanie krzywych.....</b>	<b>126</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>128</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>132</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>134</b>

## Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AIC	kryterium Akaike'go (ang. <i>Akaike Information Criteria</i> ).
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> )
BIC	kryterium bayesowskie (ang. <i>Bayesian information criteria</i> )
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
CZN	cena zbytu netto
d1,8 Q21d	schemat dawkowania, dzień 1 i 8 w 21-dniowym cyklu
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> )
ESP	czynnik stymulujący erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulating protein</i> )
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
Lys	lata życia (ang. <i>overall life-years</i> )
MTC	Analiza sieciowa (ang. <i>mixed treatment comparison</i> )
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i> )
PfLYs	lata życia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free life-years</i> ),
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
q.d.	raz dziennie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
UCZ	urzędowa cena zbytu
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )



## **1 Cel analizy**

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności kosztowej stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego w II linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczołowym.

## **2 Metody**

### **2.1 Populacja**

Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

### **2.2 Perspektywa analizy**

Pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z samym leczeniem ani dla badanej interwencji, ani dla komparatora (kosztów kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych). Koszty z perspektywy pacjenta są generowane jedynie w minimalnym stopniu w obszarze dopłat w farmakoterapii przy leczeniu działań niepożądanych i w terapii III linii, jednak zgodnie z wymogami formalnymi analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy połączonej (wspólnej), tj. płatnika i pacjenta.

### **2.3 Interwencja**

Rozważaną interwencją jest stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem. Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2-21 standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem [20].

Jak wynika z zapisów projektu Programu Lekowego, zalecana dawka docetakselu to 75 mg/m<sup>2</sup> pc. Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $\geq 1500$  komórek/mm<sup>3</sup>. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów  $< 500$  komórek/mm<sup>3</sup> przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć z 75 mg/m<sup>2</sup> pc. do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m<sup>2</sup> pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać. Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanibem po przerwaniu leczenia docetakselem, o ile otrzymali co najmniej 4 kursy leczenia dwulekowego i dopóki stwierdza się korzyści kliniczne i brak jest nieakceptowalnej tok-

syczności. Dopuszczalna jest również modyfikacja dawki nintedanibu zgodnie z zapisami ChPL.

## **2.4 Komparatory**

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi 85% wszystkich pierwotnych nowotworów złośliwych płuc. O wyborze leczenia decyduje stopień zaawansowania choroby, istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych organów i ogólny stan chorego. Obecnie w Polsce, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się:

- docetaksel – refundowany w ramach chemioterapii i dostępny w całym zakresie wskazań,
- trzy substancje dostępne i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego:
  - pemetreksed – w przypadku gruczolaka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
  - erlotynib – w przypadku rozpoznania gruczolaka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka;
  - gefitynib – w przypadku rozpoznania raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR [36]

Stosowanie nintedanibu nie jest zależne od obecności mutacji w genie EGFR i nie wymaga przeprowadzenia badania na jej obecność. Czynnikiem przemawiającym za nieuwzględnieniem erlotynibu i gefitynibu jako komparatorów w analizach jest właśnie wymóg wystąpienia u pacjentów ww. mutacji. U tych pacjentów zastosowane będą głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, a nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie stanowi dla tych leków technologii opcjonalnych, które mogłyby zastąpić. Z tego względu jako komparatory w niniejszej analizie uwzględniono jedynie pemetreksed i docetaksel.

## **2.5 Dyskontowanie**

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych [3], dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano wpływ następujących wartości stóp dyskontowych na wyniki analizy:

- 5% stopa dyskonta dla kosztów i efektów,
- 5% stopa dyskonta dla kosztów i brak dyskontowania efektów,

- brak dyskontowania kosztów i efektów.

## 2.6 Strategia analityczna

Dla dokonania oceny ekonomicznej stosowania nintedanibu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zastosowano dostarczony przez Zamawiającego model dotyczący bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model ten dostosowano do warunków polskich, zaś jego dokładny opis przedstawiono w dalszych rozdziałach. W ramach przeglądu systematycznego analogicznych analiz ekonomicznych nie odnaleziono innych analiz, a co za tym idzie — innych modeli, których wykorzystanie można by rozważać (szczegóły wyszukiwania przedstawiono w Aneksie 1).

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i przyjęto za jednostkę efektu zdrowotnego lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynikiem tej analizy jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu szacowano także lata życia bez progresji choroby (PFLYs, *progression-free life-years*) i lata życia (LYs, *overall life-years*).

## 2.7 Model ekonomiczny

### 2.7.1 Opis modelu

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoeconomiczny skonstruowany w programie Microsoft Excel, udostępniony przez Zamawiającego. Wykorzystany model jest modelem typu AUC (czyli modelem analizującym bezpośrednio pola powierzchni pod krzywymi Kaplana-Meiera) zawierającym cechy modelu Markowa (ang. *area under the curve partitioned survival Markov-type model*).

W modelu tym, w odróżnieniu od klasycznego modelu Markowa, nie jest wymagana znajomość cyklicznych prawdopodobieństw przejść między stanami. Charakter modelu Markowa wyrażony jest poprzez wyróżnienie trzech stanów, w jakich mogą znajdować się pacjenci:

- choroba bez progresji – PF (ang. *progression-free*),
- progresja choroby – PD (ang. *progressed*),
- zgon – D (ang. *death*).

W pierwszym cyklu modelu wszyscy pacjenci znajdują się w stanie bez progresji i rozpoczynają II linię leczenia. Długość cyklu w modelu ustalono na 3 tygodnie. W każdym z cykli wyznaczona jest struktura pacjentów między ww. stanami. Odsetek pacjentów z progresją choroby (PD, ang. *progression disease*) wyliczono jako różnicę pomiędzy całkowitym przeżyciem a przeżyciem bez progresji, tj. między OS (ang. *overall survival*) i PFS (ang. *progression free survival*). Funkcje przeżycia wyestymowano na podstawie danych pochodzących z badania LUME-Lung 1, zaś w przypadku pemetreksedu wyzna-

czono w oparciu o współczynniki HR otrzymane z porównania MTC (analiza sieciowa, ang. *mixed treatment comparison*) opisanego w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym. Pacjenci w tym samym stanie zdrowotnym stanowią homogeniczną kohortę o wspólnej charakterystyce klinicznej. Wyniki modelu można także interpretować jako wartości oczekiwane na poziomie jednego pacjenta.

Analizę przeżycia dla PFS i OS przeprowadzono przy pomocy parametrycznych metod estymacji z wykorzystaniem rozkładów: ██████████

██████████. Wybór modelu przeprowadzono na podstawie kryterium informacyjnego AIC (ang. Akaike Information Criteria): w przypadku OS najniższą wartość AIC miał model zbudowany w oparciu ██████████ ██████████, zaś w przypadku PFS – ██████████. Z tego względu, w przypadku porównania nintedanibu (podawanego z docetakselem) z docetakselem do analizy przeżycia dla stanów PFS i OS wybrano wyżej wspomniane rozkłady, por. Aneks 5. W przypadku danych dla pemetreksedu, dla którego krzywe przeżycia wyznaczano w oparciu o wyniki HR uzyskane z porównania MTC, najlepszy (pod względem przyjętego kryterium) był rozkład ██████████, umożliwiający bezpośrednio wykorzystanie parametru HR. Szczegóły dotyczące kwestii dopasowywania krzywych przeżycia do danych przedstawiono w załączonym raporcie [24].

W dokumencie elektronicznym możliwe jest porównanie nintedanibu (w skojarzeniu z docetakselem) z pemetreksedem wyłącznie przy wykorzystaniu rozkładu ██████████. Natomiast w przypadku porównania nintedanib+docetaksel vs. docetaksel, oprócz modelowania OS rozkładem ██████████, a PFS ██████████ ██████████, możliwe jest uzyskanie wyników przy zastosowaniu ██████████ ██████████. W przypadku ██████████ ██████████. Wykorzystanie tych krzywych oznacza zatem sztuczne wyzerowanie parametru OS w cyklach wykraczających poza horyzont czasowy badania (por. Ryc. 22). Z kolei ██████████ ██████████ także wiąże się z niepewnością dotyczącą dalszego przebiegu (w zakresie parametrów opisujących przebieg krzywej oraz ewentualnych zmian strukturalnych tego przebiegu). Wykorzystanie ██████████ nie ma uzasadnienia, skoro według przyjętego kryterium dopasowanie tak skonstruowanych krzywych OS i PFS dawało gorsze wyniki. Z tego powodu w niniejszej analizie do modelowania krzywych OS i PFS wybrano rozkłady dające krzywe o najlepszym dopasowaniu według przyjętego kryterium.

Do wyróżnionych stanów zdrowia przypisano dla każdego cyklu koszty oraz wartości użyteczności. Koszty mogły zależeć od stosowanego leczenia (np. koszty leków w II linii, koszty monitorowania w programie) lub nie (np. koszty leczenia działań niepożądanych). Wartości użyteczności uzależniono od stanu zdrowia, a dla stanu bez progresji

choroby (w scenariuszu podstawowym) dodatkowo także od danego cyklu. Tym samym uwzględniono fakt, że stan PFS może nie być całkowicie jednorodny, a w ramach tego stanu ma miejsce zmiana stanu klinicznego pacjenta wpływająca na użyteczność (to założenie wynika z analizy danych źródłowych badania klinicznego dla nintedanibu, por. niżej).

Niezależnie od stosowanego uprzednio leczenia w II linii, pacjenci znajdujący się w stanie progresji mogą otrzymywać III linię leczenia lub leczenie objawowe, przy czym wybór terapii wpływał jedynie na koszty, nie na przeżycie.

W celu zwiększenia dokładności obliczeń uwzględniono korektę połowy cyklu. Takie podejście jest zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych (por. [3], str. 31, „Zasady dobrej praktyki modelowania i wytyczne krytycznej oceny modeli”). W modelu przyjęto dożywotni horyzont analizy, ograniczony ze względów technicznych do 15 lat, co nie zmienia wyników modelowania dla obecnych danych dot. funkcji przeżycia. Szczegółowe informacje dotyczące źródeł danych i wartości parametrów przedstawiono w dalszej części opracowania.

### 2.7.2 Oceniane terapie

W niniejszej analizie jako komparatory wybrano docetaksel i pemetreksed (por. rozdz. 2.4). W modelu uwzględniono czas stosowania poszczególnych terapii. Stosowanie pemetreksedu w ramach programu lekowego jest ograniczone do 6 cykli w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej, odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia. W pozostałych przypadkach stosowanie pemetreksedu ograniczone jest do 4 cykli. Na potrzeby analizy ograniczono stosowanie pemetreksedu do maksymalnie 6 cykli, jednocześnie konserwatywnie założono, utrzymywanie się terapeutycznego efektu pemetreksedu.

W modelu oszacowano ryzyko przerwania leczenia w cyklu związane z poszczególnymi terapiami, a następnie wyznaczono średni czas terapii II linii. Średni czas leczenia wykorzystano do oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w cyklu.

Tab. 1. Średni czas terapii drugiej linii.

Terapia	Ryzyko przerwania leczenia / cykl	Średni czas terapii II linii	SE	Źródło
Nintedanib (miesiące)				za autorami oryginalnego modelu, oszacowano na podstawie [6, 15]
Docetaksel + nintedanib (liczba cykli)				
Docetaksel +nintedanib (miesiące)				
Docetaksel (liczba cykli)				
Docetaksel (miesiące)				
Pemetreksed (miesiące)				za autorami oryginalnego modelu, oszacowano na podstawie NICE TA124 [6, 17]

W modelu uwzględniono możliwość ewentualnego dostosowania dawki. Średnią intensywność dawki w przypadku terapii nintedanibem, docetakselem podawanym w skojarzeniu z nintedanibem i docetakselem w monoterapii przyjęto na podstawie badania LUME-Lung 1 [25], por. Tab. 2. [REDACTED]

[REDACTED], por. Tab. 2.

Tab. 2. Intensywność dawki.

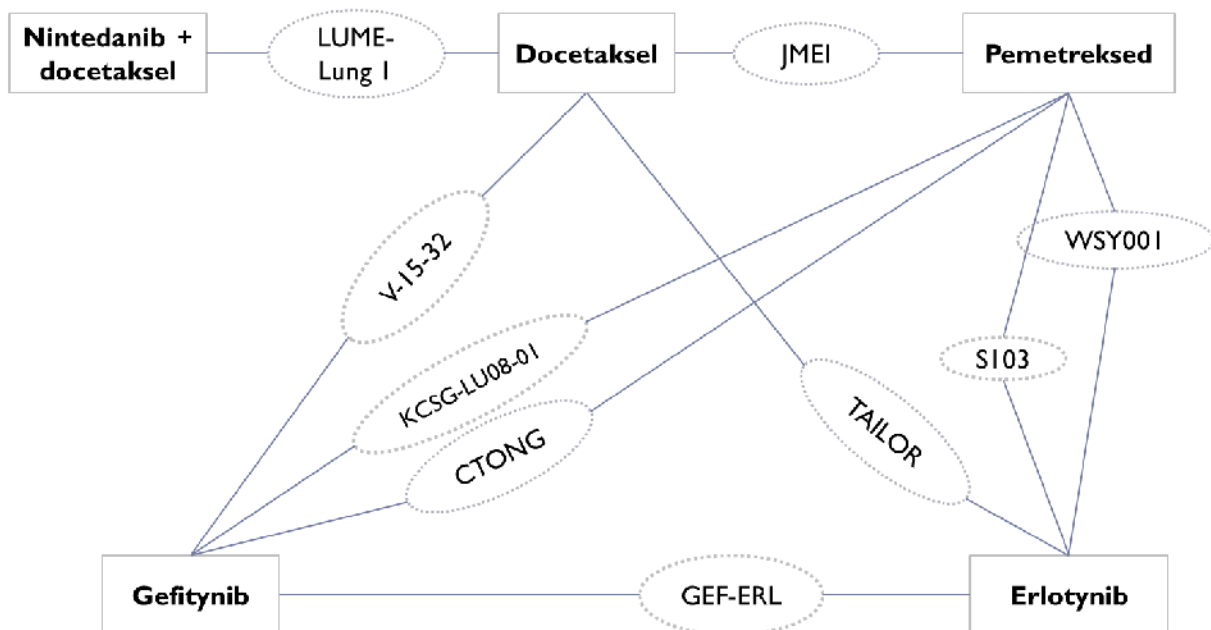
Terapia	średnia intensywność dawki (wynikająca z dziennej stosowanej dawki)	Źródło
Nintedanib	[REDACTED]	[REDACTED] [6, 15]
Docetaksel + nintedanib	[REDACTED]	
Docetaksel w monoterapii	[REDACTED]	
Pemetreksed	[REDACTED]	za autorami oryginalnego modelu: założono

### 2.7.3 Efekty zdrowotne

W niniejszej analizie efekty zdrowotne obejmują przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przerwanie leczenia. Oryginalne parametry modelu dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla porównania nintedanibu + docetaksel z pemetreksedem zostały zaktualizowane wynikami przeprowadzonej Analizy skuteczności klinicznej [2].

Jak wspomniano, komparatorami w niniejszej analizie są docetaksel (stosowany w monoterapii) i pemetreksed. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w ramach analizy skuteczności klinicznej zidentyfikowano tylko jedno badanie typu *head-to-head* bezpośrednio porównujące nintedanib w skojarzeniu z docetakselem z aktywnym komparatorem. Było to badanie LUME-Lung 1, w którym komparatorem był docetaksel. Ponadto zidentyfikowano jedno badanie, w którym porównywano docetaksel i pemetreksed. W oparciu o przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa nintedanibu zdecydowano się na włączenie do analizy klinicznej także badań dotyczących gefitynibu i erlotynibu, tak aby możliwe było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej opartej na rozbudowanej sieci dowodów i bardziej precyzyjne porównanie nintedanibu z pemetreksedem, por. Ryc. 1. Metodę szczegółowo przedstawiono w dokumencie analizy skuteczności klinicznej [2].

Ryc. 1. Sieć dowodów dostępna w ramach Analizy klinicznej.



Wykorzystane w modelu parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Wyniki skuteczności wykorzystane w modelu.

Nintedanib+ docetaksel vs.	PFS, HR (95% CI)	OS, HR (95% CI)
Docetaksel	0,77 (0,62; 0,96)	0,83 (0,70; 0,99)

Nintedanib+ docetaksel vs.	PFS, HR, (95% CI)	OS, HR, (95% CI)
Pemetreksed	0,84 (0,63; 1,12)	0,76 (0,58; 0,99)

## 2.7.4 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane uwzględniono jedynie w II linii leczenia, czyli w czasie kiedy porównywana jest analizowana interwencja z komparatorami. W modelu uwzględniono co do zasady jedynie zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. Można założyć, że zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia nie generują znaczących kosztów, a ich wpływ na końcowe wyniki analizy jest znikomy. Za autorami oryginalnego modelu uwzględniono jedynie dodatkowo biegunkę stopnia 2., która w opinii klinicystów istotnie wpływa na zużycie zasobów [6]. Ponadto ze względu na większy odsetek pacjentów z biegunką stopnia 2. wśród pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z odsetkami w grupach komparatorów jest to podejście konserwatywne.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem i docetakselem w monoterapii szacowano na podstawie badania LUME-Lung 1 (publikacja Reck 2014 [25]). Ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania niektórych zdarzeń niepożądanych w publikacji Reck 2014, odsetki te przyjęto za autorami oryginalnego modelu, którzy powołują się na raport dotyczący badania LUME-Lung 1 [15]. Częstość zdarzeń niepożądanych podczas terapii pemetreksedem przyjęto jak w oryginale na podstawie raportu NICE [17, 19]. Raporty NICE są wiarygodnym, powszechnie wykorzystywanym źródłem informacji i przyjęcie tych wartości wydaje się zasadne. Założono także, że ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest stałe w całym horyzoncie analizy. Koszty i spadki użyteczności związane z poszczególnymi zdarzeniami niepożadanymi były jednakowe niezależnie od stanu zdrowia, w jakim znajdował się pacjent i rodzaju otrzymywanej terapii. Częstości zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej. Wyznaczono ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w cyklu i średni odsetek pacjentów, u których w ciągu cyklu wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Tab. 4. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.

Zdarzenia niepożądane	Nintedanib+ docetaksel	Docetaksel	źródło	Pemetreksed	
	%			%	źródło
wzrost poziomu ALT, stopień 3/4/5	11,6%	0,9%	badanie LUME-Lung 1, publikacja Reck 2014 [25]	1,9%	NICE TA124 [17, 19]
anemia, stopień 3/4/5	█	█	za autorami modelu [6, 15]	4,2%	
wzrost poziomu AST, stopień 3/4/5	4,1%	0,6%	badanie LUME-Lung 1, publikacja Reck 2014 [25]	0,0%	
biegunka – stopień 2	█	█	za autorami modelu [6, 15]	12,8 %	
biegunka – stopień 3 i 4	6,3%	3,6%	badanie LUME-Lung 1, publikacja Reck 2014 [25]	0,4%	
zmęczenie, stopień 3/4/5	4,7%	4,2%		5,3%	
gorączka neutropeniczna, stopień 3/4/5	█	█	za autorami modelu [6, 15]	1,9%	
infekcje, stopień 3/4/5	█	█		0,0%	



Zdarzenia niepożądane	Nintedanib+ docetaksel	Docetaksel	źródło	Pemetreksed
nudności i wymioty, stopień 3/4/5	■	■		4,1%
neutropenia, stopień 3/4/5	11,9%	13,5%	badanie LUME-Lung 1, publikacja Reck 2014 [25]	5,3%
wysypka, stopień 3/4/5	■	■	za autorami modelu [6, 15]	0,8%
trombocytopenia, stopień 3/4/5	■	■		1,9%
spadek poziomu leukocytów, stopień 3/4/5	19,7%	18,3%	badanie LUME-Lung 1, publikacja Reck 2014 [25]	0,0%

### 2.7.5 Horyzont czasowy analizy

Z uwagi na charakter choroby, w której zgon jest jej naturalnym końcem, przyjęto dożywotni horyzont analizy, przy czym ze względu na niską przeżywalność horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 15 lat.

### 2.7.6 Koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- podaniem leków,
- monitorowaniem stanu pacjenta,
- leczeniem działań niepożądanych,
- leczeniem zachowawczym.

W tym celu zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o konsultację. Wypełnione ankiety przeanalizowano, starając się wyjaśnić ew. wątpliwości lub rozbieżności kontaktując się dodatkowo z ekspertami, a następnie wyznaczono średnie z odpowiedzi dla obu ekspertów. Wzór ankiety przedstawiono w Aneksie 4.

#### 2.7.6.1 Koszty w II linii leczenia

W II linii leczenia wyróżniono następujące koszty:

- koszty leków i związane z nimi koszty podania,
- koszty monitoringu pacjentów aktywnie leczonych,
- koszty leczenia zachowawczego pacjentów, którzy przerywają leczenie i jednocześnie pozostają w stanie bez progresji choroby.

#### Koszty monitoringu w stanie stabilnym podczas terapii II linii w cyklu 3-tygodniowym

Docetaksel i nintedanib nie znajdują się obecnie w programie lekowym, jednak zgodnie z sugestią ekspertów klinicznych, przyjęto koszty monitoringu na poziomie tych ponoszonych w ramach programu lekowego. Przyjęto, że koszt monitoringu terapii nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem będzie identyczny jak w terapii pemetreksedem. Koszt ten określony jest ryczałtem rocznym i wyceniony jest na 46,04 punktów [37].

Do dnia 30 czerwca 2014 roku docetaksel był finansowany w ramach programu lekowego niedrobnokomórkowego raka płuca, a koszt monitoringu terapii był identyczny jak dla pemetreksedu [22]. Z tego względu przyjęto, że koszty związane z monitoringiem terapii docetakselem i pemetreksedem będą równe 46,04 punktów [37]. Koszt punktu szacowano jako średnią z trzech województw, z ośrodków o najwyższej w danym województwie sumarycznej kwocie zobowiązań [14]. Koszty dla 3-tygodniowego cyklu przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Monitoring podczas stosowania terapii II linii [37].

	Kod produktu	Ryczałt roczny (punkty)	Koszt punktu (PLN)				Koszt roczny (PLN)	Koszt 3-tygodniowy (PLN)
			mazowieckie*	lubelskie^	świętokrzyskie#	średnia		
Nintedanib + docetaksel <sup>1</sup>	Założenie: przyjęto koszt monitoringu jak dla pemetreksedu						137,23	
Pemetreksed	5.08.08.000 0010	46,04	51	52	52	51,67	2 378,73	137,23
Docetaksel	Założenie: przyjęto koszt monitoringu jak dla pemetreksedu						137,23	

\*Centrum Onkologii - Instytut Im. Marii Skłodowskiej-Curie  
 ^Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie  
 #Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach  
 1 Założenie: przyjęto koszt monitoringu jak dla erlotynibu

### 2.7.6.1.1 Koszty związane z aktywnym leczeniem w II linii

W analizie uwzględniono koszty stosowanej interwencji oraz komparatorów, tj. pemetreksedu i docetakselu. Leki onkologiczne są wydawane bezpłatnie, a zatem koszty nintedanibu, pemetreksedu i docetakselu z perspektywy płatnika NFZ są tożsame z perspektywą wspólną.

#### Kalkulacja ceny nintedanibu

Zgodnie z ChPL nintedanib podawany jest w skojarzeniu z docetakselem, a jego zalecana dawka to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2. do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem [20]. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych możliwe jest zmniejszenie dawki. W zależności od rodzaju zdarzenia niepożądanego dopuszcza się zmianę dawki z 200 mg dwa razy na dobę do 150 mg dwa razy na dobę, oraz w razie konieczności kolejne zmniejszenie dawki – ze 150 mg dwa razy na dobę do 100 mg dwa razy na dobę. W razie dalszego utrzymywania się danego działania niepożądanego (lub działań niepożądanych), tzn. jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Vargatef. Przedmiotem analizy są następujące prezentacje produktu Vargatef:

- Vargatef 100 mg, 120 miękkich kapsułek,
- Vargatef 100 mg, 60 miękkich kapsułek,
- Vargatef 150 mg, 60 miękkich kapsułek.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy [30]: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego prze-

znaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.” Nintedanib nie jest obecnie refundowany z budżetu państwa [23]. Wnioskowane jest dołączenie nintedanibu do programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Ze względu na inny mechanizm działania nintedanibu niż pozostałych leków znajdujących się na liście leków refundowanych, w katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, zasadne jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Poziom odpłatności produktów leczniczych określa artykuł 14 ust. 1, zgodnie z którym:

*„Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:*

1) *bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego”*

Ze względu na charakter choroby (nowotwór złośliwy) i sposób jego dystrybucji (w ramach programu lekowego) nintedanib powinien być wydawany bezpłatnie.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy [30] *„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszych współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”*

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, tzn. w ramach analizy skuteczności w randomizowanym badaniu klinicznym wykazano wyższość nintedanibu podawanego w skojarzeniu z docetakselem nad docetakselem w zakresie: przeżycia całkowitego: HR=0,83 95% CI= (0,7; 0,99), p=0,0359, przeżycia wolnego od progresji choroby, HR=0,77 95% CI= (0,62; 0,96), p=0,0193 i odsetka pacjentów, u których choroba była kontrolowana, OR=1,92, 95% CI= (1,41; 2,63), p<0,001, RD=16,18, 95% CI= (8,62; 23,74), p<0,001.

Zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy [30]: *„Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia, o którym mowa w art. 37”.*

Niniejsza analiza dotyczy trzech prezentacji produktu Vargatef. Istnieje zatem konieczność wyznaczenia prezentacji Vargatef, która w przypadku pozytywnej decyzji refunda-

cyjnej będzie substancją wyznaczającą limit w grupie. Ze względu na stosunkowo niedawną rejestrację produktu Vargatef brak jest danych dotyczących sprzedaży produktów Vargatef zarówno w Polsce jak i za granicą. Nie można zatem oszacować udziałów poszczególnych opakowań. DDD dla nintedanibu nie zostało jeszcze oficjalnie ustalone, dlatego też jednostką wykorzystaną w niniejszej analizie są miligramy. [REDACTED]

[REDACTED] W tabeli poniżej (Tab. 10) przedstawiono kalkulację cen produktów Vargatef® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. W analizie uwzględniono także zaproponowany przez producenta analizowanego leku mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). [REDACTED]

### Koszty pozostałych leków

Koszty pozostałych leków szacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. [23]. Koszt pozostałych leków – docetakselu i pemetreksedu oszacowano z uwzględnieniem zużywanych mg, a nie liczby zużytych fiolek leku. Koszt za 1 mg pemetreksedu wyznaczono jako średnią ważoną udziałami w grupie 1034.0. W przypadku docetakselu, koszt za 1 mg substancji czynnej waha się od 1,94 PLN do 11,06 PLN. Wyznaczono średni koszt za 1 mg substancji, ważony udziałem poszczególnych opakowań w rynku wszystkich sprzedanych opakowań docetakselu w okresie od sierpnia 2014 roku do lipca 2015 roku (najbardziej aktualne roczne dane NFZ na dzień wykonywania niniejszej analizy) [32, 33, 34], por. Tab. 12. Koszt terapii docetakselem wyznaczono uwzględniając średnią powierzchnię ciała z publikacji Sacco 2010: 1,8554 m<sup>2</sup>[26]. Koszt terapii docetakselem jest taki sam w przypadku monoterapii jak i w skojarzeniu z nintedanibem.

Świadczeniodawcy rozliczają tylko taką ilość leków jaka została wykorzystana na danego pacjenta, niewykorzystane części leku nie podlegają rozliczeniu, a zatem koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego. Niemniej jednak, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględnione zostały straty w stosowaniu docetakselu i pemetreksedu. Wyliczono średni koszt 1 mg docetakselu w zależności od wielkości opakowania leku, ważony udziałem poszczególnych opakowań w rynku wszystkich sprzedanych opakowań docetakselu, por. Tab. 6. W zależności od masy ciała, a co za tym idzie jego powierzchni, możliwe są różne kombinacje opakowań. Za oryginalnym modelem założono, że preferowane będzie używanie jak najmniejszej liczby opakowań leku. Przykładowo, zalecana dawka docetakselu to 75 mg/m<sup>2</sup> p.c., a powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,8 m<sup>2</sup>, pacjent potrzebuje 135 mg substancji czynnej, a co za tym idzie wykorzysta opakowanie 140 mg, a nie np. 1 opakowanie 80 mg i 3 opakowania 20 mg. Za autorami oryginalnego modelu przyjęto, że powierzchnia ciała opisana jest rozkładem normalnym i oszacowano średni koszt terapii docetakse-

lem [6], por. Tab. 7. W analogiczny sposób oszacowano koszt terapii pemetrekselem uwzględniającym straty wynikające z niewykorzystania części leku (Tab. 8, Tab. 9).

Tab. 6. Koszt poszczególnych opakowań docetakselu [23].

Wielkość opakowania docetakselu [mg]	Koszt za 1 mg substancji czynnej (PLN)	Cena opakowania leku (PLN)
20	4,16	83,22
80	3,48	278,07
120	1,94	233,04
140	11,06	1 548,00
160	3,78	605,39
180	1,94	349,56

Tab. 7. Szacowanie średniego kosztu terapii docetakselem w oparciu o rozkład powierzchni ciała pacjentów.

Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Koszt (PLN)	Rozkład pacjentów (rozkład normalny)
< 0,27	83,22	0,00%
0,27 < BSA <0,53	166,44	0,00%
0,53 < BSA <0,8	249,66	0,00%
0,8 < BSA <1,07	278,07	0,00%
1,07 < BSA <1,22	361,29	0,49%
1,33 < BSA <1,6	233,04	9,87%
1,6 < BSA <1,87	1548,00	41,85%
1,87 < BSA <2,13	605,39	39,28%
2,13 < BSA <2,4	349,56	8,14%
2,4 < BSA <2,67	432,78	0,36%
		100,00%
<b>średnia cena 1 cyklu terapii docetakselem</b>		<b>940,41 PLN</b>

Tab. 8. Koszt poszczególnych opakowań pemetrekselemu [23].

Wielkość opakowania docetakselu [mg]	Koszt za 1 mg substancji czynnej (PLN)	Cena opakowania leku (PLN)
100	8,02	802,31
500	8,03	4013,23

Tab. 9. Szacowanie średniego kosztu terapii pemetrekselem w oparciu o rozkład powierzchni ciała pacjentów.

Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Koszt (PLN)	Rozkład pacjentów (rozkład normalny)
< 0,2	802,31	0,00%
0,2 < BSA <0,4	1604,62	0,00%
0,4 < BSA <0,6	2406,93	0,00%
0,6 < BSA <0,8	3209,24	0,00%
0,8 < BSA <1	4013,23	0,00%
1 < BSA <1,2	4815,54	0,06%
1,2 < BSA <1,4	5617,85	1,17%
1,4 < BSA <1,6	6420,16	9,14%
1,6 < BSA <1,8	7222,47	28,85%

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Koszt (PLN)	Rozkład pacjentów (rozkład normalny)
1,8 < BSA <2	8026,46	37,01%
2 < BSA <2,2	8828,77	19,32%
2,2 < BSA <2,4	9631,08	4,09%
		100,00%
<b>średnia cena 1 cyklu terapii docetakselem</b>		<b>7809,34 PLN</b>

Tab. 10. Kalkulacja ceny nintedanibu.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość limitu finansowania (PLN)	mg w opakowaniu	NFZ/mg (PLN)	odpłatność p. NFZ/ p. wspólna
<b>bez RSS</b>										
Nintedanib	Vargatef 100 mg x 120	120 kaps.						12000		
	Vargatef 150 mg x 60	60 kaps.						9000		
	Vargatef 100 mg x 60	60 kaps.						6000		
<b>z RSS (maksymalna cena dla świadczeniodawcy - zgodnie z ostatnią kolumną tabeli)</b>										
Nintedanib	Vargatef 100 mg x 120	120 kaps.						12000		
	Vargatef 150 mg x 60	60 kaps.						9000		
	Vargatef 100 mg x 60	60 kaps.						6000		

Tab. 11. Kalkulacja kosztów pemetreksedu [23, 32, 33, 34].

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	mg/opak	NFZ/ mg (PLN)	Opakow (sierp 2014-lip 2015)	mg (sierp 2014-lip 2015)	%	Odpłatność (PLN) za 1 mg NFZ/ p. wspólna
<b>1034.0, Pemetreksed</b>											
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 100 mg	5909990080205	764,1	802,31	802,31	100	8,02	9295	929 498	23,94%	8,03
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiola 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	4013,23	500	8,03	905	2 952 633	76,06%	

Tab. 12. Kalkulacja kosztów docetakselu [23, 32, 33, 34].

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	mg/opak	NFZ/ mg (PLN)	Opakow (sierp 2014-lip 2015)	mg (sierp 2014-lip 2015)	%
<b>1013.0, Docetaxelum</b>										
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	20	3,74	12 043	240 860	5,32%
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	80	1,94	11 844	947 518	20,92%
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 7 ml	5909990811007	1474,29	1548	1548	140	11,06	10 827	1 515 713	33,46%
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiola 2 ml	5909990777006	237,6	249,48	221,14	20	11,06	2 581	51 613	1,14%

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

roztworu do infuzji, 10 mg/ml										
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909990777020	972	1020,6	884,57	80	11,06	3 879	310 338	6,85%
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 16 ml	5909990850280	1047,6	1099,98	1099,98	160	6,87	1 187	189 915	4,19%
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990994557	54	56,7	56,7	20	2,84	6 356	127 123	2,81%
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	155,36	80	1,94	5 838	467 077	10,31%
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	310,72	160	1,94	1 030	164 789	3,64%
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 2 ml	5909990786466	59,4	62,37	62,37	20	3,12	2 207	44 138	0,97%
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909990786473	237,6	249,48	249,48	80	3,12	2 241	179 275	3,96%
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 16 ml	5909990786480	475,2	498,96	498,96	160	3,12	263	42 087	0,93%
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	147,96	155,36	155,36	80	1,94	968	77 478	1,71%
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	221,94	233,04	233,04	120	1,94	4	500	0,01%
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	295,92	310,72	310,72	160	1,94	867	138 774	3,06%
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	332,91	349,56	349,56	180	1,94	9	1 700	0,04%
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	54	56,7	56,7	20	2,84	1 523	30 467	0,67%
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 8 ml	5909991063306	453,6	476,28	476,28	160	2,98	0	0	0,00%
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909991063320	59,4	62,37	62,37	20	3,12	0	0	0,00%
Docetaxel Polpharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 4 ml	5909991063337	147,96	155,36	155,36	80	1,94	0	0	0,00%
średnia								6,12 PLN		



### 2.7.6.1.2 Koszt podania leków w II linii

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych docetaksel i pemetreksed podawane są w postaci wlewów dożylnych. Pemetreksed może być podawany w trybie ambulatoryjnym lub podczas jednodniowej hospitalizacji. Z danych dostępnych na stronach NFZ wynika, że ponad 96,57% wykonanych świadczeń w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” to świadczenia realizowane na oddziale szpitala, pozostałe zaś w ambulatorium lub w poradni [29]. Wobec powyższych, przyjęto że średni koszt podania pemetreksedu będzie średnią ważoną ww. udziałami. Zgodnie z sugestiami ekspertów klinicznych podanie docetakselu realizowane jest w trybie hospitalizacji jednego dnia [35]. Koszt ww. procedury przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Koszty podania leków [14, 41, 37].

Procedura medyczna	Kod produktu	Punkty	Koszt punktu (PLN)				Na podst: Lecznictwo szpitalne - programy terapeutyczne (lekowe)	Koszt podania (PLN)
			ma-zowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	Średnia		
<b>Pemetreksed</b>								
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.000 0004	2	51	52	52	51,67	3,43%	452,58*
hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.000 0003	9	51	52	52	51,67	96,57%	
<b>Docetaksel</b>								
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	5.08.05.000 0175	7	51	52	52	51,67	-	361,67
*średni koszt podania pemetreksedu								

### 2.7.6.2 Koszty monitoringu pacjentów bez progresji choroby, którzy przerywają leczenie

W modelu część pacjentów pomimo przebywania w stanie stabilnym przestaje stosować leki. W modelu nie uwzględniono tej sytuacji jako osobnego stanu, gdyż w badaniu klinicznym, zgodnie z protokołem, pacjenci po przerwaniu terapii także byli objęci obserwacją. Pacjenci są uwzględnieni w modelu w ramach stanu bez progresji i wpływają na zróżnicowanie kosztów.

Oszacowanie kosztu monitorowania pacjenta w 3-tygodniowym cyklu przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Monitoring pacjentów przerywających leczenie w II linii [14, 40].

Kod procedury	Nazwa	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%) (na podstawie badania ankietowego)	Średnia liczba procedur dla 1 pacjenta w ciągu 3 tyg. wśród pacjentów stosujących procedurę (na podstawie badania ankietowego)	Liczba punktów	Wycena punktu (PLN)				Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt 3-tygodniowy (PLN)
					mazowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	Średnia wycena		
<p>* Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie  ** Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  ^ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie  ^^ Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu  # Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach  * Wybrano wycenę dla „Świadczenia w zakresie onkologii”</p>										

### 2.7.6.3 Koszty związane z progresją choroby (III linia terapii i leczenie zachowawcze)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego docetaksel podawany jest w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia 21-dniowego cyklu. Koszt 1 mg docetakselu oszacowano na podstawie średniej ważonej udziałami sprzedaży w grupie 1013.0. Lek ten jest bezpłatnie wydawany w ramach chemioterapii, dlatego jego koszt z perspektywy NFZ jest równy kosztowi z perspektywy wspólnej. Terapia docetakselem w II linii wyklucza jego stosowanie w kolejnej linii leczenia, niemniej jednak powyższy rozkład ma jedynie pozwolić na oszacowanie średniego kosztu III linii leczenia [35].

Do oszacowania kosztu terapii [REDACTED] przyjęto koszt preparatu wyznaczającego limit w grupie. [REDACTED]

[REDACTED] Średni koszt cyklu przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto, że podanie [REDACTED] realizowane jest w ramach hospitalizacji jednodniowej.

[REDACTED] Dodatkowo stosowanie [REDACTED] w roztworze do infuzji związane jest z kosztem wynikającym z podania. Przyjęto, że podanie dożylnie [REDACTED] realizowane jest w ramach hospitalizacji jednodniowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Przyjęto, że średni cykl [REDACTED], połowa pacjentów [REDACTED]

Pozostałe przyjęte założenia:

- średnią powierzchnię ciała przyjęto za autorami modelu na podstawie publikacji Sacco 2010 [26],

- koszty terapii [REDACTED] oszacowano na podstawie preparatów wyznaczających limity w grupach [23],
- zgodnie [REDACTED]  
[REDACTED].

Tab. 15. Koszt chemioterapii w III linii.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczyci niobiorcy (PLN)	mg w opakowaniu	Cena za mg (PLN)	Dawkowanie	Średnie dawkowanie	Koszt 3 tygodniowej terapii (PLN)	
											NFZ	p. wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA											1158,87	1158,87
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA											[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA											[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 16. Postępowanie po niepowodzeniu II linii leczenia [42, 23].

	Średni odsetek pacjentów (na podstawie badania ankietowego)	Dawkowanie			koszt leku (PLN)	koszt podania (PLN)	Koszt 3 tygodniowej terapii (PLN)	
		100 mg	150 mg	200 mg			NFZ	p. wspólna
średnia powierzchnia ciała na podstawie publikacji Sacco 2010: 1,8554 [26].								
^^								

Pacjenci aktywnie leczeni w III linii wymagają monitorowania. Na monitorowanie pacjenta składają się: [REDACTED]. Dodatkowo część pacjentów przyjmuje [REDACTED]. Oszacowany koszt monitoringu pacjentów aktywnie leczonych w III linii przedstawiono w Tab. 17.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo część pacjentów przyjmuje [REDACTED]. Koszty leków oszacowano na podstawie cen preparatów wyznaczających limity w grupach limitowych, por.Tab. 20. Oszacowane koszty leczenia zachowawczego przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 17. Monitorowanie pacjentów aktywnie leczonych w III linii [23, 14, 42].

Procedury medyczne	Średni odsetek pacjentów	Średnia liczba procedur dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni	Nazwa procedury	Kod procedury	Punkty	Koszt punktu (PLN)				Koszt jednostkowy	Koszt 3-tygodniowy (PLN)	
						mazowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	średnia		p. NFZ	persp. wsp.
		Na podstawie badania ankietowego										
średni koszt monitoringu pacjentów aktywnie leczonych												

Tab. 18. Leczenie zachowawcze u pacjentów w stanie progresji (po niepowodzeniu II linii leczenia) [23, 14, 39, 42, 43]

Procedury medyczne	Średni odsetek pacjentów	Średnia liczba procedur dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni	Nazwa procedury	Kod procedury	Punkty	Koszt punktu (PLN)				koszt jednostkowy (PLN)	Koszt 3-tygodniowy (PLN)	
						mazowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	średnia		p. NFZ	persp. wsp.
		Na podstawie badania ankietowego										




Tab. 19. Koszty radioterapii paliatywnej [23, 14, 42, 43, 39].

Kod procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)				Koszt jednostkowy (PLN)	Odsetek pacjentów	Dni terapii/ liczba wizyt	Średni koszt*	Koszt cyklu 3 tyg.
			mazowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	średnia					

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tab. 20. Koszt innych leków stosowanych po niepowodzeniu II linii leczenia [23].

Substancja czynna, nazwa, postać leku, opakowanie	EAN	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt za 1 mg (PLN)	
								NFZ	p. współna

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności

#### 2.7.6.4 Koszty zdarzeń niepożądanych

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem i docetakselem w monoterapii szacowano na podstawie badania LUME-Lung 1 (publikacja Reck 2014 [25]) i [REDACTED] (por. rozdz. 2.7.4). Zdarzenia niepożądane dla pemetreksedu przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie przeglądu systematycznego opublikowanego na stronach NICE [17, 19]. Zdarzenia niepożądane wyróżnione w modelu, wraz z częstością występowania przedstawiono w rozdziale 2.7.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch ekspertów klinicznych. Dzięki temu uwzględniono polską praktykę kliniczną w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie wyników badania ankietowego leczenie zdarzeń niepożądanych może wymagać procedur medycznych, hospitalizacji i farmakoterapii. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowane koszty procedur medycznych i hospitalizacji, por. Tab. 21

Tab. 21. Procedury i hospitalizacje związane z leczeniem działań niepożądanych [14, 40, 41].

Kod	Nazwa	Liczba punktów	Wycena punktu (PLN)				Koszt (PLN)
			mazowieckie	lubelskie	świętokrzyskie	średnia	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie  
\*\* Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
^ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie

^^Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu  
 \*Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

W zakresie farmakoterapii, w wynikach badania ankietowego zostały wymienione następujące substancje:

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

Poniżej omówiono koszty związane ze stosowaniem farmakoterapii.

W przypadku wystąpienia trombocytopenii część pacjentów stosuje [Redacted]. W oparciu o badania ankietowe przyjęto [Redacted] [Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]

Tab. 22. Kalkulacja kosztu [Redacted].

Nazwa, postać i dawka leku	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Odpłatność za 1 tabletkę	
			NFZ	p. wspólna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Jednym z uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych jest zmęczenie. Według ekspertów klinicznych leczenie zmęczenia [Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]  
 [Redacted]

Tab. 23. [23].

Nazwa, postać i dawka leku	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu finansowania	PO	Odpłatność		DDD	DDD w opakowaniu	Odpłatność za DDD	
						pacjent	NFZ			NFZ	p. wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UCZ - Urzędowa cena zbytu CHB - Cena hurtowa brutto CD - cena detaliczna PO - poziom odpłatności											

Zgodnie z opinią klinicystów [REDACTED]  
[REDACTED] przyjęto na podstawie ceny preparatu wyznaczającego limit finansowania w grupie [REDACTED]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [REDACTED]. W opinii klinicystów stosowanie [REDACTED] ogranicza się do [REDACTED], co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Wobec powyższego, wyznaczono średni koszt 1 dnia terapii [REDACTED], por Tab. 24. [REDACTED] znajdujące się w wykazie leków refundowanych występują w formie [REDACTED]. Koszt jednego dnia terapii wyznaczono jako średnią preparatów wyznaczających podstawę limitu w obu grupach.

Tab. 24. Leki stosowane w nudnościach i wymiotach [23].

Nazwa, postać i dawka leku	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu finansowania	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	Odpłatność/DDD	
								NFZ	wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności								[REDACTED]	[REDACTED]
* koszt 1 dnia terapii									

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego produkt [REDACTED] podaje się w dawce [REDACTED]. W opakowaniu preparatu [REDACTED]

[REDACTED]. Na potrzeby analizy przyjęto więc, że dzienna dawka [REDACTED]. [REDACTED] znajduje się w tej samej grupie limitowej co [REDACTED], dlatego przyjęto ten sam koszt dla obu leków.

Tab. 25. Koszt q [23].

Nazwa, postać i dawka leku	UCZ	CHB	CD	Wysokość limitu finans.	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	odpłatność za 1 ampułkę	
							NFZ	p. wspólna
[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku wystąpienia anemii jedną z metod postępowania jest stosowanie [REDACTED]. Obecnie w wykazie leków refundowanych, w katalogu chemioterapii znajdują się [REDACTED]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zaleca się stosowanie początkowej dawki [REDACTED]

Preparaty [REDACTED]

[REDACTED] Substancją wyznaczającą limit jest preparat [REDACTED]. Wobec tego do oszacowania kosztu [REDACTED] wykorzystano koszt preparatu z katalogu leków stosowanych w [REDACTED] znajdują się w jednej grupie limitowej, a więc ich koszt wyznaczono na podstawie substancji będącej podstawą limitu w danej grupie. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana dawka początkowa [REDACTED]. Przyjęto więc, że pacjent wymagający stosowania [REDACTED]

Tab. 26. Koszt [REDACTED] [23].

Nazwa, postać i dawka leku	UCZ	CHB	Wysokość limitu finans.	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	µg w opak.	Odpłatność za tydzień terapii (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



						niobiorcy		NFZ i p. wspólna

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, PO - poziom odpłatności

Według klinicystów występowanie wysypki wiąże się z [REDAKTED]. Koszt [REDAKTED] z perspektywy NFZ i wspólnej oszacowano jako średnią z cen preparatów wyznaczających limity refundacyjne w grupach [REDAKTED]. [REDAKTED] nie znajdują się na aktualnej liście leków refundowanych, dlatego założono że pacjenci stosują [REDAKTED], a jako koszt przyjęto średnią z cen dwóch preparatów dostępnych [REDAKTED]. Koszty związane ze stosowaniem [REDAKTED] w tabeli poniżej.

Tab. 27. [REDAKTED]

Substancja czynna, nazwa, opakowanie	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Limit finansowania (PLN)	PO	Odpłatność (PLN)	
						NFZ	wspólna

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności

Przyjęto, że [REDAKTED] odbywa się w warunkach ambulatoryjnych za pomocą [REDAKTED]. Jedynym preparatem obecnie refundowanym jest [REDAKTED]. Przyjęto, że pacjent wymagający [REDAKTED].

Postępowanie z pacjentem w przypadku wystąpienia biegunki może [REDAKTED]. Średni koszt [REDAKTED] przedstawiono w Tab. 28. Przyjęto dawkowanie na poziomie zdefiniowanej dawki dobowej.

Jako koszt [REDACTED] przyjęto [REDACTED]  
[REDACTED]. Przyjęto dawkowanie na poziomie zdefiniowanej dawki  
dobowej. Średni koszt z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej przedstawiono w  
Tab. 30.

Tab. 28. ██████████

Substancja czynna, nazwa, opakowanie	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Limit finansowania (PLN)	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt 1 sazetki (PLN)	
							NFZ	p. wspólna
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności

Tab. 29. ██████████

Substancja czynna, nazwa, opakowanie	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Limit finansowania (PLN)	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	DDD	DDD w opakowaniu	Odpłatność/DDD (PLN)	
									NFZ	p. wspólna
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności

Tab. 30. ██████████

Substancja czynna, nazwa, opakowanie	UCZ (PLN)	CHB (PLN)	CD (PLN)	Limit finansowania (PLN)	PO	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	DDD	DDD w opakowaniu	Odpłatność/DDD (PLN)	
									NFZ	p. wspólna
██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, CD - cena detaliczna, PO - poziom odpłatności

W Tab. 31 przedstawiono koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 3-tygodniowy cykl. Ze względu na istniejące współpłacenie w przypadku stosowania niektórych leków przedstawiono również koszty z perspektywy wspólnej.

Tab. 31. Oszacowane średnie koszty leczenia działań niepożądanych.

Procedury medyczne (np. wizyty u specjalistów, hospitalizacje, testy laboratoryjne, badania, leki)	Średnia <sup>1</sup>	Średnia <sup>2</sup>	Jednostkowy koszt procedury <sup>^</sup> - p. NFZ i wspólna (PLN)	Leki - koszt za DDD (PLN)		Leki - koszt cyklu (PLN)		Średni koszt w cyklu (PLN)	
				NFZ	p. wspólna	NFZ	p. wspólna	NFZ	p. wspólna
<b>Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej</b>									
<b>Podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej</b>									
<b>Anemia</b>									
<b>Biegunka st. 2</b>									
<b>Biegunka st. 3 i 4</b>									
<b>Zmęczenie</b>									
<b>Gorączka neutropeniczna</b>									



### 2.7.7 Użyteczności

Aby móc wyrazić wyniki jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), stany zdrowia i wszelkie działania niepożądane muszą być połączone z odpowiadającymi im wartościami użyteczności. Użyteczności są zasadniczo wagami preferencji — bardziej pożądane stany zdrowia powinny otrzymywać większą wagę (tu – stan bez progresji choroby), a mniej pożądane stany (w niniejszej analizie – progresja choroby) oraz zdarzenia niepożądane — niższą. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami oryginalnego modelu. Głównym źródłem informacji było badanie LUME-Lung 1, w którym dane dotyczące jakości życia zebrano z kwestionariusza EQ-5D [21]. Oszacowano wartości użyteczności dla stanu bez progresji choroby w cyklach 3-tygodniowych począwszy od tygodnia 0 aż do 30. Dla okresu po progresji choroby przyjęto średnie wartości użyteczności dla tego stanu (np. niezależnie od cyklu), tj. nie odniesiono wartości użyteczności do wartości bezpośrednio sprzed progresji, w zgodzie z założeniami modelu Markowa o własności braku pamięci [6].

Tab. 32. Wartości użyteczności w stanie bez progresji choroby i z progresją.

Terapia	Średnia	SE
<b>Nintedanib + Docetaksel i Docetaksel</b>	<b>Stan bez progresji choroby (bez działań niepożądanych)</b>	
tydzień 0	0,710	0,01
tydzień 3	0,721	0,01
tydzień 6	0,707	0,01
tydzień 9	0,699	0,01
tydzień 12	0,692	0,01
tydzień 15	0,687	0,01
tydzień 18	0,682	0,01
tydzień 21	0,677	0,02
tydzień 24	0,671	0,02
tydzień 27	0,666	0,02
tydzień 30	0,661	0,02
	<b>progresja choroby</b>	
Nintedanib + docetaksel	0,64	0,01
Docetaksel	0,64	0,01

W modelu uwzględniono ekstrapolację wartości użyteczności po 30 tygodniu przy pomocy metody trendu liniowego. Do wartości użyteczności w kolejnych cyklach, począwszy od 3 dopasowano linię trendu wyrażoną równaniem:  $-0,0057 * \text{czas (numer cyklu)} + 0,7227$ . Linia trendu pozwala na wyznaczenie wartości użyteczności po 30 tygodniu analizy, do momentu dopóki jej wartość spadnie poniżej wartości użyteczności dla progresji choroby.

Zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wartości użyteczności uwzględnionych w modelu. W wyniku przeglądu odnaleziono publikację dotyczącą badania LUME-Lung 1, wykorzystaną przez autorów modelu w analizie podstawowej. Odnaleziono także publikację Chouaid 2013 [5] z zestawem użyteczności wykorzystanym w oryginalnym modelu w analizie wrażliwości. W niniejszej analizie, podobnie jak w oryginalnym modelu, wykorzystano ten zestaw wartości użyteczności w analizie wrażliwości, por. Tab. 33.

Tab. 33. Wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013.

Stan	Średnia (SE)
Stan bez progresji	0,74 (0.03)
Stan z progresją choroby	0,46 (0.08)

W oryginalnym modelu autorzy zdecydowali się przeprowadzić analizę wrażliwości uwzględniając wartość użyteczności dla stanu bez progresji choroby z publikacji Schuette 2012 [27]. Publikacja ta została odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego wartości użyteczności i zdecydowano się na wykorzystanie jej w ramach analizy wrażliwości.

#### Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

W modelu uwzględniono spadki wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano zestawu wartości użyteczności obejmującego wszystkie uwzględnione w modelu zdarzenia niepożądane. Wartości użyteczności dla takich zdarzeń jak: anemia (stopień 3/4/5), gorączka neutropeniczna (stopień 3/4/5), nudności i wymioty (stopień 3/4/5), neutropenia (stopień 3/4/5), wysypka (stopień 3/4/5) i trombocytopenia (stopień 3/4/5) zostały w niniejszej analizie, jak i w oryginalnym modelu przyjęte na podstawie publikacji Nafees 2008 [16]. Wartości użyteczności dla pozostałych zdarzeń niepożądanych autorzy modelu przyjęli na podstawie założeń i oszacowań. W niniejszej analizie zachowano ten zestaw użyteczności.

Tab. 34. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

zdarzenie niepożądane	spadek użyteczności	źródło
anemia, stopień 3/4/5	-0,07	Nafees 2008 [16]
gorączka neutropeniczna, stopień 3/4/5	-0,09	
nudności i wymioty, stopień 3/4/5	-0,05	
neutropenia, stopień 3/4/5	-0,09	
wysypka, stopień 3/4/5	-0,03	
trombocytopenia, stopień 3/4/5	-0,05	
biegunka – stopień 2	■	za autorami oryginalnego modelu: przyjęto założenie: połowa spadku użyteczności związanej z biegunką stopnia 3/4
wzrost poziomu ALT, stopień 3/4/5	■	przyjęto za autorami oryginalnego modelu: założenie
wzrost poziomu AST, stopień 3/4/5	■	
infekcje, stopień 3/4/5	■	
spadek poziomu leukocytów, stopień 3/4/5	■	przyjęto za autorami oryginalnego modelu: oszacowano
biegunka – stopień 3 i 4	■	
zmęczenie, stopień 3/4/5	■	

## 2.8 Zestawienie parametrów

Poniżej przedstawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu.

Tab. 35. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Terapia	Wartość
Ryzyko przerwania leczenia / cykl	nintedanib	

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

Parametr	Terapia	Wartość
średnia (SE)	docetaksel + nintedanib	
	docetaksel	
	pemetreksed	
Średni czas terapii II linii, miesiące, średnia (SE)	nintedanib	
	docetaksel + nintedanib	
	docetaksel	
Średnia intensywność dawki	pemetreksed	
	nintedanib	
	docetaksel + nintedanib	
	docetaksel w monoterapii	
PFS, HR (95% CI) Nintedanib+ docetaksel vs.	docetaksel	0,77 (0,62; 0,96)
	pemetreksed	0,84 (0,63; 1,12)
OS, HR (95% CI) Nintedanib+ docetaksel vs.	docetaksel	0,83 (0,70; 0,99)
	pemetreksed	0,76 (0,58; 0,99)
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu		por. Tab. 4
Powierzchnia ciała, m <sup>2</sup> , (95% CI)		1,86 (1,84; 1,87)
<b>KOSZTY</b>		
Monitoring podczas stosowania terapii II linii	nintedanib+ docetaksel	137,23 (koszt 3-tygodniowy, por. Tab. 5)
	docetaksel	
	pemetreksed	
Koszty monitoringu pacjentów bez progresji choroby, którzy przerywają leczenie		■ (koszt 3-tygodniowy)
Koszty leków (PLN)	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■
	pemetreksed	8,03 za 1 mg
	docetaksel	6,12 za 1 mg
Koszty podania leków (PLN)	pemetreksed	452,58
	docetaksel	361,67
Koszty związane z progresją choroby (III linia terapii i leczenie zachowawcze)		por. tab. Tab. 17, Tab. 18, Tab. 19
Koszty zdarzeń niepożądanych		por. Tab. 31
<b>UŻYTECZNOŚCI</b>		
Wartości użyteczności, średnia (SE)	stan bez progresji choroby	por. Tab. 32
	progresja choroby	0,64 (0,01)
	spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	por. Tab. 34



## 2.9 Zakres analizy wrażliwości

Wykaz analizowanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 36. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.

Nazwa	Uzasadnienie	Parametry
Scenariusz A	W ramach przeglądu użyteczności odnaleziono badanie Chouaid 2013 [5], w którym wyznaczono wartości użyteczności dla stanów bez progresji i z progresją choroby. Dlatego zdecydowano się na opcjonalny zestaw użyteczności, w którym testowano wpływ tych wartości na wynik.	Stan bez progresji: 0,74 (0,03) Stan z progresją choroby: 0,46 (0,08)
Scenariusz B	W ramach przeglądu użyteczności odnaleziono także badanie Schuette 2012 [27], w którym wyznaczono wartość użyteczności dla stanu bez progresji choroby. W analizie testowano więc wpływ tej wartości na wyniki. Wartości użyteczności dla stanu z progresją choroby przyjęto z badania Chouaid 2013 [5].	Stan bez progresji 0,66 (SD=0,256) Stan z progresją choroby: 0,46 (0,08)
Scenariusz C	Opcjonalne zestawy stopy dyskontowania, zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce.	0% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów
Scenariusz D		5% dla efektów zdrowotnych 5% dla kosztów
Scenariusz E		0% dla efektów zdrowotnych 0% dla kosztów
Scenariusz F	W analizie postawowej uwzględniono możliwość dostosowania dawki, opierając się o wyniki badania LUME-Lung 1. Dla pemetreksedu nie było takich danych. Dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wynik założenia, że wszyscy pacjenci przyjmują w 100% planowaną dawkę.	Nintedanib – 100% Docetaksel + nintedanib – 100% Docetaksel w monoterapii – 100% Pemetreksed – 100%
Scenariusz G	Uwzględniono straty związane ze stosowaniem docetakselu i pemetreksedu, zgodnie z opisem i uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 2.7.6.1.1.	Koszt cyklu terapii docetakselom: 940,41 PLN Koszt cyklu terapii pemetreksedem: 7809,34 PLN
Scenariusz H	Uwzględnienie niepewności związanej z wyznaczeniem powierzchni ciała pacjenta dokonano przez testowanie wpływu na wynik wartości dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności wyznaczonego wokół wartości średniej.	$BSA_{min}=1,844 \text{ m}^2$
Scenariusz I		$BSA_{max}= 1,866 \text{ m}^2$

## 2.10 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Przeprowadzono 5000 symulacji Monte Carlo drugiego rzędu. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. W modelu dla danych dotyczących przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego zastosowano rozkład log-normalny. Dla danych kosztowych przyjęto rozkład gamma. Dla prawdopodobieństwa zdarzeń i wartości użyteczności przyjęto rozkład beta. Rozkłady wykorzystane w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Rozkłady wykorzystane w PSA.

	Parametr	Średnia	SE	Rozkład
HR - PFS	nintedanib+docetaksel vs. docetaksel	0,77	95% CI = (0,62; 0,96)	
	nintedanib+docetaksel vs. pemetreksed	0,84	95% CI = (0,63; 1,12)	
HR - OS	nintedanib+docetaksel vs. docetaksel	0,83	95% CI = (0,70; 0,99)	
	nintedanib+docetaksel vs. pemetreksed	0,76	95% CI = (0,58; 0,99)	
Ryzyko przerwania leczenia w cyklu	nintedanib (terapia nintedanib+docetaksel)			
	docetaksel (terapia nintedanib+docetaksel)			
	docetaksel			
	pemetreksed			
Koszty leków i związane z nimi koszty podania	nintedanib			
	docetaksel (w skojarzeniu z nintedanibem)			
Postępowanie po niepowodzeniu terapii II linii, % pacjentów				
Koszty monitoringu	monitoring w PF, nintedanib+docetaksel - aktywne leczenie			
	monitoring w PF, nintedanib+docetaksel - BSC			
	monitoring w PD, nintedanib+docetaksel - aktywne leczenie			
	monitoring w PD, nintedanib+docetaksel - BSC			
	monitoring w PF, docetaksel - aktywne leczenie			
	monitoring w PF, docetaksel - BSC			
	monitoring w PD, docetaksel - aktywne leczenie			

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

	monitoring w PD, docetaksel - BSC			
	monitoring w PF, pemetreksed - aktywne leczenie			
	monitoring w PF, pemetreksed - BSC			
	monitoring w PD, pemetreksed - aktywne leczenie			
	monitoring w PD, pemetreksed - BSC			
Koszt końca życia		0		
Średni koszt zdarzeń niepożądanych / cykl	nintedanib+docetaksel			
	docetaksel			
	pemetreksed			
Użyteczności stanów zdrowia	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 0	0,71	0,01	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 3	0,72	0,011	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 6	0,71	0,012	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 9	0,70	0,013	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 12	0,69	0,012	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 15	0,69	0,013	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 18	0,68	0,013	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 21	0,68	0,015	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 24	0,67	0,016	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 27	0,67	0,018	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib+docetaksel tydzień 30	0,66	0,020	
	stan bez progresji choroby (PF), nintedanib + docetaksel, średni dekrement użyteczności	użyteczności dla stanu bez progresji choroby, z wyjątkiem wartości użyteczności powyżej 10 cyklu szacowanych metodą trendu liniowego		
	Użyteczność - progresja choroby (PD)	nintedanib+docetaksel	0,64	0,013
docetaksel		0,64	0,013	
pemetreksed		0,64	0,013	
Średni spadek użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	nintedanib+docetaksel	-0,05	0,01	
	docetaksel	-0,06	0,01	
	pemetreksed	-0,07	0,01	

^ Koszt bez RSS

\* Perspektywa wspólna

## 2.11 Analiza progowa

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takich poziomów cen zbytu netto, dla których współczynnik ICUR zrównuje się z obowiązującym progiem kosztowej efektywności. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [31]. Korzystając z wartości PKB per capita z Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r., wyznaczono próg opłacalności dla ICER (PLN/QALY):  $3 * 41\,985 \text{ PLN} = 125\,955 \text{ PLN/QALY}$  [10].

Aby w arkuszu elektronicznym wyznaczyć ceny progowe należy:

- 1) W zakładce *UnitCosts* zmienić cenę 30 tabletek nintedanibu (komórka E18) na taką, [REDACTED].
- 2) Należy wybrać na karcie *Dane* w grupie *Analiza warunkowa* funkcję *Szukaj wyniku*. W polu *Ustaw komórkę* należy wybrać komórkę, w której znajduje się oszacowanie ICUR, czyli komórkę F54 dla porównania z docetakselem lub H54 dla porównania z pemetreksedem w zakładce *Results*. Następnie w polu *Wartość* wpisać wartość progu, tj. 125955. W polu *Zmieniając komórkę* należy wybrać komórkę, w której [REDACTED] (zakładka *UnitCosts*, komórka E18) i wcisnąć OK.
- 3) W komórkach L18:M20 (zakładka *UnitCosts*) znajdują się oszacowane ceny progowe.

## 2.12 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, w ramach której wykonano następujące testy:

- wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICER/ICUR wyniesie 0;
- przyjęto jednostkowe wartości użyteczności, aby sprawdzić, czy wówczas QALY jest równe liczbie lat życia.

### 3 Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej.

#### 3.1 Nintedanib + docetaksel vs docetaksel

##### 3.1.1 Analiza podstawowa

###### 3.1.1.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY o ██████ w porównaniu z docetakselem.

W perspektywie wspólnej, oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów w porównaniu z docetakselem wynosi 287 147 PLN/QALY. Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR za QALY w porównaniu z docetakselem oszacowano na poziomie 287 083 PLN. Są to kwoty powyżej obowiązującego progu opłacalności.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowanie efektu zdrowotnego i kosztów związanych ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR i ceny progowe dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 38. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN).

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	█████		█████
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	█████		█████
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	█████
	█████	█████	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			█████
Koszt inkrementalny			█████
ICUR (PLN/QALY)			287 147
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		█████
	Vargatef 150 mg x 60		█████
	Vargatef 100 mg x 60		█████
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			

Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			287 083
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.1.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY o ■ w porównaniu z docetakselem.

W perspektywie wspólnej, oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów w porównaniu z docetakselem wynosi ■ PLN/QALY. Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR za QALY w porównaniu z docetakselem oszacowano na poziomie ■ PLN. ■

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowanie efektu zdrowotnego i kosztów związanych ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR i ceny progowe dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 39. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN) – wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			

Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2 Analiza wrażliwości

#### 3.1.2.1 Scenariusz A

W scenariuszu A wykorzystano alternatywne wartości użyteczności dla stanów bez progresji i z progresją choroby na podstawie publikacji Chouaid 2013 [5]:

- stan bez progresji: 0,74 (0,03)
- stan z progresją choroby: 0,46 (0,08)

##### 3.1.2.1.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 40. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości - scenariusz A.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			369 942
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			

Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			Nintedanib + docetaksel vs docetaksel
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			369 860
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.1.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 41. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			Nintedanib + docetaksel vs docetaksel
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			Nintedanib + docetaksel vs docetaksel
QALY inkrementalne			■



Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.1.2.2 Scenariusz B

W scenariuszu B wykorzystano alternatywną wartość użyteczności dla stanu bez progresji choroby z publikacji Schuette 2012 [27], równą 0,66, natomiast wartości użyteczności dla stanu z progresją choroby przyjęto na podstawie publikacji Chouaid 2013 [5]: 0,46.

#### 3.1.2.2.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 42. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			380 347
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■

ICUR (PLN/QALY)		380 263
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.1.2.2.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselemi wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 43. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.

		Nintedanib + docetaksel	Docetaksel
QALY		■	■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.1.2.3 Scenariusz C

W scenariuszu C wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów.

### 3.1.2.3.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 44. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			245 365
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			245 311
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.1.2.3.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 45. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.1.2.4 Scenariusz D

W scenariuszu D wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów.

#### 3.1.2.4.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 46. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			305 380
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			305 312
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.4.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 47. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■

Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.1.2.5 Scenariusz E

W scenariuszu E wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów.

#### 3.1.2.5.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 48. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	

Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		256 813	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		256 744	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.1.2.5.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 49. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości - scenariusz E, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	

	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.6 Scenariusz F

W scenariuszu F nie uwzględniono zmiany intensywności dawki.

#### 3.1.2.6.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 50. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości - scenariusz F.

	<b>Nintedanib + docetaksel</b>		<b>Docetaksel</b>
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			312 038
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■



Wyniki		
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel
QALY inkrementalne		■
Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		311 974
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.1.2.6.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 51. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F, wariant z RSS.

		Nintedanib + docetaksel	Docetaksel
QALY		■	■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs docetaksel	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	

	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.1.2.7 Scenariusz G

W scenariuszu G uwzględniono straty związane ze stosowaniem docetakselu. Koszty cyklu terapii docetakselem przyjęto na poziomie 940 PLN.

#### 3.1.2.7.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 52. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G.

		Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY		■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:		nintedanib	docetaksel	■
		■	■	
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne				■
Koszt inkrementalny				■
ICUR (PLN/QALY)				287 370
Ceny progowe		Vargatef 100 mg x 120		■
		Vargatef 150 mg x 60		■
		Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:		nintedanib	docetaksel	■
		■	■	
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne				■
Koszt inkrementalny				■
ICUR (PLN/QALY)				287 306
Ceny progowe		Vargatef 100 mg x 120		■
		Vargatef 150 mg x 60		■
		Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.7.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 53. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.8 Scenariusz H

W scenariuszu H uwzględniono niepewność związaną z powierzchnią ciała pacjenta. Przyjęto, że BSA=1,844 m<sup>2</sup>.

### 3.1.2.8.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 54. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			287 134
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			287 071
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.8.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 55. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.1.2.9 Scenariusz I

W scenariuszu H uwzględniono niepewność związaną z powierzchnią ciała pacjenta. Przyjęto, że BSA=1,866 m<sup>2</sup>.

#### 3.1.2.9.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 56. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY			

PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs</b>
			<b>docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			287 160
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs</b>
			<b>docetaksel</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			287 304
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.1.2.9.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 57. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Docetaksel
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs</b>
			<b>docetaksel</b>

QALY inkrementalne		■
Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>		
<b>Koszty</b>		
Koszty całkowite	■	■
Koszty leków:	nintedanib	■
	docetaksel	■
<b>Wyniki</b>		
		<b>Nintedanib + docetaksel vs docetaksel</b>
QALY inkrementalne		■
Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

## 3.2 Nintedanib + docetaxel vs pemetrexed

### 3.2.1 Analiza podstawowa

#### 3.2.1.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY o ■ w porównaniu z pemetreksedem.

W perspektywie wspólnej, oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów w porównaniu z pemetreksedem wynosi 217 506 PLN/QALY. Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR za QALY w porównaniu z pemetreksedem oszacowano na poziomie 217 432 PLN. Są to kwoty powyżej obowiązującego progu opłacalności.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowanie efekty zdrowotnego i kosztów związanych ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR i ceny progowe dla obu analizowanych perspektyw.

Tab. 58. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN).

	Nintedanib + docetaksel	Pemetreksed
--	-------------------------	-------------

QALY			■	■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite	■		■	
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■	
	■	■		
<b>Wyniki</b>				
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>	
QALY inkrementalne			■	
Koszt inkrementalny			■	
ICUR (PLN/QALY)			217 506	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■	
	Vargatef 150 mg x 60		■	
	Vargatef 100 mg x 60		■	
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite	■		■	
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■	
	■	■		
<b>Wyniki</b>				
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>	
QALY inkrementalne			■	
Koszt inkrementalny			■	
ICUR (PLN/QALY)			217 432	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■	
	Vargatef 150 mg x 60		■	
	Vargatef 100 mg x 60		■	

### 3.2.1.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY o ■ w porównaniu z pemetreksedem.

W perspektywie wspólnej, oszacowany inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów w porównaniu z pemetreksedem wynosi ■ PLN/QALY. Z perspektywy płatnika publicznego wartość ICUR za QALY w porównaniu z pemetreksedem oszacowano na poziomie ■ PLN. ■

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowanie efekty zdrowotnego i kosztów związanych ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR i ceny progowe dla obu analizowanych perspektyw.



Tab. 59. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN) – wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.2.2 Analiza wrażliwości

#### 3.2.2.1 Scenariusz A

W scenariuszu A wykorzystano alternatywne wartości użyteczności dla stanów bez progresji i z progresją choroby na podstawie publikacji Chouaid 2013 [5]:

- stan bez progresji: 0,74 (0,03)
- stan z progresją choroby: 0,46 (0,08)

##### 3.2.2.1.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 60. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz A.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			276 411
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			276 317
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.2.2.1.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 61. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■

Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.2.2.2 Scenariusz B

W scenariuszu B wykorzystano alternatywną wartość użyteczności dla stanu bez progresji choroby z publikacji Schuette 2012 [27], równą 0,66, natomiast wartości użyteczności dla stanu z progresją choroby przyjęto na podstawie publikacji Chouaid 2013 [5]: 0,46.

#### 3.2.2.2.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 62. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	

Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		283 037	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		283 940	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.2.2.2.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 63. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości - scenariusz B, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	

	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.2.2.3 Scenariusz C

W scenariuszu C wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów.

#### 3.2.2.3.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 64. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C.

	<b>Nintedanib + docetaksel</b>		<b>Pemetreksed</b>
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			201 214
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			201 145
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.2.2.3.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 65. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>

QALY inkrementalne		■
Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.2.2.4 Scenariusz D

W scenariuszu D wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 5% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów.

#### 3.2.2.4.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 66. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D.

		Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY		■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:	nintedanib	■		■
	docetaksel	■		
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne		■		■
Koszt inkrementalny		■		■
ICUR (PLN/QALY)		■		224 544
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■		■
	Vargatef 150 mg x 60	■		■
	Vargatef 100 mg x 60	■		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:	nintedanib	■		■
	docetaksel	■		
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne		■		■

Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		224 467
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.2.2.4.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 67. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D, wariant z RSS.

		Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY		■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:	nintedanib	■		■
	docetaksel	■		
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne		■		■
Koszt inkrementalny		■		■
ICUR (PLN/QALY)		■		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■		■
	Vargatef 150 mg x 60	■		■
	Vargatef 100 mg x 60	■		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:	nintedanib	■		■
	docetaksel	■		
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne		■		■
Koszt inkrementalny		■		■
ICUR (PLN/QALY)		■		■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■		■
	Vargatef 150 mg x 60	■		■
	Vargatef 100 mg x 60	■		■



### 3.2.2.5 Scenariusz E

W scenariuszu E wykorzystano opcjonalne stopy dyskontowania zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce:

- 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów.

#### 3.2.2.5.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselą w porównaniu z pemetrekselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 68. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			208 886
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			208 809
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.2.2.5.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 69. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaxsel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaxsel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaxsel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaxsel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaxsel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.2.2.6 Scenariusz F

W scenariuszu F nie uwzględniono zmiany intensywności dawki.

#### 3.2.2.6.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 70. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			245 809
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			245 735
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.2.2.6.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 71. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■

Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.2.2.7 Scenariusz G

W scenariuszu G uwzględniono straty związane ze stosowaniem docetakselu i pemetreksedu. Koszty cyklu terapii docetaksel i pemetreksedem przyjęto na poziomie odpowiednio 940 PLN i 7809 PLN.

#### 3.2.2.7.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetaksel w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 72. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			

		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		213 595	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		213 521	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

### 3.2.2.7.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 73. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	

PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			■
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■

### 3.2.2.8 Scenariusz H

W scenariuszu H uwzględniono niepewność związaną z powierzchnią ciała pacjenta. Przyjęto, że BSA=1,844 m<sup>2</sup>.

#### 3.2.2.8.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 74. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY	■		■
PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■
	■	■	
Wyniki			
			Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed
QALY inkrementalne			■
Koszt inkrementalny			■
ICUR (PLN/QALY)			218 119
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		■
	Vargatef 150 mg x 60		■
	Vargatef 100 mg x 60		■
PERSPEKTYWA NFZ (PLN)			
Koszty			
Koszty całkowite	■		■
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	■

Wyniki		
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed
QALY inkrementalne		■
Koszt inkrementalny		■
ICUR (PLN/QALY)		218 045
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■
	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.2.2.8.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 75. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H, wariant z RSS.

		Nintedanib + docetaksel	Pemetreksed
QALY		■	■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	
	Vargatef 150 mg x 60	■	
	Vargatef 100 mg x 60	■	
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite		■	■
Koszty leków:	nintedanib	■	■
	docetaksel	■	
<b>Wyniki</b>			
		Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed	
QALY inkrementalne		■	
Koszt inkrementalny		■	
ICUR (PLN/QALY)		■	
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120	■	

	Vargatef 150 mg x 60	■
	Vargatef 100 mg x 60	■

### 3.2.2.9 Scenariusz I

W scenariuszu H uwzględniono niepewność związaną z powierzchnią ciała pacjenta. Przyjęto, że BSA=1,866 m<sup>2</sup>.

#### 3.2.2.9.1 Wariant bez RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 76. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I.

		Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY		■		■
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:		nintedanib	docetaksel	■
		■	■	
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne				■
Koszt inkrementalny				■
ICUR (PLN/QALY)				216 893
Ceny progowe		Vargatef 100 mg x 120		■
		Vargatef 150 mg x 60		■
		Vargatef 100 mg x 60		■
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>				
<b>Koszty</b>				
Koszty całkowite		■		■
Koszty leków:		nintedanib	docetaksel	■
		■	■	
<b>Wyniki</b>				
				<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne				■
Koszt inkrementalny				■
ICUR (PLN/QALY)				216 819
Ceny progowe		Vargatef 100 mg x 120		■
		Vargatef 150 mg x 60		■
		Vargatef 100 mg x 60		■



### 3.2.2.9.2 Wariant z RSS

Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związane jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków.

Tab. 77. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I, wariant z RSS.

	Nintedanib + docetaksel		Pemetreksed
QALY			
<b>PERSPEKTYWA WSPÓLNA (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		
<b>PERSPEKTYWA NFZ (PLN)</b>			
<b>Koszty</b>			
Koszty całkowite			
Koszty leków:	nintedanib	docetaksel	
<b>Wyniki</b>			
			<b>Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed</b>
QALY inkrementalne			
Koszt inkrementalny			
ICUR (PLN/QALY)			
Ceny progowe	Vargatef 100 mg x 120		
	Vargatef 150 mg x 60		
	Vargatef 100 mg x 60		

### 3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 3.3.1 Nintedanib + docetaksel vs docetaksel

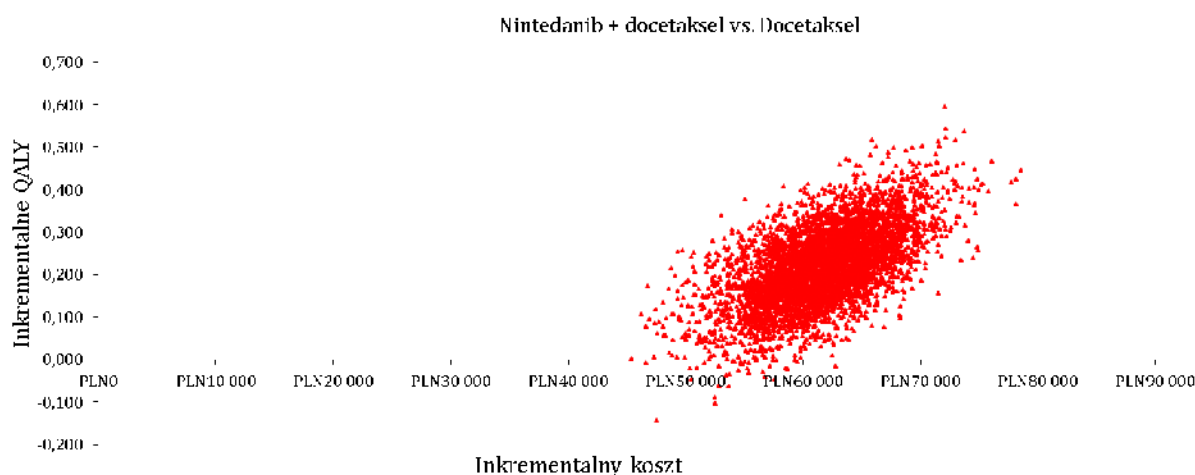
##### 3.3.1.1 Perspektywa wspólna

###### 3.3.1.1.1 Wariant bez RSS

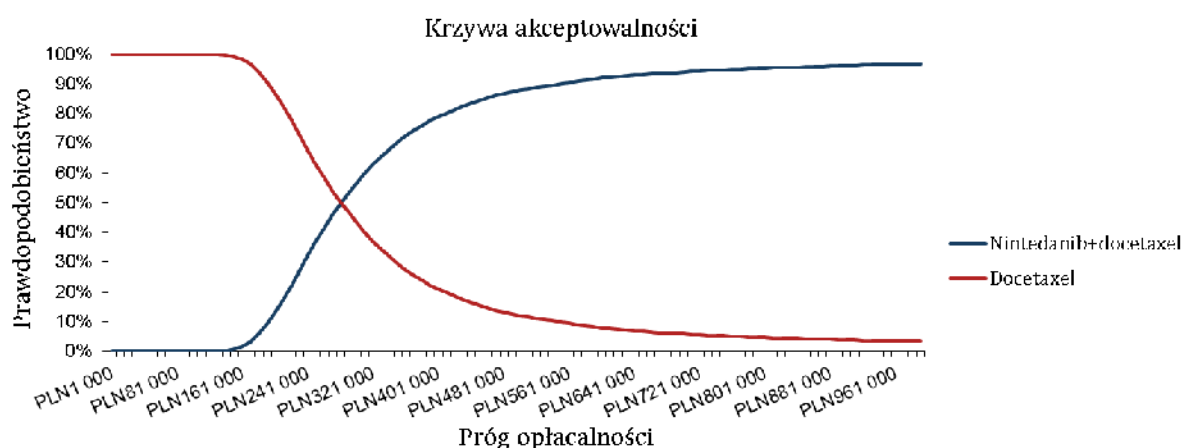
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono na kolejnych rycinach. Na osi rzędnych zaznaczono różnicę efektu, na osi odciętych różnicę kosztów.

Z rycin wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii docetakselem, por. Ryc. 2. Dodatkowo, z krzywej akceptowalności wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie jest kosztowo-użyteczna przy przyjętym progu opłacalności, por. Ryc. 3.

Ryc. 2. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, bez RSS.



Ryc. 3. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, bez RSS.

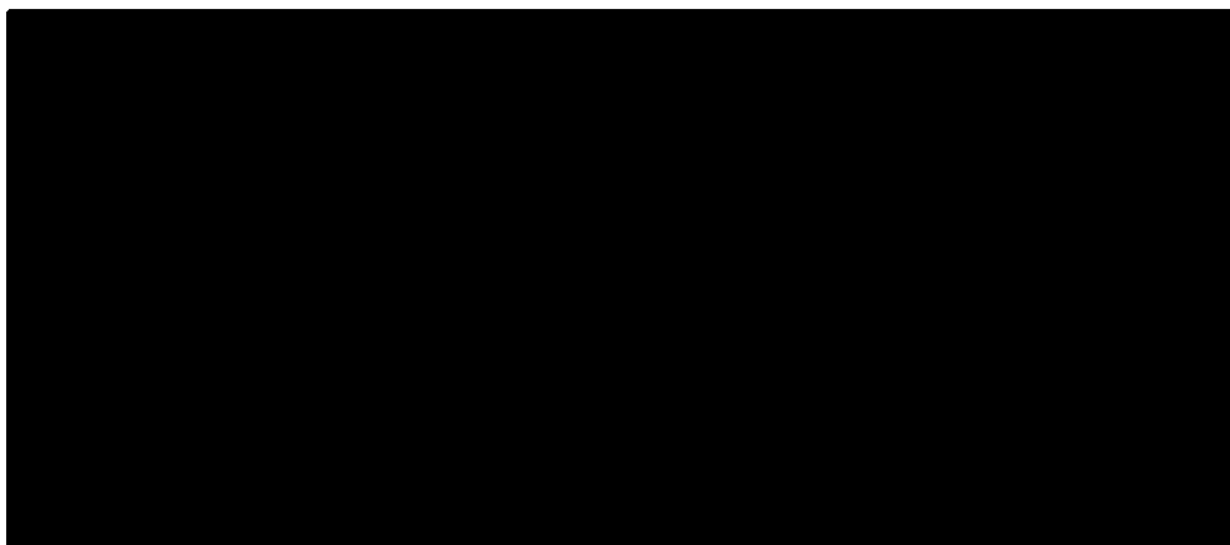


### 3.3.1.1.2 Wariant z RSS

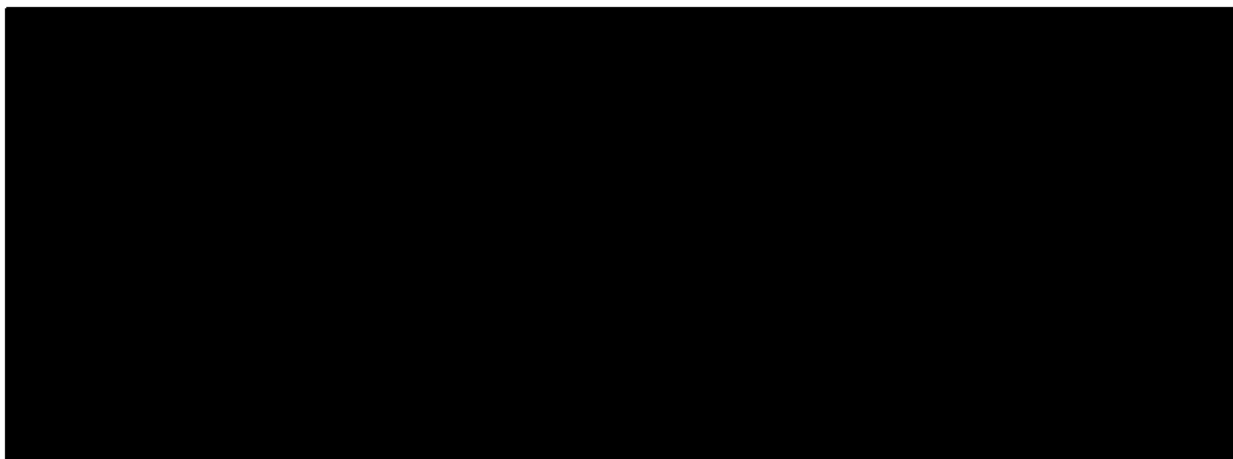
Z rycin wynika, że po uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii docetakselem, por. Ryc. 4. [REDACTED]

[REDACTED] por. Ryc. 5.

Ryc. 4. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, z RSS.



Ryc. 5. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, z RSS.

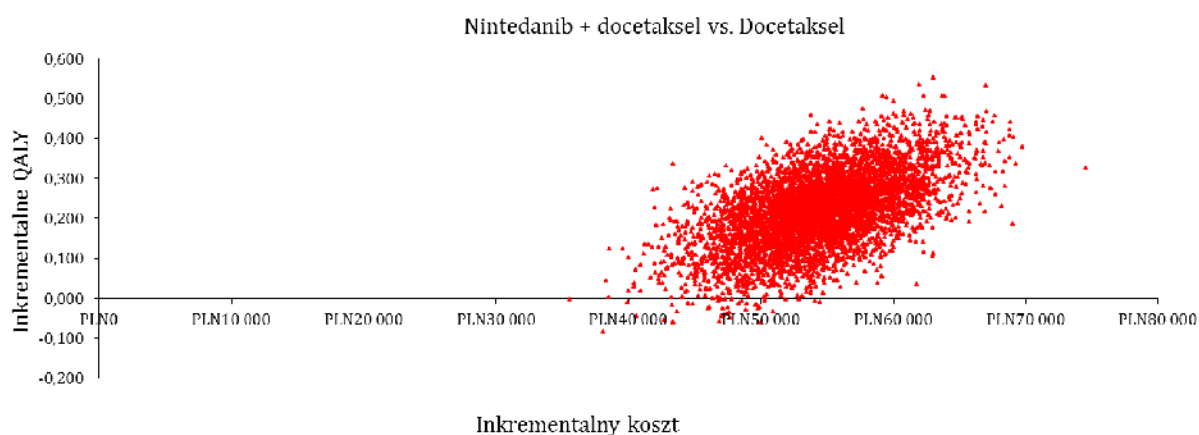


### 3.3.1.2 Perspektywa NFZ

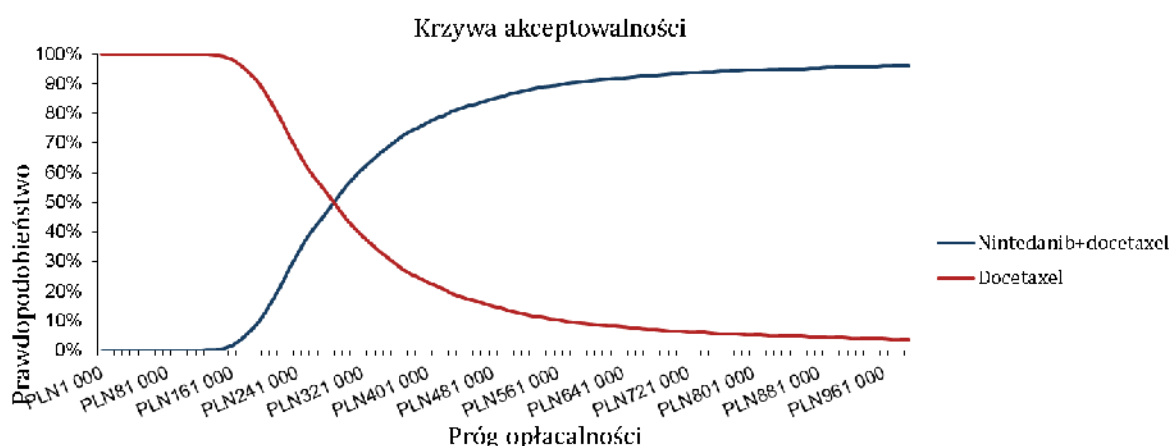
#### 3.3.1.2.1 Wariant bez RSS

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono na kolejnych rycinach. Na osi rzędnych zaznaczono różnicę efektu, na osi odciętych różnicę kosztów. Z rycin wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii docetakselem, por. Ryc. 6. Dodatkowo, z krzywej akceptowalności wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie jest kosztowo-użyteczna przy przyjętym progu opłacalności, por. Ryc. 7.

Ryc. 6. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, bez RSS.



Ryc. 7. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, bez RSS.



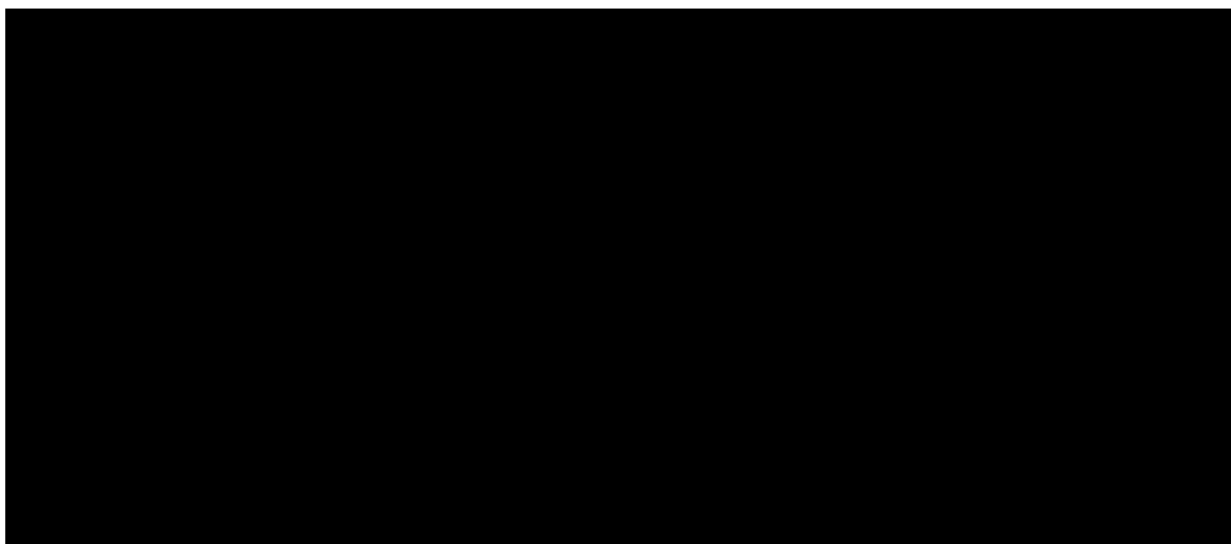
### 3.3.1.2.2 Wariant z RSS

Z rycin wynika, że po uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii docetakselem, por. Ryc. 8.

[Redacted]

por. Ryc. 9.

Ryc. 8. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, z RSS.



### 3.3.2 Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed

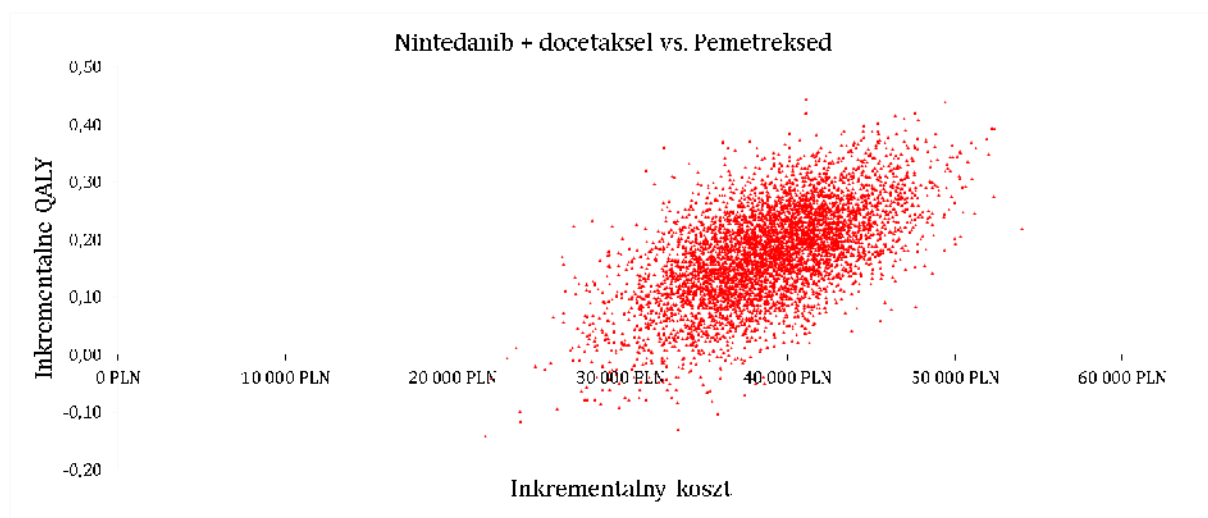
#### 3.3.2.1 Perspektywa wspólna

##### 3.3.2.1.1 Wariant bez RSS

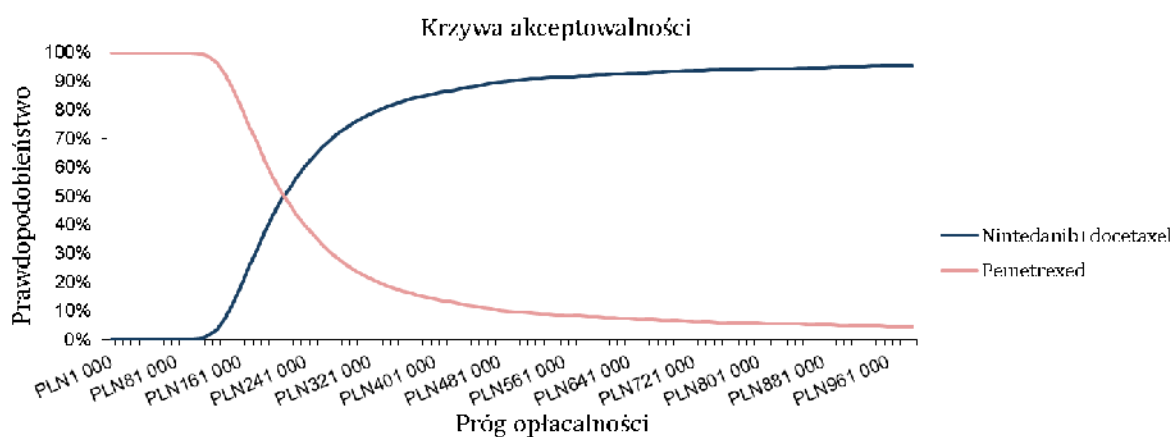
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono na kolejnych rycinach. Na osi rzędnych zaznaczono różnicę efektu, na osi odciętych różnicę kosztów.

Z rycin wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii i pemetreksedem, por. Ryc. 10. Dodatkowo, z krzywej akceptowalności wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie jest kosztowo-użyteczna przy przyjętym progu opłacalności, por. Ryc. 11 Ryc. 3.

Ryc. 10. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, bez RSS.



Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, bez RSS.



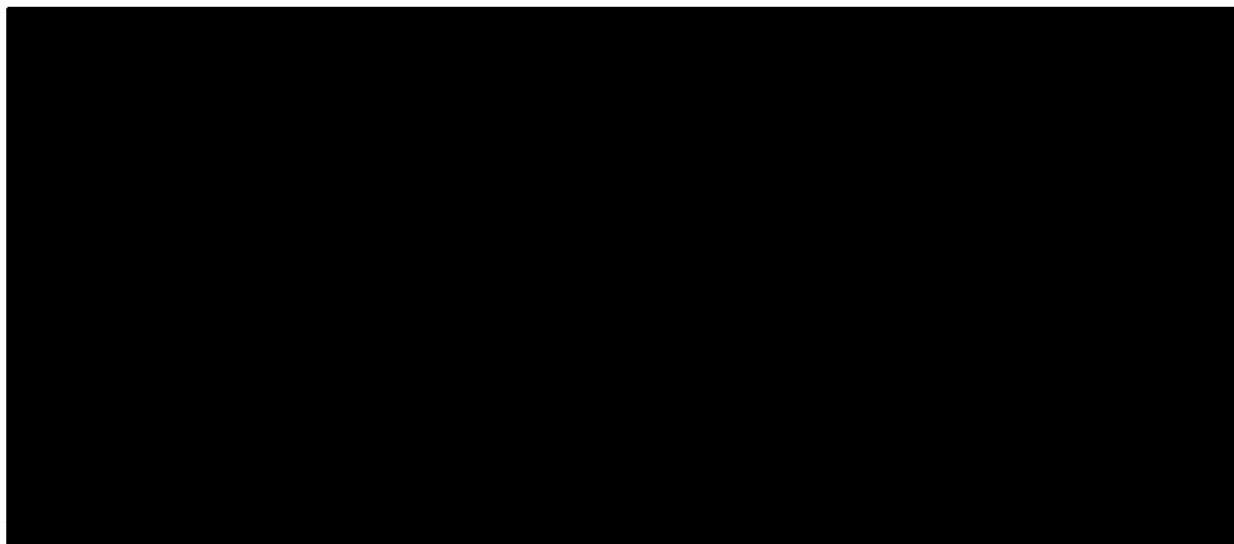
### 3.3.2.1.2 Wariant z RSS

Z rycin wynika, że po uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii pemetreksedem, por. Ryc. 12.

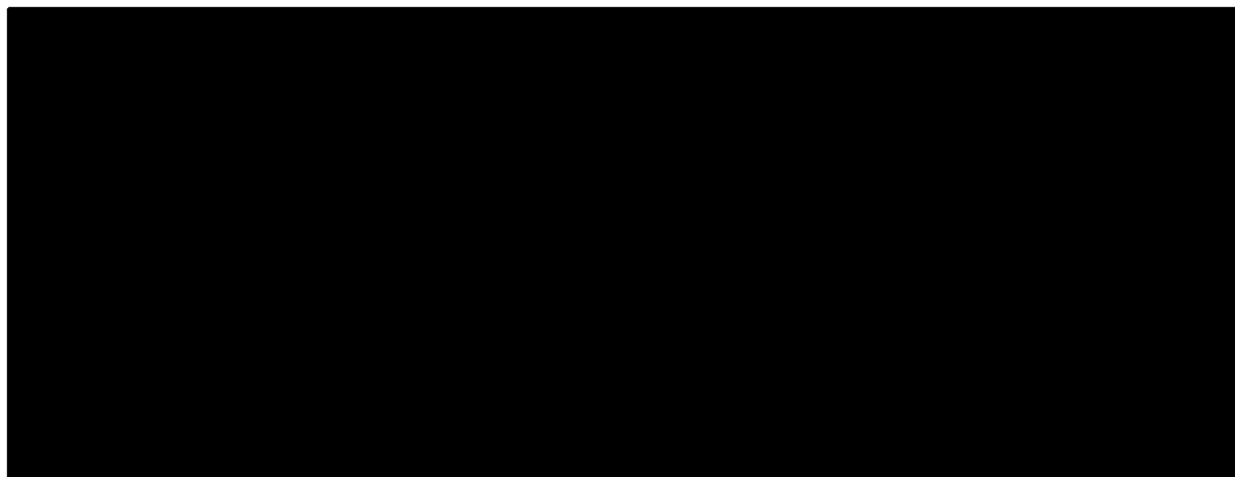
[Redacted]

por. Ryc. 13.

Ryc. 12. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, z RSS.



Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, z RSS.

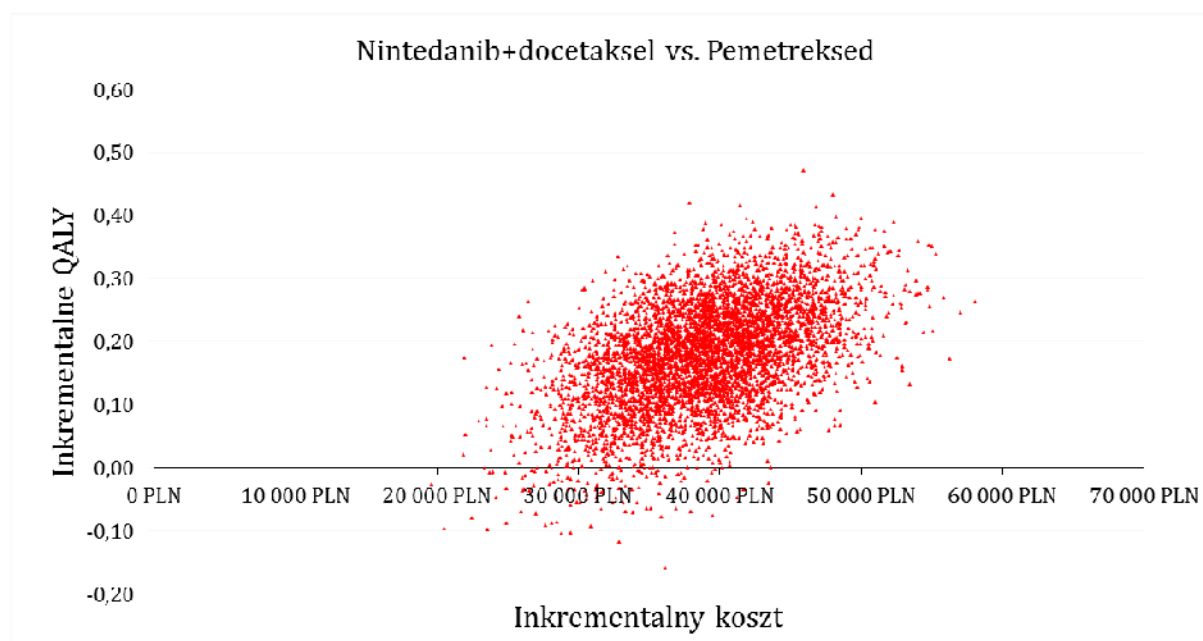


### 3.3.2.2 Perspektywa NFZ

#### 3.3.2.2.1 Wariant bez RSS

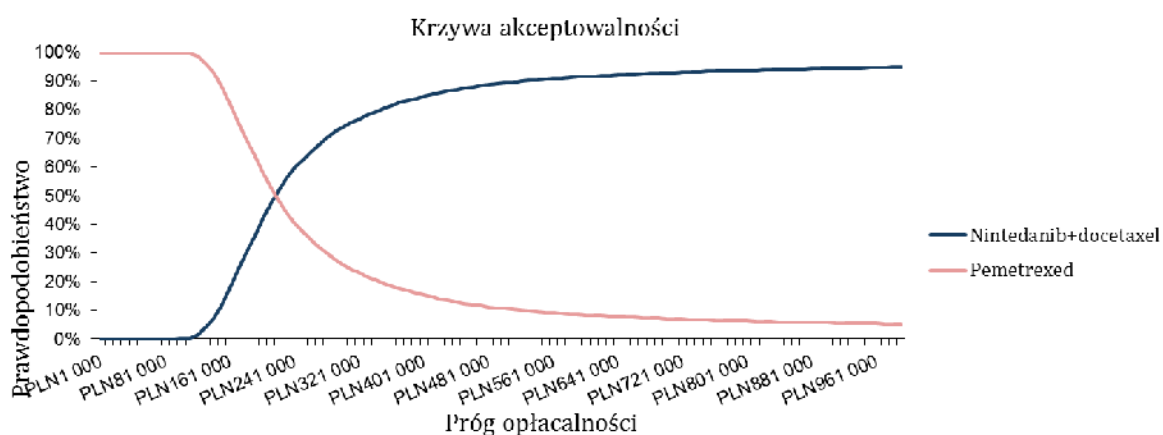
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono na kolejnych rycinach. Na osi rzędnych zaznaczono różnicę efektu, na osi odciętych różnicę kosztów. Z rycin wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii pemetreksedem, por. Ryc. 14. Dodatkowo, z krzywej akceptowalności wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie jest kosztowo-użyteczna przy przyjętym progu opłacalności, por. Ryc. 15.

Ryc. 14. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, bez RSS.





Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, bez RSS.



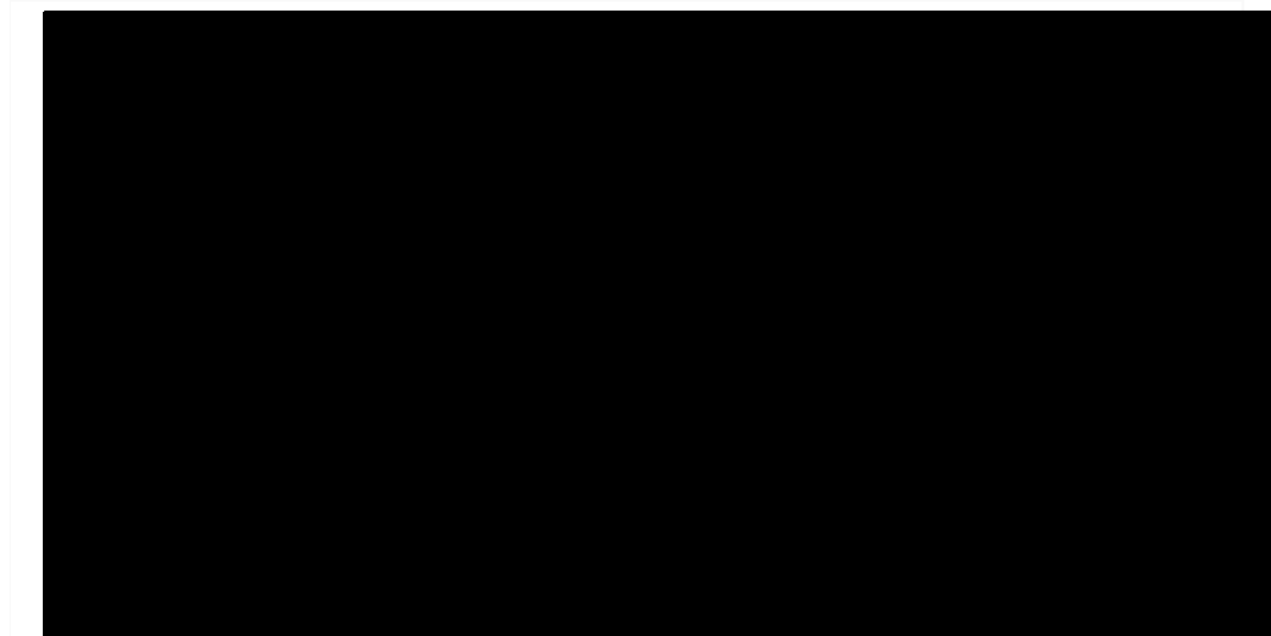
### 3.3.2.2.2 Wariant z RSS

Z rycin wynika, że po uwzględnieniu mechanizmu dzielenia ryzyka terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem związana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do terapii pemetreksedem, por. Ryc. 16.

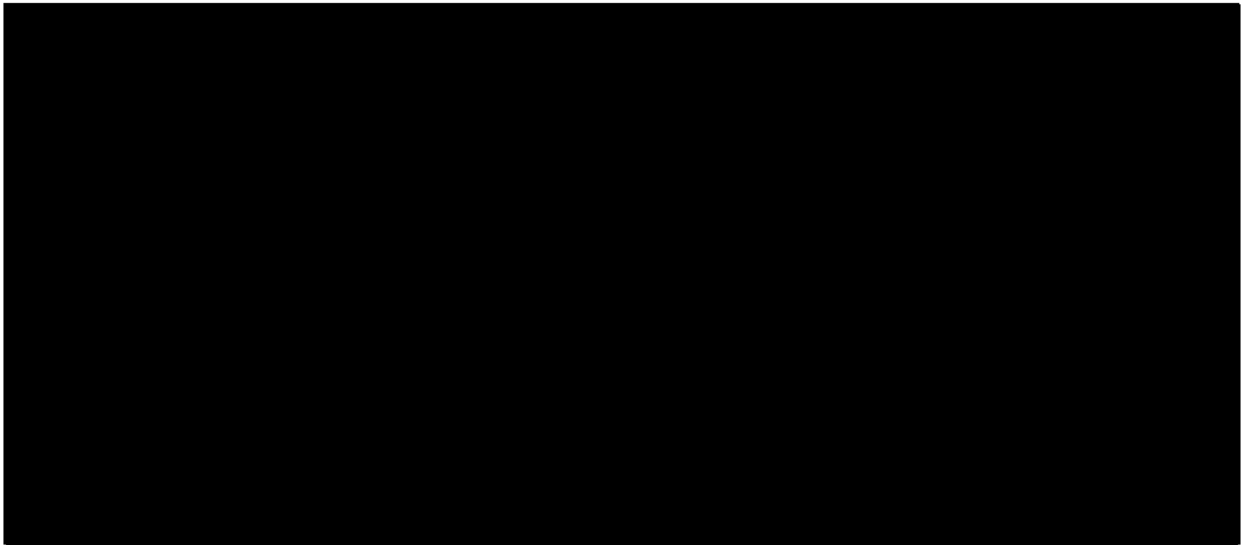


por. Ryc. 17.

Ryc. 16. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, z RSS.



Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, z RSS.



## 4 Ograniczenia

Zidentyfikowano kilka ograniczeń niniejszej analizy.

Okresy obserwacji populacji w badaniach klinicznych nie trwają do momentu zgonu ostatniego pacjenta, z tego względu niezbędna jest ekstrapolacja przeżycia w czasie. Wymaga to dobrania odpowiedniego podejścia ilościowego poprzez dobór odpowiedniego rozkładu. Niemniej, w niniejszej analizie starano się dokonać wyboru najlepszego modelu z użyciem powszechnie przyjętego kryterium informacyjnego, tj. AIC.

Ograniczeniem jest parametryzacja skuteczności z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej. Ograniczenie to wynika z braku badań bezpośrednio porównujących nintedanib z pemetreksedem. Są to jednak najlepsze dostępne dane, dodatkowo wykorzystano rozbudowaną sieć dowodów, poprzez włączenie badań dotyczących gefitynibu i erlotynibu, aby precyzyjnie porównać nintedanib z pemetreksedem.

Ograniczeniem wydaje się także przyjęcie niektórych parametrów za autorami oryginalnego modelu. Przykładem są wartości użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych, dla których nie udało się odnaleźć alternatywnych wartości podczas przeglądu użyteczności. Należy jednak zaznaczyć, że przegląd systematyczny wartości użyteczności nie wskazał alternatywnego zestawu wartości użyteczności dla wszystkich stanów i zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu, który mógłby zastąpić wartości oryginalne.

Pewnym ograniczeniem jest także definiowanie parametrów kosztowych z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych, ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca. Niemniej jednak wydaje się, że uśrednione dane dotyczące praktyki klinicznej pochodzące z dwóch badań ankietowych są wystarczająco wiarygodnym źródłem informacji i odzwierciedlają rzeczywistą praktykę medyczną.

Według zapisów Programu Lekowego stosowanie pemetreksedu jest ograniczone do maksymalnie 6 cykli. Niemniej jednak nie wydaje się to istotnym ograniczeniem analizy, ze względu na fakt, że w modelu średni czas leczenia pemetreksedem wyniósł [REDACTED].

## 5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszego opracowania była ocena efektywności kosztowej stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Populację niniejszej analizy stanowili pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolaka-raka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy połączonej, tj. płatnika i pacjenta. Jako komparatory wybrano pemetreksed i docetaksel. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności i za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynikiem tej analizy był inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Do wykonania analizy ekonomicznej wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego model AUC zawierający cechy modelu Markowa. W modelu tym wyróżniono trzy stany: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Długość cyklu w modelu ustalono na 3 tygodnie, uwzględniono także korektę połowy cyklu. Do wyróżnionych stanów zdrowotnych przypisano cyklicznie koszty oraz wartości użyteczności. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane i związane z nimi spadki wartości użyteczności. Przyjęto dożywotni horyzont analizy. Model dostosowano do warunków polskich. W celu określenia zużytych zasobów i kosztów przeprowadzono badanie ankietowe wśród dwóch klinicystów. W modelu uwzględniono koszty związane z podaniem leku, monitorowaniem pacjenta, leczeniem działań niepożądanych i postępowaniem po zakończeniu terapii II linii. Przeprowadzono także analizę wrażliwości, w której testowano m.in. alternatywne wartości użyteczności. Przeprowadzono także probabilistyczną analizę wrażliwości, ukazującą rozkład ICUR.

Analiza podstawowa wykazała, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z docetakselem wiąże się ze zwiększeniem QALY, ale jednocześnie związana jest ze wzrostem kosztów wynikających ze stosowania leków. Wartości współczynników ICUR 287 147 PLN/QALY i 287 083 PLN/QALY odpowiednio dla perspektywy wspólnej i NFZ. W przypadku uwzględnienia RSS wartości ICUR wynoszą odpowiednio: ████████ PLN/QALY i ████████ PLN/QALY.

W przypadku porównania z pemetreksedem, terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem również wiąże się ze zwiększeniem QALY i wzrostem kosztów. Wartości współczynników ICUR: 217 506 PLN/QALY i 217 432 PLN/QALY odpowiednio dla perspektywy wspólnej i NFZ. W przypadku uwzględnienia RSS wartości ICUR wynoszą odpowiednio ████████ PLN/QALY i ████████ PLN/QALY. Wyniki analizy wrażliwości również wskazują na przewagę nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem nad pemetreksedem i docetakselem w monoterapii, przy jednoczesnym zwiększeniu kosztów. Z analizy probabilistycznej wynika, że terapia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem zwią-

*Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

zana jest z większą efektywnością, ale również z większymi kosztami w porównaniu do docetakselu i pemetreksedu [REDACTED]

[REDACTED].

## 6 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących nintedanibu przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słowa dotyczące przedmiotowej substancji czynnej oraz pojęć związanych z różnymi typami analiz ekonomicznych. Strategię wyszukiwania przedstawiają tabele: Tab. 78 i Tab. 79, a opis selekcji badań — Ryc. 18. W bazie Cochrane ograniczono się do kategorii *Technology Assessment*, z powodu braku rekordów w kategorii *Economic Evaluations*). Do przeglądu pełnych tekstów zakwalifikowano jeden artykuł. Przyczyny jego odrzucenia przedstawiono w Tab. 80.

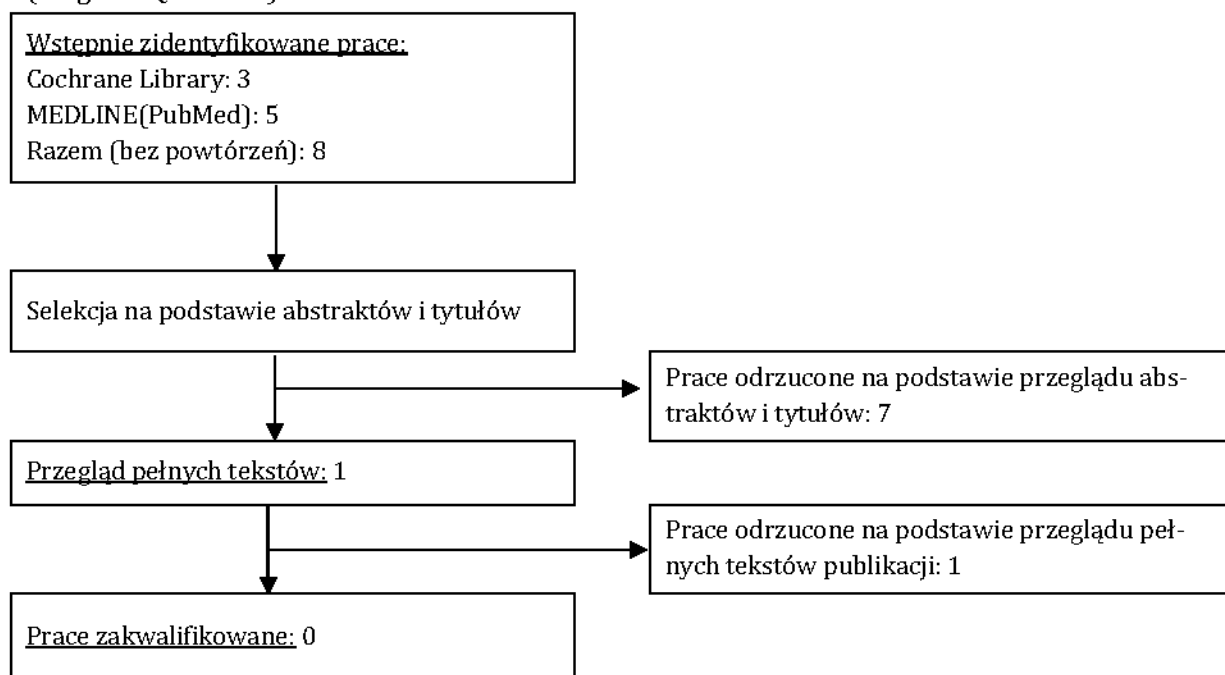
Tab. 78. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania 26.11.2015.

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	"nintedanib" [Supplementary Concept]	91
#2	nintedanib	192
#3	Nintedanib esylate	192
#4	Ofev	192
#5	vargatef	194
#6	BIBF 1120	208
#7	BIBF1120	200
#8	BIBF-1120	208
#9	((((((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract])	716 706
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	217
#11	#9 AND #10	5

Tab. 79. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania 26.11.2015.

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	Nintedanib (Word variations have been searched)	44
#2	Nintedanib esylate (Word variations have been searched)	0
#3	Ofev (Word variations have been searched)	0
#4	vargatef (Word variations have been searched)	1
#5	#1 or #2 or #3 or #4	44
#6	BIBF 1120 (Word variations have been searched)	30
#7	BIBF1120 (Word variations have been searched)	1
#8	BIBF-1120 (Word variations have been searched)	30
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #6 or #7 or #8	64
#10	w tym:	
	Economic Evaluations	0
	Technology Assessments	3

Ryc. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM).



Tab. 80. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.

Lp.	publikacja	powód wykluczenia
1	The National Horizon Scanning Centre. BIBF 1120 for advanced and/or metastatic non-small cell lung cancer – second line. 2009	nie przeprowadzono analizy ekonomicznej

## 7 Aneks 2. Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Pierwsze wyszukiwanie przeprowadzono 17.03.2015 r., a następnie – w związku z aktualizacją niniejszej analizy – drugie w dniu 26.11.2015. Przy drugim wyszukiwaniu zastosowano filtr dotyczący daty publikacji: w przypadku bazy Pubmed wybrano abstrakty opublikowane od 01.01.2015 r., w przypadku zaś bazy Cochrane od 2014 r. (w bazie tej nie jest możliwe dokładne ustawienie dnia, więc na wszelki wypadek przyjęto rok wcześniejszy).

Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerzej wyszukiwały słów dotyczących stanów i zdarzeń niepożądanych występujących w przedmiotowym problemie zdrowotnym oraz pojęć związanych z użytecznością. Przeglądano publikacje w języku angielskim i polskim. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tab. 81, Tab. 82, Tab. 83, Tab. 84. Tab. 82. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 26.11.2015.

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	183 753
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	335 477
#3	lung tumour[Title/Abstract]	767
#4	lung neoplasm[Title/Abstract]	301
#5	lung cancer[Title/Abstract]	104 331
#6	lung carcinoma[Title/Abstract]	14 581

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#7	lung adenocarcinoma[Title/Abstract]	7507
#8	((((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]	217 575
#9	relaps*[Title/Abstract]	134 551
#10	refract*[Title/Abstract]	136 288
#11	recurren*[Title/Abstract]	410 649
#12	resist*[Title/Abstract]	772 812
#13	"prior treatment"[Title/Abstract]	5225
#14	"prior therapy"[Title/Abstract]	1491
#15	"previously treated"[Title/Abstract]	12 326
#16	"pretreated"[Title/Abstract]	51 330
#17	"pre treated"[Title/Abstract]	6849
#18	"second line"[Title/Abstract]	14 601
#19	"2nd line"[Title/Abstract]	193
#20	"rescue chemotherapy"[Title/Abstract]	26
#21	"failed chemotherapy"[Title/Abstract]	72
#22	(second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract]	35 667
#23	((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])	1 473 649
#24	(((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	152 997
#25	((((((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])) AND ((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)) AND ((((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh])	328
#26	((((((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])) AND ((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)) AND ((((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]) Filters: Publication date from 2015/01/01	24

Tab. 83

Do przeglądu włączano badania, w których:

- populację stanowili pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- publikacje były w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Opis selekcji badań przedstawia Ryc. 19. W Tab. 85 przedstawiono listę prac odrzuconych na podstawie pełnego tekstu wraz z uzasadnieniem. Do głównych powodów odrzucenia można zaliczyć: brak użyteczności dla stanów zdrowia modelowanych w niniejszej analizie oraz wartości użyteczności dla drobnokomórkowego raka płuc. Włączone badania pierwotne i wtórne przedstawiono odpowiednio w Tab. 86 i Tab. 87.



Tab. 81. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 17.03.2015.

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	177334
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	33211
#3	lung tumour[Title/Abstract]	733
#4	lung neoplasm[Title/Abstract]	244
#5	lung cancer[Title/Abstract]	97022
#6	lung carcinoma[Title/Abstract]	13880
#7	lung adenocarcinoma[Title/Abstract]	6671
#8	(((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Lung Neoplasms"[Mesh]	207705
#9	relaps*[Title/Abstract]	127868
#10	refract*[Title/Abstract]	129395
#11	recurren*[Title/Abstract]	391571
#12	resist*[Title/Abstract]	733487
#13	"prior treatment"[Title/Abstract]	5051
#14	"prior therapy"[Title/Abstract]	1439
#15	"previously treated"[Title/Abstract]	11844
#16	"pretreated"[Title/Abstract]	49941
#17	"pre treated"[Title/Abstract]	6490
#18	"second line"[Title/Abstract]	13498
#19	"2nd line"[Title/Abstract]	178
#20	"rescue chemotherapy"[Title/Abstract]	25
#21	"failed chemotherapy"[Title/Abstract]	71
#22	(second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract]	33669
#23	((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])	1402637
#24	((((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	143040
#25	((((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])) AND (((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)) AND ((((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Lung Neoplasms"[Mesh])	308
#26	((((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR ((second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])) AND (((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)) AND ((((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh] OR "Lung Neoplasms"[Mesh]) Filters: published in the last 10 years	218

Tab. 82. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 26.11.2015.

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	"Lung Neoplasms"[Mesh]	183 753
#2	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	335 477
#3	lung tumour[Title/Abstract]	767
#4	lung neoplasm[Title/Abstract]	301
#5	lung cancer[Title/Abstract]	104 331
#6	lung carcinoma[Title/Abstract]	14 581
#7	lung adenocarcinoma[Title/Abstract]	7507

Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#8	{((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]	217 575
#9	relaps*[Title/Abstract]	134 551
#10	refract*[Title/Abstract]	136 288
#11	recurren*[Title/Abstract]	410 649
#12	resist*[Title/Abstract]	772 812
#13	"prior treatment"[Title/Abstract]	5225
#14	"prior therapy"[Title/Abstract]	1491
#15	"previously treated"[Title/Abstract]	12 326
#16	"pretreated"[Title/Abstract]	51 330
#17	"pre treated"[Title/Abstract]	6849
#18	"second line"[Title/Abstract]	14 601
#19	"2nd line"[Title/Abstract]	193
#20	"rescue chemotherapy"[Title/Abstract]	26
#21	"failed chemotherapy"[Title/Abstract]	72
#22	{second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract]	35 667
#23	{((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR {(second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract]}	1 473 649
#24	{((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	152 997
#25	{((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR {(second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])}) AND {((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*) AND {((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]}	328
#26	{((((((((((((relaps*[Title/Abstract]) OR refract*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR resist*[Title/Abstract]) OR "prior treatment"[Title/Abstract]) OR "prior therapy"[Title/Abstract]) OR "previously treated"[Title/Abstract]) OR "pretreated"[Title/Abstract]) OR "pre treated"[Title/Abstract]) OR "second line"[Title/Abstract]) OR "2nd line"[Title/Abstract]) OR "rescue chemotherapy"[Title/Abstract]) OR "failed chemotherapy"[Title/Abstract]) OR {(second-[Title/Abstract]) AND -line[Title/Abstract])}) AND {((((((EQ-5D) OR SF-36) OR hui?) OR time trade-off) OR standard gamble)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*) AND {((((lung adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR lung carcinoma[Title/Abstract]) OR lung cancer[Title/Abstract]) OR lung neoplasm[Title/Abstract]) OR lung tumour[Title/Abstract]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]} Filters: Publication date from 2015/01/01	24

Tab. 83. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 17.03.2015.

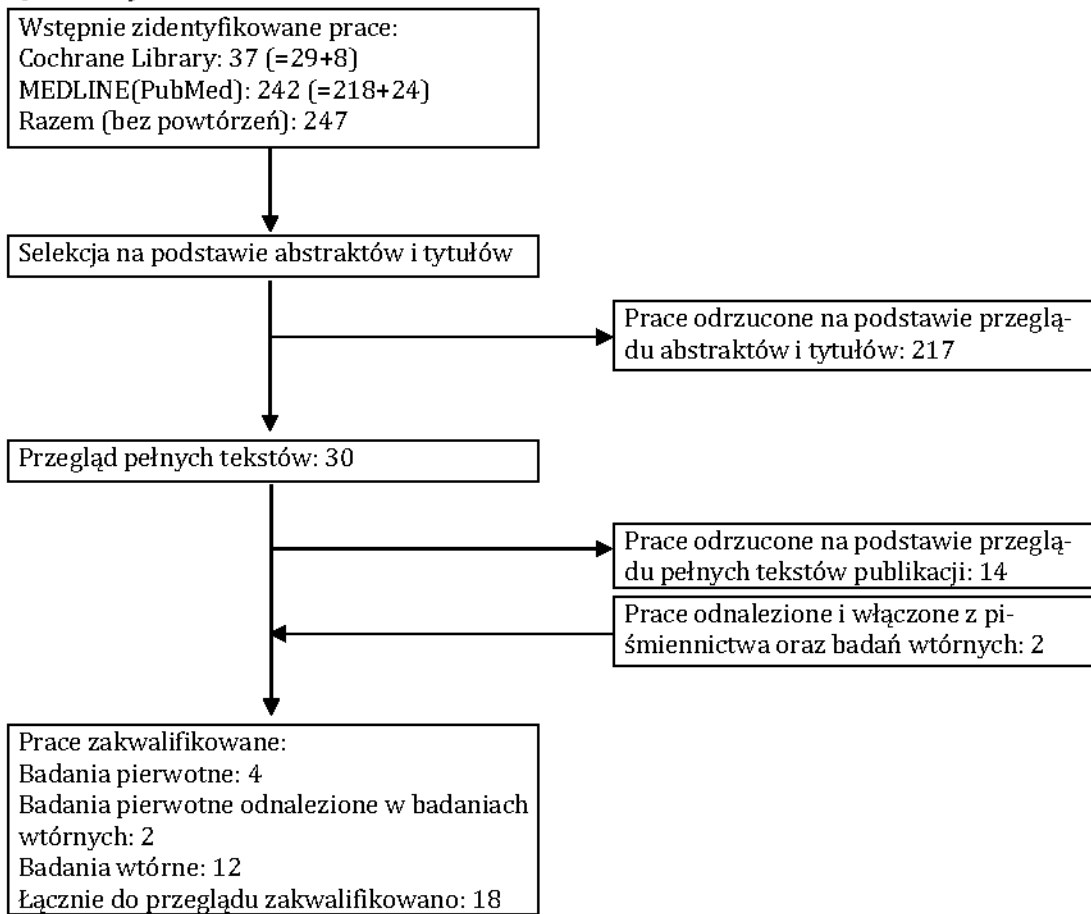
Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5017
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2487
#3	lung tumour:ti,ab,kw	2661
#4	lung neoplasm:ti,ab,kw	5797
#5	lung cancer:ti,ab,kw	9310
#6	lung carcinoma:ti,ab,kw	4494
#7	lung adenocarcinoma:ti,ab,kw	785
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	10989
#9	relaps*:ti,ab,kw	15538
#10	refract*:ti,ab,kw	8580
#11	recurren*:ti,ab,kw	32973
#12	resist*:ti,ab,kw	32990
#13	"prior treatment":ti,ab,kw	463
#14	"prior therapy":ti,ab,kw	318
#15	"previously treated":ti,ab,kw	1669

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#16	"pretreated":ti,ab,kw	1759
#17	"pre treated":ti,ab,kw	279
#18	"second line":ti,ab,kw	1664
#19	"2nd line":ti,ab,kw	266
#20	"rescue chemotherapy":ti,ab,kw	1
#21	"failed chemotherapy":ti,ab,kw	2
#22	second::ti,ab,kw	46119
#23	-line:ti,ab,kw	16840
#24	#22 and #23	2886
#25	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #24	85999
#26	(((((EQ-5D) or SF-36) or hui?) or time trade-off) or standard gamble) and ((hrqol) or "quality of life")) or utilit*	15440
#27	#8 and #25 and #26	40
#28	#8 and #25 and #26 Publication Year from 2005 to 2015	29

Tab. 84. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 26.11.2015.

Lp.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	5130
#2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	2559
#3	lung tumour:ti,ab,kw	3086
#4	lung neoplasm:ti,ab,kw	6224
#5	lung cancer:ti,ab,kw	10304
#6	lung carcinoma:ti,ab,kw	4724
#7	lung adenocarcinoma:ti,ab,kw	905
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	12 118
#9	relaps*:ti,ab,kw	17 109
#10	refract*:ti,ab,kw	9344
#11	recurren*:ti,ab,kw	35 446
#12	resist*:ti,ab,kw	35 832
#13	"prior treatment":ti,ab,kw	570
#14	"prior therapy":ti,ab,kw	409
#15	"previously treated":ti,ab,kw	1900
#16	"pretreated":ti,ab,kw	1892
#17	"pre treated":ti,ab,kw	312
#18	"second line":ti,ab,kw	1897
#19	"2nd line":ti,ab,kw	307
#20	"rescue chemotherapy":ti,ab,kw	1
#21	"failed chemotherapy":ti,ab,kw	2
#22	second::ti,ab,kw	49 358
#23	-line:ti,ab,kw	18 775
#24	#22 and #23	3259
#25	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #24	93 192
#26	(((((EQ-5D) or SF-36) or hui?) or time trade-off) or standard gamble) and ((hrqol) or "quality of life")) or utilit*	16 672
#27	#8 and #25 and #26 Publication Year from 2005 to 2015	8

Ryc. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM).



Tab. 85. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. Patient-Reported Outcomes and Quality of Life in PROFILE 1007: A Randomized Trial of Crizotinib Compared with Chemotherapy in Previously Treated Patients with ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2014 Nov;9(11):1625-33	Badanie wyłącznie wśród pacjentów z rearanżacją w genie ALK. Wyniki badania dotyczą przede wszystkim jakości życia. Użyteczności podane wyłącznie dla pacjentów stosujących docetaksel, pemetreksed lub kryzotonib (EQ-5D Crizotinib baseline mean: 0.72 (SD 0.25) Chemotherapy baseline mean: 0.69 (SD 0.26) Crizotinib 2nd-15th cycle mean: 0.82 (SD 0.01) Chemotherapy 2nd-15th cycle mean: 0.73 (SD 0.02) (p<0.001 for the difference vs. crizotinib) ) - brak użyteczności dla stanu progresji, PF oraz AE.
2	Galetta D, Pisconti S, Ciniere S, Pappagallo GL, Gebbia V, Borsellino N, Maiello E, Rinaldi A, Montrone M, Rizzo P, Marzano N, Sasso N, Febbraro A, Colucci. Induction pemetrexed and cisplatin followed by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: a quality of life-oriented randomized phase III study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (ERACLE). <i>Clin Lung Cancer.</i> 2011 Nov;12(6):402-6	Opis badania, brak wyników.
3	Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnen HW, Lorence RM, Miller VA, Palmer M, Yang JC. Symptom and quality of life benefit of afatinib in advanced non-small-cell lung cancer patients previously treated with erlotinib or gefitinib: results of a randomized phase IIb/III trial (LUX-Lung 1). <i>J Thorac Oncol.</i> 2013 Feb;8(2):229-37.	Wyniki badania dotyczą przede wszystkim jakości życia. Użyteczności podane wyłącznie dla pacjentów stosujących afatinib lub placebo - brak użyteczności dla stanu progresji, PF oraz AE.
4	Ring AE, Cheong KA, Watkins CL, Meddis D, Cella D, Harper PG. A Randomized Study of Electronic Diary versus Paper and Pencil Collection of Patient-Reported Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Patient.</i> 2008 Apr 1;1(2):105-13.	Brak użyteczności.
5	Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruysscher D, Hochstenbag M, Botterweck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax.</i> 2010 Oct;65(10):903-7	Wartości użyteczności nie odpowiadają modelowanym.
6	Jang RW, Le Maitre A, Ding K, Winton T, Bezjak A, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group JBR.10 trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Sep 10;27(26):4268-73	Pacjenci po resekcji guza, we wczesnym stadium raka płuc, nie ma informacji o II linii leczenia. Wartości użyteczności nie odpowiadają modelowanym.
7	Chouaid C, Atsou K, Hejblum G, Vergnenegre A. Economics of treatments for non-small cell lung cancer. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2009;27(2):113-25.	Brak użyteczności stanu zdrowia.
8	Hartwell D, Jones J, Loveman E, Harris P, Clegg A, Bird A. Topotecan for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2011 May;37(3):242-9. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.005. Epub 2010 Aug 14.	Publikacja dotyczy drobnokomórkowego raka płuc
9	Lange A, Prenzler A, Frank M, Golpon H, Welte T, von der Schulenburg JM. A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>BMC Pulm Med.</i> 2014 Dec 4;14:192. doi: 10.1186/1471-2466-14-192	Brak podanych wartości użyteczności,

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
10	Louie AV, Rodrigues G, Hannouf M, Lagerwaard F, Palma D, Zaric GS, Haasbeek C, Senan S. Withholding stereotactic radiotherapy in elderly patients with stage I non-small cell lung cancer and co-existing COPD is not justified: outcomes of a Markov model analysis. <i>Radiother Oncol.</i> 2011 May;99(2):161-5.	badanie dotyczy NDKRP I stopnia z współistniejącą POChP
11	Sher DJ, Wee JO, Punglia RS. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiotherapy and radiofrequency ablation for medically inoperable, early-stage non-small cell lung cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2011 Dec 1;81(5):e767-74.	brak użyteczności stanu zdrowia dla analizowanych w modelu stanów
12	Uyl-de Groot CA, McDonnell J, Ten Velde G, Radice D, Groen HJ. Cost-effectiveness of hypothetical new cancer drugs in patients with advanced small-cell lung cancer: results of a markov chain model. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2006 Sep;2(3):317-23	publikacja dotyczy drobnokomórkowego raka płuc
13	Loveman E, Jones J, Hartwell D, Bird A, Harris P, Welch K, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of topotecan for small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2010 Mar;14(19):1-204.	publikacja dotyczy drobnokomórkowego raka płuc
14	Dickson R, Bagust A, Boland A, Blundell M, Davis H, Dundar Y, Hockenhull J, Martin Saborido C, Oyee J, Ramani VS. Erlotinib monotherapy for the maintenance treatment of non-small cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2011 Dec;29(12):1051-62.	W modelu nie wyznaczano ICUR, brak zatem wartości użyteczności.

Tab. 86. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

Lp.	Publikacja	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
1	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84.	prospektywne kohortowe badanie przeprowadzone we Wielkiej Brytanii do badania zakwalifikowanie 100 uczestników populacja ogólna skala VAS, metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i> ) EQ-5D	<p>Wyniki nieskorygowane :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyraz wolny: 0,6532</li> <li>progresja: -0,1798</li> <li>odpowiedź: 0,0193</li> <li>stabilny stan: 0</li> <li>neutropenia: -0,08973</li> <li>gorączka neutropeniczna: -0,09002</li> <li>zmęczenie: -0,07346</li> <li>nudności: -0,04802</li> <li>biegunka: -0,0468</li> <li>wypadanie włosów: -0,04495</li> <li>wysypka: -0,03248</li> </ul> <p>Wartości użyteczności dla stanów zdrowia i współistniejących zdarzeń niepożądanych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stan progresji: 0,473</li> <li>stan odpowiedzi na leczenie: 0,673</li> </ul>	wyznaczone w badaniu spadki wartości użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zostały wykorzystane w niniejszej analizie ekonomicznej

Lp.	Publikacja	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz																																				
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie + biegunka: 0,626</li> <li>• odpowiedź na leczenie + zmęczenie: 0,599</li> <li>• odpowiedź na leczenie + gorączka neutropeniczna: 0,582</li> <li>• odpowiedź na leczenie + utrata włosów: 0,628</li> <li>• odpowiedź na leczenie + nudności/wymioty: 0,624</li> <li>• odpowiedź na leczenie + neutropenia: 0,583</li> <li>• odpowiedź na leczenie + wysypka: 0,640</li> <li>• stan stabilny + brak efektów ubocznych: 0,653</li> <li>• stan stabilny + zmęczenie: 0,580</li> <li>• stan stabilny + gorączka neutropeniczna: 0,563</li> <li>• stan stabilny + utrata włosów: 0,608</li> <li>• stan stabilny + nudności/wymioty: 0,605</li> <li>• stan stabilny + neutropenia: 0,563</li> <li>• stan stabilny + biegunka: 0,606</li> <li>• stan stabilny + wysypka: 0,621</li> </ul>																																					
2	Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M. LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 2014 Dec 17. pii: S0959-8049(14)01139-3.	badanie LUME-Lung 1, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone w 211 ośrodkach w 27 krajach II linia leczenia, porównanie nintedanib + docetaksel vs docetaksel	<p>Stan bez progresji:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tydzień</th> <th>Placebo</th> <th>Nintedanib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0,712(SD=0,01)</td> <td>0,712(SD=0,01)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,721(SD=0,014)</td> <td>0,719(SD=0,014)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0,697(SD=0,015)</td> <td>0,676(SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>0,674(SD=0,017)</td> <td>0,693(SD=0,017)</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>0,657(SD=0,016)</td> <td>0,675(SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>0,648(SD=0,016)</td> <td>0,661(SD=0,015)</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>0,639(SD=0,017)</td> <td>0,648(SD=0,016)</td> </tr> <tr> <td>21</td> <td>0,63(SD=0,018)</td> <td>0,634(SD=0,018)</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>0,621(SD=0,02)</td> <td>0,621(SD=0,019)</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>0,612(SD=0,023)</td> <td>0,607(SD=0,022)</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0,603(SD=0,026)</td> <td>0,593(SD=0,024)</td> </tr> </tbody> </table>	Tydzień	Placebo	Nintedanib	0	0,712(SD=0,01)	0,712(SD=0,01)	3	0,721(SD=0,014)	0,719(SD=0,014)	6	0,697(SD=0,015)	0,676(SD=0,015)	9	0,674(SD=0,017)	0,693(SD=0,017)	12	0,657(SD=0,016)	0,675(SD=0,015)	15	0,648(SD=0,016)	0,661(SD=0,015)	18	0,639(SD=0,017)	0,648(SD=0,016)	21	0,63(SD=0,018)	0,634(SD=0,018)	24	0,621(SD=0,02)	0,621(SD=0,019)	27	0,612(SD=0,023)	0,607(SD=0,022)	30	0,603(SD=0,026)	0,593(SD=0,024)	wykorzystano wartości użyteczności
Tydzień	Placebo	Nintedanib																																						
0	0,712(SD=0,01)	0,712(SD=0,01)																																						
3	0,721(SD=0,014)	0,719(SD=0,014)																																						
6	0,697(SD=0,015)	0,676(SD=0,015)																																						
9	0,674(SD=0,017)	0,693(SD=0,017)																																						
12	0,657(SD=0,016)	0,675(SD=0,015)																																						
15	0,648(SD=0,016)	0,661(SD=0,015)																																						
18	0,639(SD=0,017)	0,648(SD=0,016)																																						
21	0,63(SD=0,018)	0,634(SD=0,018)																																						
24	0,621(SD=0,02)	0,621(SD=0,019)																																						
27	0,612(SD=0,023)	0,607(SD=0,022)																																						
30	0,603(SD=0,026)	0,593(SD=0,024)																																						
3	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnrn HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with ad-	Prospektywne badanie przekrojowe przeprowadzone w 25 szpitalach w Europie, Kanadzie, Australii i Turcji N=263 pierwsza, druga, trzecia/czwarta linia leczenia	<p>II linia brak progresji (n=47) 0,74 (SD=0,18)                      II linia progresja choroby (n=17) 0,59 (SD=0,34)                      III/IV linia brak progresji (n=25) 0,62 (SD=0,29)                      III/IV linia progresja choroby (n=21) 0,46 (SD=0,38)</p>	wartości użyteczności dla stanów: brak progresji II linia i III/IV linia progresja choroby wykorzystano w analizie wrażliwości																																				

Lp.	Publikacja	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
	vanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol. 2013 Aug;8(8):997-1003.	wykorzystano EQ-5D, EQ-VAS		
4	Schuetz W, Tesch H, Bittner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. BMC Cancer. 2012 Jan 13;12:14	Prospektywne badanie przeprowadzone w Niemczech i Austrii N=521 II linia leczenia, pacjenci otrzymujący pemetrexed EQ-5D, EQ-VAS	<b>EQ-5D</b> Stan bez progresji 0,66 (SD=0,256) Inkrement po 2 cyklu (n=190): +0,02 (SD 0,214; p=0,003), Inkrement po 6 cyklu (n=61): +0,11 (SD 0,228; p<0,001). <b>EQ-VAS :</b> Średnia bazowa (n=225): 59,3 (SD 17,80) Inkrement po 2 cyklu (n=182): +3,3 (SD 12,58; p<0,001) Inkrement po 6 cyklu (n=60): +12,8 (SD 17,62; p<0,001)	można rozważyć wykorzystanie wartości użyteczności dla stanu bez progresji choroby w analizie wrażliwości.

Tab. 87. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

Lp.	Publikacja	Odwołanie do prac
1	Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodóvar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiro F, Silva C. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. Rev Port Pneumol. 2008 Nov-Dec;14(6):803-27	Wykorzystano użyteczności z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przez firmę Roche <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak progresji 0,451 (SD=0,170), progresja 0,217 (SD=0,011)</li> <li>• wartości użyteczności dla zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutropenia: 0,324 (SD=0,156)</li> <li>○ gorączka neutropeniczna 0,194 (SD =0,114)</li> <li>○ biegunka: 0,325 (SD=0,148)</li> <li>○ nudności 0,315 (SD =0,146)</li> <li>○ zapalenie jamy ustnej 0,321 (SD =0,136)</li> <li>○ neuropatia 0,306 (SD =0,163)</li> <li>○ wysypka 0,403 (SD =0,166)</li> </ul> </li> </ul>
2	Borget I, Cadranel J, Pignon JP, Quoix E, Coudert B, Westeel V, Dansin E, Madelaine J, Madroszyk A, Friard S, Daniel C, Morin F, Chouaid C; ERMETIC Collaborative Group. Cost-effectiveness of three strategies for second-line erlotinib initiation in nonsmall-cell lung cancer: the ERMETIC study part 3. Eur Respir J. 2012 Jan;39(1):172-9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> <li>• Lewis G, Peake M, Aultman R, et al. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-smallcell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res 2010; 38: 9-21. – za Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al: Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. Value Health 2006; 9: A298 (abstract PCN74).</li> </ul> Wartości użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnej 0,670 (0,27-0,80)</li> </ul>



Lp.	Publikacja	Odwołanie do prac
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylniej: 0,653 (0,26-0,78)</li> <li>• progresja choroby: 0,473 (0,19-0,56)</li> <li>• zgon: 0</li> </ul>
3	<p>Borget I, Pérol M, Pérol D, Lavolé A, Greillier L, Dô P, Westeel V, Crequit J, Léna H, Monnet I, Le Caer H, Fournel P, Falchero L, Poudenx M, Vaylet F, Chabaud S, Vergnenegre A, Zalcman G, Chouaid C; IFCT-GFPC investigators. Cost-utility analysis of maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib vs observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy for advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502-Eco phase III study. BMC Cancer. 2014 Dec 15;14:953</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84. <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia podtrzymująca: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obserwacja 0,693 (0,46; 0,88)</li> <li>○ chemioterapia dożylnie (gemcytabina) 0,653 (0,26; 0,78)</li> <li>○ doustna chemioterapia (erlotynib) 0,673 (0,27; 0,80)</li> </ul> </li> <li>• II linia leczenia <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia dożylna (pemetreksed) 0,653 (0,26; 0,78)</li> <li>○ opieka paliatywna 0,473 (0,19; 0,56)</li> <li>○ zgon 0</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
4	<p>Carlson JJ, Reyes C, Oestreicher N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer. 2008 Sep;61(3):405-15</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,40; 0,80)</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylniej: 0,65 (0,39; 0,78)</li> <li>• progresja choroby: 0,47 (0,28; 0,56)</li> <li>• stan stabilny + neutropenia: 0,56 (0,34; 0,67)</li> <li>• stan stabilny + gorączka neutropeniczna: 0,56 (0,34; 0,67)</li> <li>• stan stabilny + biegunka: 0,61 (0,37; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + nudności: 0,61 (0,37; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + zapalenie jamy ustnej: 0,61 (0,37; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + wysypka: 0,62 (0,37; 0,74)</li> <li>• zgon: 0,00 (0,00; 0,00)</li> </ul>
5	<p>Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. Value Health. 2009 Jan-Feb;12(1):20-7</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Bhalla S. Health utilities in the UK for second line non-small cell lung cancer. Value Health 2006;9: A296. (publikacja Nafees 2008)</li> <li>• Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. Value Health 2006;9:A298.</li> <li>• NICE. ERG Report: Erlotinib for the Treatment of Relapsed Non-small Cell Lung Cancer. Liverpool: The National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. (wykorzystano wartości użyteczności z Oxford Outcomes Study)</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,27; 0,80)</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylniej 0,65 (0,26; 0,78)</li> <li>• progresja choroby: 0,47 (0,19; 0,56)</li> </ul>

Lp.	Publikacja	Odwołanie do prac
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• stan stabilny + neutropenia: 0,56 (0,22; 0,67)</li> <li>• stan stabilny + gorączka neutropeniczna: 0,56 (0,22; 0,67)</li> <li>• stan stabilny + biegunka: 0,61 (0,24; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + nudności: 0,61 (0,24; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + zapalenie jamy ustnej: 0,61 (0,24; 0,73)</li> <li>• stan stabilny + neuropatia: 0,62 (0,25; 0,74)</li> <li>• stan stabilny + wysypka: 0,62 (0,25; 0,74)</li> </ul>
6	<p>Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac JB, Monnet I, Vergnenegre A; GFPC 0504 Team. Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504). BMC Cancer. 2012 Jul 20;12:301.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, de la Orden M: Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res 2010, 38:9-21.</li> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,27; 0,80)</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylniej 0,65 (0,26; 0,78)</li> <li>• progresja choroby: 0,47 (0,19; 0,56)</li> <li>• zgon: 0,00 (0,00; 0,00)</li> </ul>
7	<p>Chouaid C, Le Caer H, Corre R, Crequit J, Locher C, Falchero L, Dujon C, Berard H, Monnet I, Vergnenegre A. Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505). Clin Lung Cancer. 2013 Mar;14(2):103-7</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, de la Orden M: Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res 2010, 38:9-21.</li> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnej: 0,67 (0,27; 0,80)</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylniej 0,65 (0,26; 0,78)</li> <li>• progresja choroby: 0,47 (0,19; 0,56)</li> <li>• zgon: 0,00 (0,00; 0,00)</li> </ul>
8	<p>Horgan AM, Bradbury PA, Amir E, Ng R, Douillard JY, Kim ES, Shepherd FA, Leighl NB. An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1805-11</p>	<p>nie było różnic w średnich wartościach użyteczności ani w wartościach przeżycia skorygowanego o jakość pomiędzy porównywanymi terapiami</p>
9	<p>Jäkel A, Plested M, Dharamshi K, Modha R, Bridge S, Johns A. A systematic review of economic evaluations in second and later lines of therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. Appl Health Econ Health Policy. 2013 Feb;11(1):27-43</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hsia T, Chang G, Chen Y, et al. Pharmacoeconomic analysis of erlotinib as second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in Taiwan [abstract]. In: 14th European cancer conference, ECCC, 2007 Sept 23-27, Barcelona [J Cancer 2007;5 (4 Suppl):357]. (z publikacji Tabberer 2006)</li> <li>• Hsia T, Chang G, Chen Y, et al. Cost-effectiveness analysis of erlotinib compared with docetaxel and pemetrexed for secondline treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Taiwan</li> </ul>

Lp.	Publikacja	Odwołanie do prac
		<p>[abstract]. In: 10th Annual European Congress, ISPOR; 2007 Oct 20–23, Dublin [Value Health 2007;10 (6):A325]. (z publikacji Tabberer 2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Araujo A, Parente B, Sotto-Mayor R, et al. An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer. Rev Port Pneumol. 2008;14(6):803–27.</li> <li>• Negreiro F, Pereira C, Pereira H, et al. Economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as 2<sup>nd</sup> or 3<sup>rd</sup> line treatment of non-small-cell lung cancer [PCN52]. In: 11th Annual European Congress, ISPOR, 2008 Nov 1, Athens. Bradbury P, Jang R, Isogai P, et al. A cost utility analysis of erlotinib in patients with previously treated advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC) [abstract]. In: 13th Annual international meeting, ISPOR, 2008 May 3–7, Toronto.</li> <li>• Rubio-Terres C, Alvarez Sanz C, Gylmark GM. Pharmacoeconomic analysis in Spain of therapy with erlotinib, docetaxel, pemetrexed or best supportive care in patients with advanced non-small cell lung cancer who have failed previous chemotherapy regimens [abstract]. In: 11th Annual European Congress, ISPOR 2008 Nov 8–11, Athens [Value Health 2006 Nov; 9 (6):A283].</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak progresji 0,451</li> <li>• progresja 0,217</li> </ul>
10	<p>Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. Asia Pac J Clin Oncol. 2012 Mar;8(1):53-61.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S et al. Health state utilities for non-small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> <li>• Doyle S. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2008; 62: 374–80</li> <li>• The National Institute for Health and Clinical Excellence. Details of ERG adjustments to results of Roche submitted economic model. ERG addendum to manufacturers' model, 2007 D</li> </ul> <p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan przed progresją choroby 0,3778 (0,3048; 0,4568)</li> <li>• Spadek użyteczności w porównaniu do stanu przed progresją choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ po progresji 0,2844 (0,2187; 0,3606)</li> <li>○ terapia dożylna: 0,0425 (0,0199; 0,0885)</li> <li>○ terapia doustna: 0,0139 (0,0036; 0,0515)</li> </ul> </li> <li>• spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutropenia: 0,0897 (0,0591; 0,1203)</li> <li>○ łysienie: 0,0449 (0,0215; 0,0916)</li> <li>○ gorączka neutropeniczna: 0,0900 (0,0577; 0,1223)</li> <li>○ duszności: 0,0500 (0,0249; 0,0980)</li> <li>○ osłabienie: 0,0735 (0,0415; 0,1268)</li> </ul> </li> </ul>
11	<p>Vergnenegre A, Corre R, Berard H, Paillotin D, Dujon C, Robinet G, Crequit J, Bota S, Thomas P, Chouaid C; 0506 GFPC Team. Cost-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 84.</li> </ul>

Lp.	Publikacja	Odwołanie do prac
	effectiveness of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer: an economic, randomized, prospective, multicenter phase III trial comparing docetaxel and pemetrexed: the GFPC 05-06 study. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):161-8.	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie: 0,712</li> <li>• Odpowiedź na leczenie + zdarzenia niepożądane ¾ stopnia: 0,666</li> <li>• Choroba stabilna: 0,626</li> <li>• Choroba stabilna + zdarzenia niepożądane ¾ stopnia: 0,580</li> <li>• Progresja choroby: 0,473</li> <li>• Progresja choroby + zdarzenia niepożądane ¾ stopnia: 0,460</li> </ul>
12	Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, de la Orden M. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. J Int Med Res. 2010 Jan-Feb;38(1):9-21.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al: Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. Value Health 2006; 9: A298 (abstract PCN74).</li> </ul> <p>Stan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez progresji (terapia doustna) 0,451</li> <li>• bez progresji (terapia dożylna) 0,426</li> <li>• progresja choroby 0,217</li> </ul> <p>Zdarzenia niepożądane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wysypka: 0,4</li> <li>• biegunka: 0,32</li> <li>• zmęczenie - użyteczność równa stanowi bez progresji</li> <li>• jadłowstręt - użyteczność równa stanowi bez progresji</li> <li>• neutropenia stopień 4: 0,32</li> <li>• gorączka neutropeniczna: 0,19</li> <li>• nudności: 0,32</li> <li>• infekcja - użyteczność równa stanowi bez progresji</li> <li>• zapalenie jamy ustnej: 0,32</li> <li>• neuropatia: 0,31</li> </ul>

Tab. 88. Badania pierwotne wymieniane w zidentyfikowanych publikacjach wtórnych.

Lp.	Publikacja	Populacja	Wartości użyteczności	Uwagi
1	Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al: Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. Value Health 2006; 9: A298 (abstract PCN74).	pacjenci z NDKRP, N=154 populacja z Wielkiej Brytanii EQ-5D	<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stan bliski śmierci 0,15</li> <li>• odpowiedź na leczenie 0,49</li> <li>• choroba stabilna bez leczenia 0,46</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii dożylnych 0,43</li> <li>• choroba stabilna podczas terapii doustnych 0,45</li> <li>• progresja choroby 0,22</li> </ul> <p>Spadek użyteczności związany z działaniami niepożądanymi:</p>	Nie wykorzystano wartości użyteczności w niniejszej analizie Podano wartości użyteczności związane z terapią dożylną i doustną Można ewentualnie wykorzystać dekrementy użyteczności w ramach analizy wrażliwości.

*Nintedanib (Vargate®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.*

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka neutropeniczna -0,27</li> <li>• wysypka -0,06</li> <li>• neuropatia -0,15</li> <li>• neutropenia -0,14</li> <li>• nudności -0,14</li> <li>• zapalenie jamy ustnej -0,14</li> <li>• biegunka -0,13</li> </ul>	
2	Doyle S. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2008; 62: 374-80		<p>Wartości użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie 0,712</li> <li>• choroba stabilna 0,626</li> <li>• choroba stabilna + kaszel 0,580</li> <li>• choroba stabilna + duszności 0,576</li> <li>• choroba stabilna + ból 0,557</li> <li>• choroba stabilna + kaszel, duszności i ból 0,461</li> </ul>	Brak wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

## 8 Aneks 3. Informacja nt. spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom ekonomicznym

Tab. 89. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej.

	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
Czy informacje zawarte w analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych?			
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	TAK	
	b) analizę wrażliwości,	TAK	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	TAK	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	TAK	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	TAK	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	n.a.	Przedstawiono koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	TAK	
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	TAK	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	n.a.	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	n.a.	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a, i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		

	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	TAK	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	n.a.	
	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.a.	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	n.a.	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	TAK	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	TAK	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	TAK	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	TAK	
<b>Ogólne adnotacje</b>			
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	TAK	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	

## 9 Aneks 4. Ankieta

**Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu w ramach programu lekowego „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”**

Szanowni Panowie!  
Poniższe pytania mają na celu uzyskanie informacji niezbędnych do przygotowania dokumentacji HTA (raportu oceny technologii medycznych), na potrzeby Ministerstwa Zdrowia oraz Agencji Oceny Technologii Medycznych.

– miejsce do uzupełnienia  
.....  
..... – miejsce do uzupełnienia

### I. Wybór komparatorów

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej nintedanib będzie podawany w skojarzeniu z docetakselem w ramach programu lekowego (PL). Obecnie w PL w II linii leczenia dostępne są następujące leki:

- pemetreksed,
- erlotynib – u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka,
- gefitynib – u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka.

Wydaje się zatem, że najbardziej zasadnym komparatorem jest pemetreksed, gdyż jest stosowany w PL i nie jest ograniczony żadnymi dodatkowymi warunkami (mutacją). Wówczas produkty lecznicze – erlotynib i gefitynib – byłyby komparatorami w subpopulacji z mutacją EGFR. Dodatkowo, zgodnie z wieloma wytycznymi praktyki klinicznej, lekiem zalecanym w II linii leczenia NDRP jest także docetaksel w monoterapii, który obecnie nie jest refundowany w ramach PL (lecz w ramach chemioterapii standardowej).

Prosimy o komentarze w poniższych kwestiach.

1. Czy u pacjentów z mutacją aktywującego genu EGFR można stosować w ramach PL (i czy zdarza się to w praktyce klinicznej) pemetreksed lub (w razie ew. włączenia do PL) nintedanib z docetakselem?

.....

2. Czy traktować docetaksel jako komparator dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem, mimo że docetaksel nie jest dostępny w PL?



.....

3. Reasumując, jakie alternatywne leki do nintedanibu z docetakselem należy uwzględnić?

.....

.....

.....

II. Szczegóły dot. leczenia pemetreksedem w programie lekowym

Zgodnie z PL stosowanie pemetreksedu w II linii leczenia może obejmować maksymalnie 6 cykli 21-dniowych (punkt 2.1.1). Długość terapii pemetreksedem nie jest tak jasno określona, jak w przypadku leczenia erlotynibem lub gefetinibem, które powinno trwać do progresji choroby (punkt 2.2.1).

1. Co dzieje się z pacjentem po 6 cyklach stosowania pemetreksedu, jeżeli uzyska on odpowiedź na leczenie i nie doświadczy progresji choroby/poważnych działań niepożądanych? Czy może natychmiast ponownie przystąpić do programu lekowego?

.....

III linia leczenia (pacjenci w stanie progresji po niepowodzeniu terapii aktywnej w ramach II linii)

Poniższe pytania mają na celu określenie, jak wygląda w praktyce III linia leczenia NDRP w Polsce w przypadku niepowodzenia terapii aktywnej w ramach II linii leczenia. Pacjenci znajdują się wówczas w stanie progresji.

1. Jaki odsetek pacjentów po niepowodzeniu II linii otrzymuje aktywne leczenie (z wymienieniem stosowanych substancji czynnych i ich dawką), a jaki BSC. Suma odsetków musi wynosić 100%.

Terapia aktywna (substancja czynna + dawka):	Odsetek pacjentów:
BSC	
SUMA	100%

2. Jeżeli część pacjentów stosuje terapię aktywną w ramach III linii, bardzo proszę oszacować, ile czasu trwa **przeciętnie** takie aktywne leczenie?

.....

3. Jeżeli część pacjentów stosuje terapię aktywną w ramach III linii leczenia, bardzo proszę o określenie **przeciętnych** zasobów zużytych w związku z monitorowaniem pacjentów, stosujących tę terapię, w przeliczeniu na 3-tygodniowe cykle.

Procedury medyczne (np. wizyty u specjalistów, hospitalizacje, testy laboratoryjne, badania, leki)	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%)	Średnia liczba procedur (np. wizyt/dni hospitalizacji/ testów) dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni wśród pacjentów stosujących procedurę

4. Jakie procedury składają się na BSC u pacjentów w stanie progresji (po niepowodzeniu II linii leczenia)? Bardzo proszę o określenie **przeciętnych** zasobów zużytych w związku z monitorowaniem pacjentów otrzymujących BSC, w przeliczeniu na 3-tygodniowe cykle.

Procedury medyczne (np. wizyty u specjalistów, hospitalizacje, testy laboratoryjne, badania, leki)	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%)	Średnia liczba procedur (np. wizyt/dni hospitalizacji/ testów) dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni wśród pacjentów stosujących procedurę

Komentarz:

.....  
 .....

III. Zużycie zasobów w leczeniu działań niepożądanych

1. Bardzo proszę o podanie **przeciętnego** zużycia zasobów w Polsce związanych z leczeniem najważniejszych i najczęściej występujących działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (poza biegunką, którą wyróżniono także w stopniu 2.).

Procedury medyczne (np. wizyty u specjalistów, hospitalizacje, testy laboratoryjne, badania, leki)	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%)	Średnia liczba procedur (np. wizyt/dni hospitalizacji/ testów) dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni wśród pacjentów stosujących procedurę	Uwagi
<b>podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej</b>			
<b>podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej</b>			
<b>anemia</b>			
<b>biegunka st. 2</b>			
<b>biegunka st. 3 i 4</b>			
<b>zmęczenie</b>			
<b>gorączka neutropeniczna</b>			

<b>infekcja</b>			
<b>nudności i wymioty</b>			
<b>wysypka</b>			
<b>neutropenia</b>			
<b>trombocytopenia</b>			
<b>zmniejszenie liczby białych krwinek</b>			

Komentarz:

.....

2. W modelu ekonomicznym część pacjentów, pomimo przebywania w stanie stabilnym (*progression-free*), przestaje stosować leki i otrzymuje wyłącznie BSC. Czy taki mechanizm jest realistyczny w polskiej praktyce klinicznej? Jakie procedury medyczne/leki będą składały się na takie BSC (czyli rozumiane inaczej niż w pytaniu 4 w sekcji „III linia leczenia”) w warunkach polskich?

.....  
 .....

Procedury medyczne (np. wizyty u specjalistów, hospitalizacje, testy laboratoryjne, badania, leki)	Odsetek pacjentów stosujących procedurę (%)	Średnia liczba procedur (np. wizyt/dni hospitalizacji/ testów) dla jednego pacjenta w ciągu 3 tygodni wśród pacjentów stosujących procedurę

Komentarz:

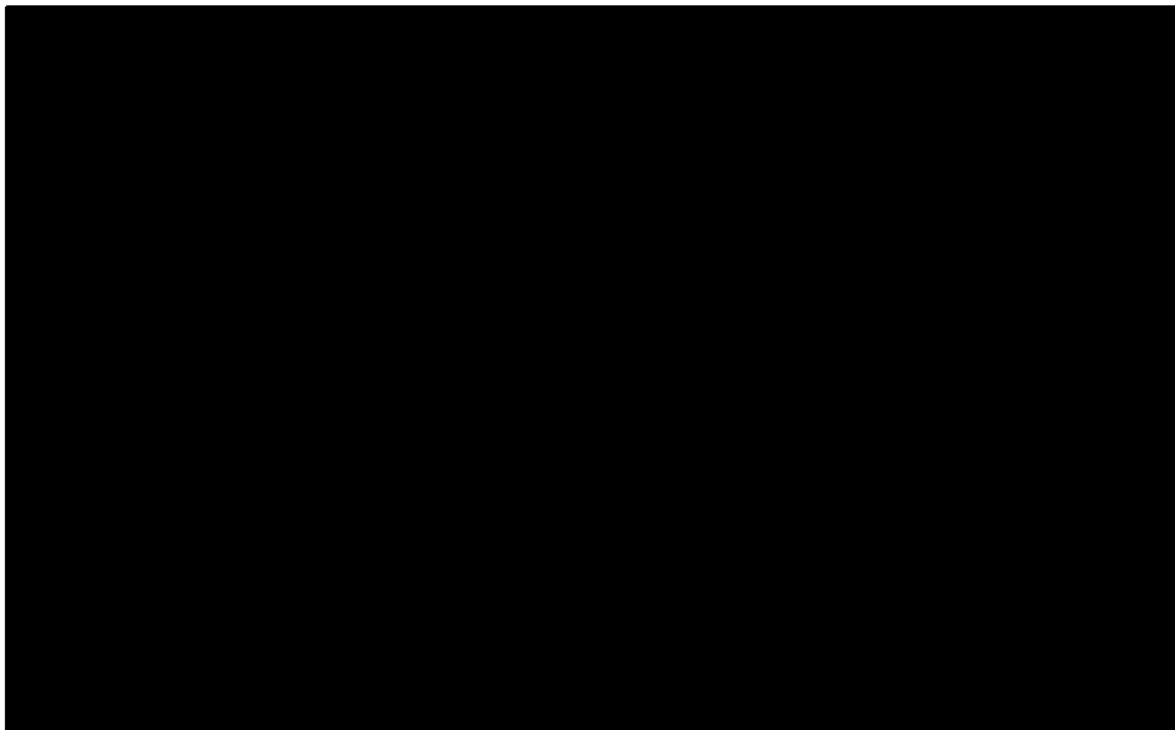
.....

3. Jakie procedury medyczne są związane ze stosowaniem docetakselu w monoterapii, czyli poza programem lekowym? Czy można przyjąć takie same procedury (podczas monitorowania pacjentów) jak dla leków stosowanych w ramach programu? Dodatkowo, w jakim trybie przebiega podanie leku (hospitalizacja jednodniowa, ambulatorium, hospitalizacja)?

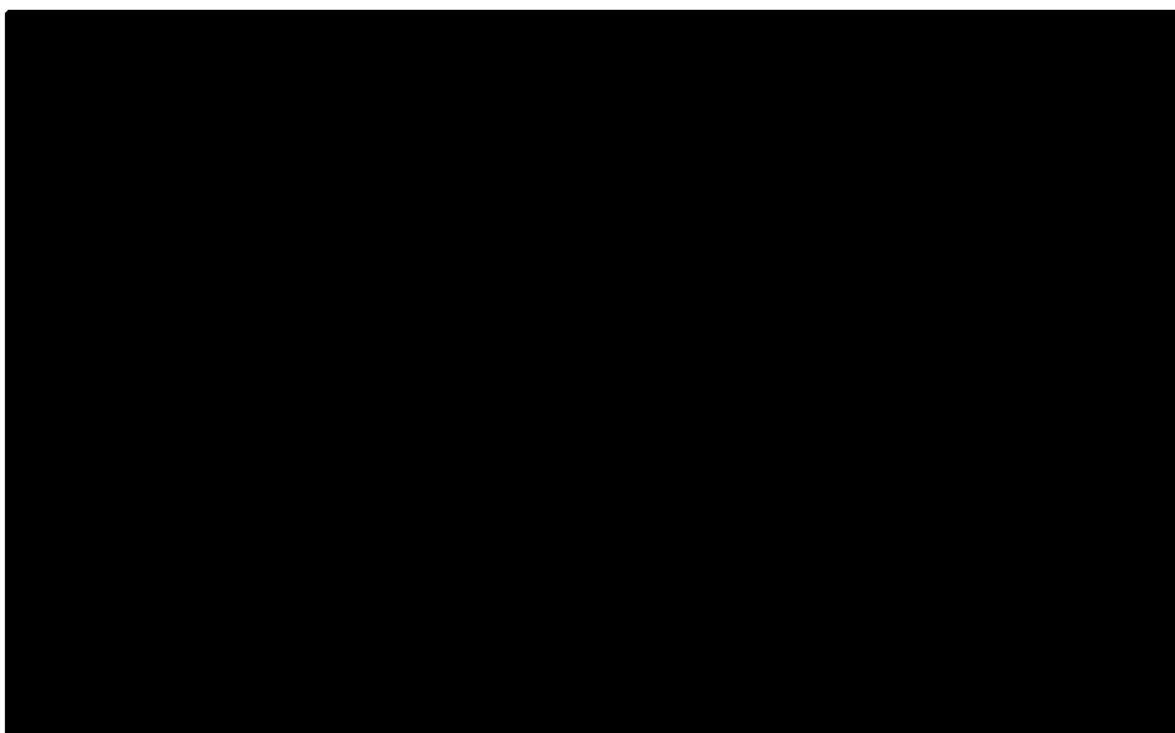
.....

## **10 Aneks 5 Dopasowanie krzywych**

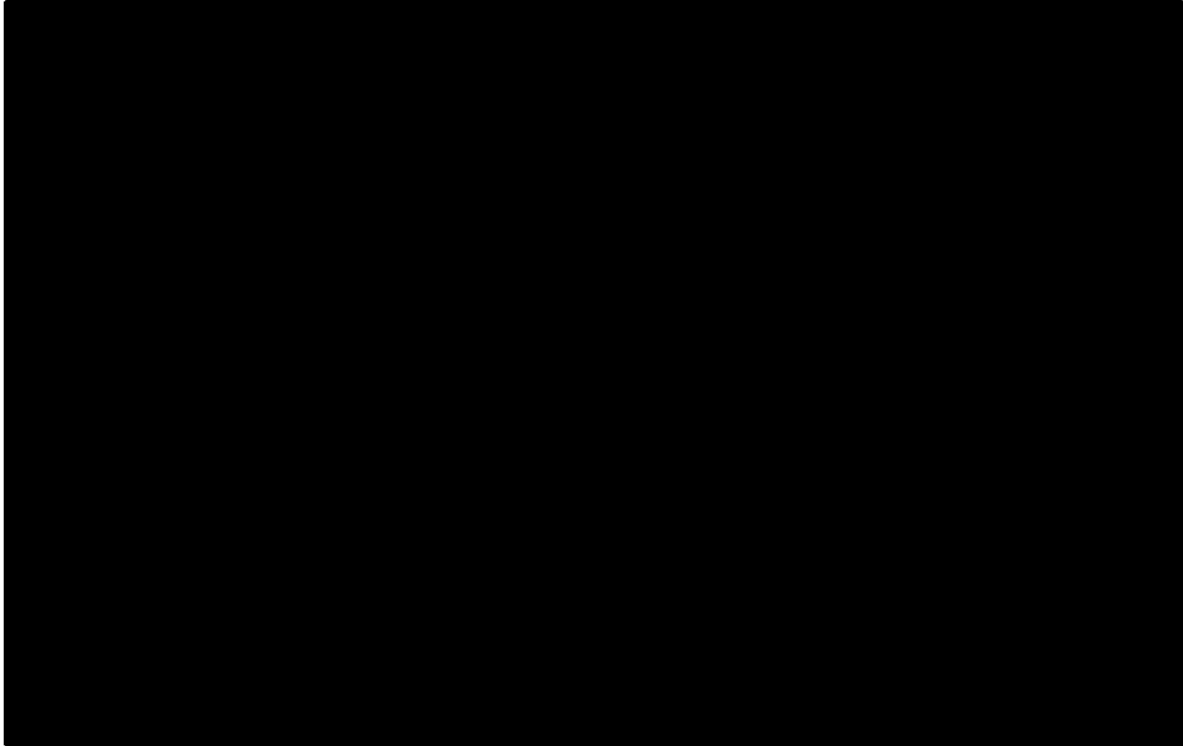
Ryc. 20. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. PFS, nintedanib. [24]



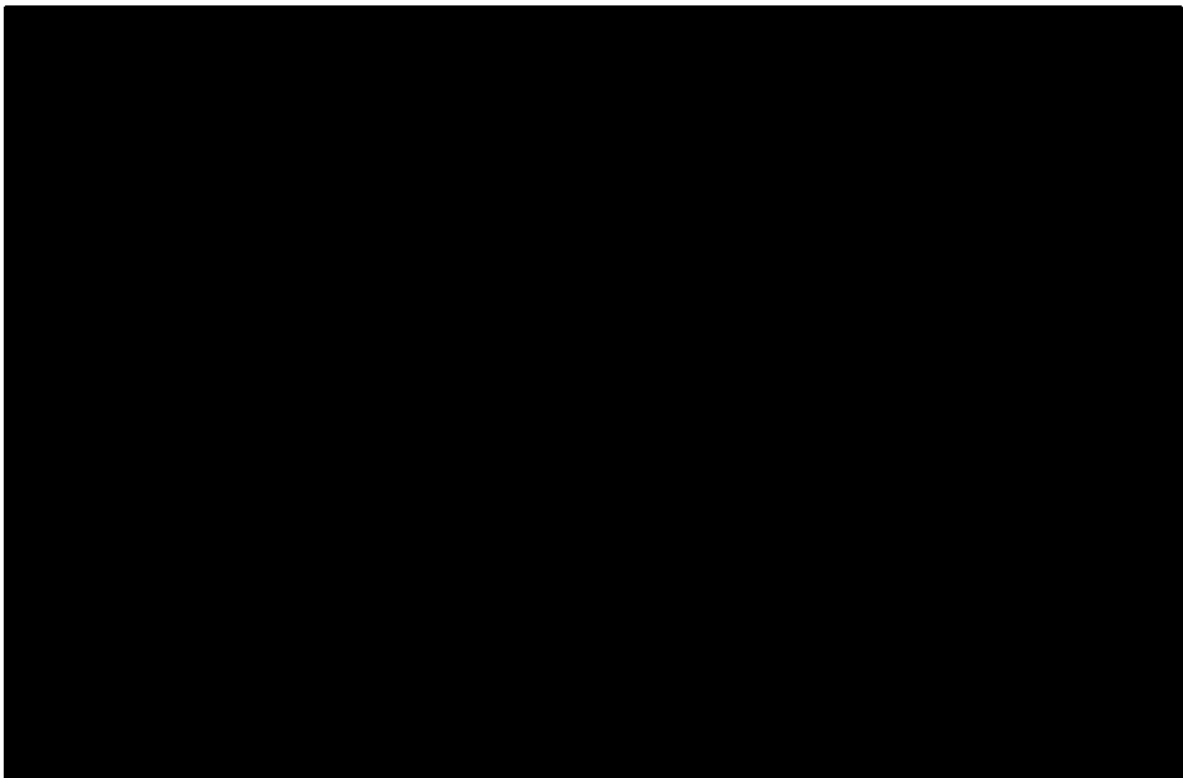
Ryc. 21. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. PFS, placebo. [24]



Ryc. 22. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. OS, nintedanib. [24]



Ryc. 23. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. OS, placebo. Separate Models. [24]



## Spis tabel

Tab. 1. Średni czas terapii drugiej linii.....	13
Tab. 2. Intensywność dawki.....	14
Tab. 3. Wyniki skuteczności wykorzystane w modelu.....	15
Tab. 4. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu.....	16
Tab. 5. Monitoring podczas stosowania terapii II linii [37].....	18
Tab. 6. Koszt poszczególnych opakowań docetakselu [23].....	21
Tab. 7. Szacowanie średniego kosztu terapii docetakselom w oparciu o rozkład powierzchni ciała pacjentów.....	21
Tab. 8. Koszt poszczególnych opakowań pemetreksedu [23].....	21
Tab. 9. Szacowanie średniego kosztu terapii pemetreksedem w oparciu o rozkład powierzchni ciała pacjentów.....	21
Tab. 10. Kalkulacja ceny nintedanibu.....	23
Tab. 11. Kalkulacja kosztów pemetreksedu [23, 32, 33, 34].....	23
Tab. 12. Kalkulacja kosztów docetakselu [23, 32, 33, 34].....	23
Tab. 13. Koszty podania leków [14, 41, 37].....	25
Tab. 14. Monitoring pacjentów przerywających leczenie w II linii [14, 40].....	26
Tab. 15. Koszt chemioterapii w III linii.....	29
Tab. 16. Postępowanie po niepowodzeniu II linii leczenia [42, 23].....	30
Tab. 17. Monitorowanie pacjentów aktywnie leczonych w III linii [23, 14, 42].....	32
Tab. 18. Leczenie zachowawcze u pacjentów w stanie progresji (po niepowodzeniu II linii leczenia) [23, 14, 39, 42, 43].....	32
Tab. 19. Koszty radioterapii paliatywnej [23, 14, 42, 43, 39].....	33
Tab. 20. Koszt innych leków stosowanych po niepowodzeniu II linii leczenia [23].....	34
Tab. 21. Procedury i hospitalizacje związane z leczeniem działań niepożądanych [14, 40, 41].....	35
Tab. 22. Kalkulacja kosztu [REDACTED].....	36
Tab. 23. [REDACTED] [23].....	37
Tab. 24. Leki stosowane w nudnościach i wymiotach [23].....	39
Tab. 25. Koszt q [23].....	40
Tab. 26. Koszt [REDACTED] [23].....	40
Tab. 27. [REDACTED].....	41
Tab. 28. [REDACTED].....	43
Tab. 29. [REDACTED].....	43
Tab. 30. [REDACTED].....	43
Tab. 31. Oszacowane średnie koszty leczenia działań niepożądanych.....	44
Tab. 32. Wartości użyteczności w stanie bez progresji choroby i z progresją.....	46
Tab. 33. Wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013.....	47
Tab. 34. Spadek użyteczności związany z występowaniem zdarzeń niepożądanych.....	47
Tab. 35. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.....	47
Tab. 36. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.....	49



Tab. 37. Rozkłady wykorzystane w PSA.....	50
Tab. 38. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN).....	53
Tab. 39. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN) – wariant z RSS.....	54
Tab. 40. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz A.....	55
Tab. 41. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.....	56
Tab. 42. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B.....	57
Tab. 43. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.....	58
Tab. 44. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C.....	59
Tab. 45. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C, wariant z RSS.....	60
Tab. 46. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D.....	61
Tab. 47. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D, wariant z RSS.....	61
Tab. 48. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E.....	62
Tab. 49. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E, wariant z RSS.....	63
Tab. 50. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F.....	64
Tab. 51. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F, wariant z RSS.....	65
Tab. 52. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G.....	66
Tab. 53. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G, wariant z RSS.....	67
Tab. 54. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H.....	68
Tab. 55. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H, wariant z RSS.....	69
Tab. 56. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I.....	69

Tab. 57. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I, wariant z RSS.....	70
Tab. 58. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN).....	71
Tab. 59. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN) – wariant z RSS.....	73
Tab. 60. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz A.....	74
Tab. 61. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.....	74
Tab. 62. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B.....	75
Tab. 63. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz B, wariant z RSS.....	76
Tab. 64. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C.....	77
Tab. 65. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz C, wariant z RSS.....	78
Tab. 66. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D.....	79
Tab. 67. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz D, wariant z RSS.....	80
Tab. 68. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E.....	81
Tab. 69. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz E, wariant z RSS.....	82
Tab. 70. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F.....	83
Tab. 71. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz F, wariant z RSS.....	83
Tab. 72. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G.....	84
Tab. 73. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz G, wariant z RSS.....	85
Tab. 74. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H.....	86
Tab. 75. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz H, wariant z RSS.....	87

Tab. 76. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I.....	88
Tab. 77. Wyniki: efekty zdrowotne oraz koszty (PLN), inkrementalne QALY, koszty (PLN), ICUR (PLN/QALY) oraz ceny progowe (PLN), analiza wrażliwości – scenariusz I, wariant z RSS.....	89
Tab. 78. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania 26.11.2015.....	102
Tab. 79. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania 26.11.2015.....	102
Tab. 80. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem. ....	103
Tab. 81. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 17.03.2015.....	105
Tab. 82. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 26.11.2015.....	105
Tab. 83. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 17.03.2015.....	106
Tab. 84. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 26.11.2015.....	107
Tab. 85. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem. ....	109
Tab. 86. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych .....	110
Tab. 87. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych.....	112
Tab. 88. Badania pierwotne wymieniane w zidentyfikowanych publikacjach wtórnych.....	116
Tab. 89. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej. ....	118

## **Spis rycin**

Ryc. 1. Sieć dowodów dostępna w ramach Analizy klinicznej.....	15
Ryc. 2. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, bez RSS.....	90
Ryc. 3. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, bez RSS.....	91
Ryc. 4. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, z RSS.....	91
Ryc. 5. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa wspólna, z RSS.....	92
Ryc. 6. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, bez RSS.....	92
Ryc. 7. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, bez RSS.....	93
Ryc. 8. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, z RSS.....	93
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z docetakselem w monoterapii. Perspektywa NFZ, z RSS.....	94
Ryc. 10. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, bez RSS.....	94
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, bez RSS.....	95
Ryc. 12. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, z RSS.....	95
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa wspólna, z RSS.....	96
Ryc. 14. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, bez RSS.....	96
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, bez RSS.....	97
Ryc. 16. Wykres rozrzutu dla porównania nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, z RSS.....	97
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności dla nintedanibu podawanego z docetakselem w porównaniu z pemetreksedem. Perspektywa NFZ, z RSS.....	98
Ryc. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM).....	103
Ryc. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUORUM).....	108
Ryc. 20. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. PFS, nintedanib. [24].....	126
Ryc. 21. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. PFS, placebo. [24].....	126
Ryc. 22. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. OS, nintedanib. [24].....	127

Ryc. 23. Krzywe przeżycia zbudowane w oparciu o model parametryczny. OS, placebo.  
Separate Models. [24]..... 127

## **Piśmiennictwo**

1. ██████████ Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2015.
2. ██████████ Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza skuteczności klinicznej. Warszawa, 2015.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, "Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)", 2009.
4. Aranesp. Darbopoetyna alfa. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000332/WC500026149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf) [dostęp 2015.03.16]
5. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. J Thorac Oncol. Aug 2013;8(8):997-1003.
6. Economic Evaluation of Nintedanib as a Second-line Therapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. Cost-effectiveness Model Technical Report. 6 June 2014.
7. EMEND. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/Emend\\_80\\_125.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Emend_80_125.pdf) [dostęp 2015.03.13]
8. Erlotynib. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000618/WC500033994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf) [dostęp 2015.03.26]
9. Gefitynib. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001016/WC500036358.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf) [dostęp 2015.03.26]
10. Główny Urząd Statystyczny, Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-województw-nts2-i-podregionow-nts3.281.2.html> [dostęp: 2015.12.07]
11. [http://v3.bartoszmowi.pl/phx\\_preparat/1213](http://v3.bartoszmowi.pl/phx_preparat/1213) [dostęp 2015.11.20]
12. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-743\\_Tarceva.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-743_Tarceva.cfm) [dostęp 2015.11.23]
13. [http://www.bartoszmowi.pl/phx\\_intl/Bacitracin%20zinc+Neomycin%20sulphate+Polymyxin%20B%20sulphate](http://www.bartoszmowi.pl/phx_intl/Bacitracin%20zinc+Neomycin%20sulphate+Polymyxin%20B%20sulphate) [dostęp 2015.03.13]
14. Informator o zawartych umowach <http://www2.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>

16. 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.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124/resources/guidance-pemetrexed-for-the-treatment-of-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [dostęp 2015.03.11]
18. NeoRocormon. Epoetyna beta. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000116/WC500024979.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000116/WC500024979.pdf) [dostęp 2015.03.16]
19. NICE technology appraisal guidance [TA124]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta124> [dostęp 2015.03.25]
20. Nintedanib. Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002569/WC500179970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf) [dostęp 27.02.2015]
21. Novello S, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard J, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Griebisch I, Palmer M, Reck M. LUME-Lung 1 Study Group. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2014 Dec 17. pii: S0959-8049(14)01139-3.
22. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf).
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>. [dostęp 2015.11.12]
25. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, for the LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;
26. Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. *PLoS One*. 2010 Jan 28;5(1):e8933.

27. Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*. 2012 Jan 13;12:14.
28. Tabberer M, Stamuli E, Walker M, et al: Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. *Value Health* 2006; 9: A298 (abstract PCN74).
29. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. (dostęp 2015.11.12)  
<http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
31. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.  
<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20001141188> ostatni ostep 2015.02.09;
32. Wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do grudnia 2014 r. (dostęp 2015.11.12) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-grudzien-2014-r,6644.html>
33. Wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do lipca 2014 r. (dostęp 2015.11.12) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/refundacja-styczen-lipiec-2014-r,6498.html>
34. Wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do lipca 2015 r. (dostęp 2015.11.12) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6768.html>
35. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na użytek własny.
36. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0015/30363/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf) [dostęp 2015.03.26]
37. Zarządzenie NR 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy



- zdrowotne (lekowe) <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712015dgl,6419.html> [dostęp 2015.11.09]
38. Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-152014dgl,6066.html>
39. Zarządzenie Nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-512014dsoz,6245.html>
40. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html>
41. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. (dostęp 2015.11.12) <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-192015dgl,6375.html>
42. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
43. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882013dsoz,5849.html>